

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 775**

51 Int. Cl.:

A61M 5/148 (2006.01)

A61M 5/142 (2006.01)

A61M 5/145 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2008 E 08738251 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2012 EP 2144647**

54 Título: **Dispositivo de suministro de fármaco controlable accionado por batería expansible**

30 Prioridad:

23.04.2007 US 925651 P

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

15.02.2013

73 Titular/es:

**STEADYMED. LTD. (100.0%)
27 HABARZEL STREET
69710 TEL AVIV, IL**

72 Inventor/es:

**GENOSAR, AMIR;
GOLDSTEIN, JONATHAN;
FLEISHER, NILES A.;
BACHAR, YEHUDA y
ALDAR, YOSSI**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PALMERO, Fe

ES 2 395 775 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 suministro de fármaco controlable accionado por batería expansible

5 Campo de la invención

La presente invención está en el campo de los dispositivos de suministro de fármaco. En particular, esta invención describe el uso de un dispositivo de suministro de fármaco controlable accionado por una batería de generación de desplazamiento.

10

Antecedentes de la invención

Los dispositivos de suministro de fármaco tales como bombas de infusión normalmente requieren altos criterios de controlabilidad con el fin de garantizar que el suministro de fármaco sea fiable y preciso. El documento WO 2007/129317 de algunos de los presentes inventores enseña el uso de una batería de generación de desplazamiento para accionar un dispositivo de suministro de fármaco en miniatura. Sin embargo, esta solicitud no enseña los elementos de control de un dispositivo de este tipo requeridos para garantizar la precisión y fiabilidad. La intercalación es un proceso conocido por el que especies de intercalación dentro de una célula de batería penetran en un electrodo y se disponen por sí mismas en el mismo. Las especies de intercalación pueden incluir un ión, un protón, un metal alcalino o un metal alcalinotérreo. El electrodo puede experimentar expansión o contracción con la intercalación. Por ejemplo, las especies de intercalación pueden ser un ión litio, y el electrodo cuyo volumen se cambia puede contener estaño (Sn) o silicio (Si). En estos ejemplos y otros, el cambio de volumen del electrodo puede hacer que la célula de batería sirva como actuador que puede aplicar movimiento a un objeto físico conectado al actuador. La gran expansión que puede proporcionarse mediante el uso de una reacción de intercalación de litio-estaño se conoce en la técnica anterior. Por ejemplo, la investigación de la Universidad de Carolina del Sur ha notificado una expansión de volumen del 259%. La técnica anterior que describe el uso de intercalación para realizar accionamiento incluye la patente estadounidense n.º 6.577.039, el documento US 20060102455 así como referencias citadas por estas patentes.

15

20

25

30

El documento WO 2007/010522 a nombre del presente solicitante enseña un dispositivo de suministro de fármaco que utiliza la expansión de volumen para implementar un dispositivo de suministro de fármaco de infusión lenta.

35

El documento WO 2007/129317 también a nombre del presente solicitante y publicado el 15 de noviembre de 2007 (es decir tras la prioridad de la presente solicitud) enseña asimismo un dispositivo de suministro de fármaco que utiliza la expansión de volumen para implementar un dispositivo de suministro de fármaco de infusión lenta.

40

El documento US 2007/0062250 describe un mecanismo de control de tipo servo para una bomba de infusión controlada electrónicamente en el que un sensor de posición (magnético) es la fuente de retroalimentación posicional para el controlador de la bomba. La posición real, tal como se determina únicamente por este sensor, se compara con la posición deseada o esperada, y la bomba se impulsa en consecuencia con el fin de salvar cualquier diferencia entre la posición real y la teórica.

Sumario de la invención

45

Por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un sistema de control para un suministro de fármaco en miniatura basándose en una batería de generación de desplazamiento y que incorpora información posicional real proporcionada por un sensor de desplazamiento para obtener dos indicaciones de suministro de fármaco volumétrico (una basándose en el agotamiento de la célula de batería y una basándose en el desplazamiento medido). Un algoritmo que combina ambas indicaciones puede servir para proporcionar datos más precisos acerca del suministro de fármaco real que una cualquiera sola. Adicionalmente, comparando estas dos indicaciones, puede detectarse mal funcionamiento del dispositivo y el controlador puede actuar entonces según el programa para tales condiciones, añadiendo de ese modo una característica de seguridad adicional al dispositivo.

50

55

La presente invención proporciona un dispositivo de suministro de fármaco, de tipo parche, de perfil bajo, que puede proporcionar infusión lenta controlada de fármacos a seres humanos. El dispositivo comprende al menos una célula de batería y al menos un depósito de fármaco, en el que un desplazamiento de al menos una pared de la célula de batería produce directa o indirectamente el desplazamiento de al menos una pared desplazable o flexible en dicho depósito de fármaco, accionando de ese modo la infusión del fármaco. El dispositivo de suministro de fármaco comprende además medios para determinar el desplazamiento logrado y medios de administración de fármaco tales como una cánula y un dispositivo de inserción de cánula, estando configurado este último para optimizar el perfil bajo del dispositivo en su conjunto. El mecanismo de inserción de cánula puede montarse al menos parcialmente en paralelo con la batería. En algunas realizaciones, la célula de batería se basa en el fenómeno de expansión/contracción debido a la intercalación de un ión, un protón, un metal alcalino o un metal alcalinotérreo en un electrodo tal como uno que contiene estaño o silicio o sus compuestos. La célula de batería puede configurarse para crear desplazamiento directamente o a través de amplificación hidráulica interna. Según la invención, el desplazamiento se produce descargando la célula de una manera controlada. Según la invención, se proporciona un

60

65

mecanismo de control de retroalimentación para determinar el grado del desplazamiento producido y por tanto el volumen del fármaco suministrado. La invención se define en la reivindicación 1.

Breve descripción de los dibujos

5 Con el fin de entender la invención y de ver cómo puede llevarse a cabo en la práctica, ahora se describirán realizaciones, a modo de ejemplo no limitativo únicamente, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

10 las figuras 1a a 1d son vistas isométricas y en sección transversal de una realización de una célula de batería de película delgada según la presente invención;

las figuras 2a a 2c muestran vistas en sección transversal de una realización de un dispositivo de suministro de fármaco de la presente invención que usa la célula de batería de película delgada mostrada en la figura 1;

15 las figuras 3a a 3c son vistas isométricas que muestran detalles de una realización del dispositivo de suministro de fármaco de la presente invención;

la figura 3d es una vista en sección transversal del dispositivo de inserción de cánula;

20 las figuras 4a y 4b son vistas isométricas que muestran el uso de un extensómetro dentro del dispositivo de suministro de fármaco;

las figuras 4c y 4d muestran respectivamente una vista en despiece ordenado y una vista en sección transversal del dispositivo mostrado en las figuras 4a y 4b;

25 la figura 5 es una vista en sección transversal de una realización de un depósito de estilo bolsa para su incorporación en el dispositivo de la presente invención;

30 las figuras 6a a 6f son vistas en sección transversal de una realización de la célula de batería que emplea amplificación hidráulica interna del cambio de volumen que resulta de la intercalación;

la figura 6g es una vista en sección transversal que muestra la integración de la célula en el dispositivo de suministro de fármaco; y

35 la figura 7 es un diagrama de bloques que muestra la funcionalidad de un sistema de control electrónico para controlar la tasa de infusión en respuesta a una medición del desplazamiento real; y

las figuras 8a y 8b son diagramas de circuito electrónico que muestran circuitos para generar un agotamiento de corriente constante a una tasa determinada de la batería de generación de desplazamiento.

40 **Descripción detallada de las realizaciones**

El dispositivo de suministro de fármaco de la presente invención se presenta a continuación en el contexto de varias realizaciones.

45 Las figuras 1a y 1b muestran vistas en perspectiva y en sección transversal que muestran una realización de una configuración de película de múltiples capas de una batería de tipo bolsa que comprende un envase 10 de lámina metálica flexible que encierra una multiplicidad de pares de capas de cátodo-ánodo y un electrolito 13. Lengüetas 12 y 14 eléctricas entran en el envase 10 de lámina metálica flexible y se entrelazan entre los pares de electrodos. En esta figura, se muestra una configuración sencilla en la que el conector 14 para los cátodos se divide en la entrada al envase en una capa de contacto para los cátodos de la capa exterior, mientras que el conector 12 para los ánodos entra en el medio del envase. Esta es una configuración sencilla en la que sólo hay dos pares de cátodo-ánodo, conectados en paralelo. En una configuración más sofisticada, un gran número de pares, preferiblemente en el intervalo de 10 a 50, se conectan de la misma forma, aumentando de ese modo la tasa máxima de descarga que puede lograrse y optimizando el recorrido logrado. Materiales típicos usados para el envase 10 de lámina metálica flexible de baterías de película delgada de este tipo son películas de múltiples capas de PE/A1/PE; pero puede usarse cualquier combinación de materiales de plástico de película delgada y/o capas metalizadas.

60 En referencia ahora a la figura 1c, la sección marcada de la vista isométrica en corte transversal que deja ver el interior proporcionada en la figura 1b se muestra en una sección transversal ampliada, con el fin de explicar el principio de funcionamiento de la batería de película delgada en expansión. En esta realización, la capa del conector 14 de cátodo proporciona la conexión eléctrica para un cátodo 16 de tipo rejilla o malla, estando impregnado el cátodo con litio (Li) o una sustancia similar. En el otro lado de la capa de cátodo 16 de rejilla, se proporciona una capa 19 separadora y más allá del separador 19, se proporciona una capa 18 de ánodo de estaño (Sn). El otro lado del ánodo 18 está en contacto, a su vez, con la capa 12 de conector de ánodo. En este modelo sencillo, puesto que sólo hay dos pares de ánodo-cátodo, sólo se requiere una capa de conector de ánodo. En una configuración con

más pares de este tipo, los conectores pueden entrelazarse entre cada combinación de ánodo-separador-cátodo. Esta disposición puede usarse para permitir el agotamiento simultáneo en paralelo de todos los pares de ánodo-cátodo. En una realización alternativa, los conectores pueden configurarse de manera que la célula de batería se divide en subconjuntos de parejas de pares de ánodo-cátodo, estando conectados estos subconjuntos o bien en paralelo o bien en series. Si se desea, dado que la disposición de Li-Sn sólo produce 0,4 V, varios de estos subconjuntos pueden conectarse en serie para producir un nivel de tensión suficiente para accionar el módulo de control electrónico (que se describirá más adelante con referencia a las figuras 7, 8a y 8b), obviando de ese modo la necesidad de que el módulo incorpore su propia fuente de energía o que requiera el uso de un convertidor de tensión. El separador 19 es normalmente un material polimérico poroso tal como polipropileno que permite la transferencia de iones desde la rejilla del cátodo hasta el ánodo. La química de batería específica implementada en la realización preferida mostrada en este caso es una reacción de intercalación entre los iones litio y la capa de estaño. Más específicamente, los iones litio migran desde la rejilla 16 tal como una rejilla de níquel, a través del separador 19, y migran al interior de la capa 18 de estaño. Tal como se detalla en el documento WO2007129317, esta migración de iones hace que la capa 18 de estaño se expanda enormemente.

El uso de una rejilla, matriz u otra estructura que pueda alojar las especies de intercalación es una característica importante. Esta estructura se define como cualquier matriz que pueda alojar las especies de intercalación de manera que aunque las especies de intercalación se agoten de esta matriz, esta capa mantiene esencialmente su grosor. Aunque la expansión máxima teórica de una capa de estaño tras esta intercalación es del 259%, si el grosor de la capa de litio disminuyera hasta cero cuando el litio se consume, el efecto neto (es decir, la expansión de la capa de estaño menos la desaparición de la capa de litio) sería una reducción en el grosor de la célula de batería en su conjunto del 18%. El uso de una rejilla 16 fija para "alojar" el litio proporciona la ventaja de permitir que esta capa 16 mantenga en gran medida su grosor previo mientras que el litio migra, ocupándose su lugar al menos parcialmente por el electrolito. Esto se ilustra mediante la figura 1d que muestra el cambio en grosor de la batería que resulta de la expansión de las capas 18 de estaño cuando la batería se descarga.

En algunas realizaciones, la célula de batería se construye usando intercalaciones de capas prefabricadas superpuestas, según el siguiente ejemplo:

Intercalación de capas de batería de ejemplo

	Material	Altura	Detalles
1	Li	100 micrómetros	Embebido en malla de níquel, abierta en un 90%
2	Separador	20 micrómetros	Saturado con electrolito
3	Sn	40 micrómetros	Electrodeposición de colector de corriente de cobre desde un lado
4	Cobre	30 micrómetros	Colector de corriente
5	Sn	40 micrómetros	Electrodeposición de colector de corriente de cobre desde el otro lado
6	Separador	20 micrómetros	Saturado con electrolito
7	Li	100 micrómetros	Embebido en malla de níquel, abierta en un 90%

En este ejemplo, la intercalación incluye dos disposiciones de Sn-separador-Li en un envase de 350 micrómetros. El ensamblaje 20 de tales intercalaciones, una sobre la otra, sirve para fabricar una célula de batería de 7 mm. Dado que el grosor total de todas las capas de Sn en esta célula de batería es de 1,6 mm, una expansión del 200% de estas capas, mientras la capa de rejilla de níquel mantiene su grosor inicial, producirá una expansión de 3,2 mm, que es el 45% de la altura inicial. Puede lograrse una optimización adicional cambiando los grosores relativos de las capas de Li y Sn y usando un coeficiente de expansión de Sn diferente con el fin de maximizar la expansión global lograda y minimizar el tamaño de batería. Por ejemplo, mediante el uso de menos litio y una capa de Sn de 80 micrómetros que se expande en un grosor del 150%, puede diseñarse una batería de 5 mm (altura inicial), que logra una expansión de 2,8 mm, que es el 56% de la altura original. En este ejemplo, el litio procede de LithChem International, Inc. (Anaheim, CA, EE.UU.), la malla de níquel es MN62 de Precision Forming, (Cortland, NY, EE.UU.), el electrolito es LiBF4+GBL (Celgard 3402, de Celgard, LLC, Norderstedt, Alemania), el polvo de estaño (n.º de catálogo 520373) es de Sigma-Aldrich, (St. Louis, MO, EE.UU.) y el colector de corriente de cobre es Alloy 110 Copper n.º de catálogo 9709K53, de McMaster (NY, EE.UU.). La capa de litio se prepara presionando el litio en la malla de níquel abierta en un 90% hasta que resulta una capa sólida plana de 50 micrómetros. Las capas se montan en el orden mostrado, teniendo cuidado de que las lengüetas de cada capa de ánodo estén todas conectadas entre sí en paralelo, y de que las lengüetas de cada capa de cátodo estén todas conectadas en paralelo. En otras realizaciones al menos algunas de las capas o características de construcción de batería se fabrican directamente sobre características o capas iniciales de la construcción mediante métodos conocidos en la técnica tales como deposición selectiva.

Ventajosamente, a diferencia de las bombas de infusión convencionales, el uso de una batería de generación de desplazamiento puede generar presiones muy altas. Puesto que las contrapresiones dentro del organismo normalmente son del orden de menos de 1 atmósfera, las bombas de infusión convencionales generalmente no están diseñadas para generar presiones muy altas, normalmente no mayores de 5 atmósferas. En consecuencia, una bomba de infusión basada en una batería de generación de desplazamiento puede infundir fármacos viscosos

que las bombas de infusión convencionales no pueden infundir. En particular, resultados experimentales han demostrado que el dispositivo de suministro de fármaco de la presente invención puede generar presiones superiores a 20 atmósferas. Además, estos resultados han demostrado adicionalmente que el dispositivo de suministro de fármaco de la presente invención puede suministrar fármacos altamente viscosos, en el intervalo de 20-200 centipoises (cP) (0,02-0,2 Pa·s). La mayoría de los fármacos líquidos previstos para su infusión tienen una viscosidad similar a la del agua (teniendo el agua una viscosidad de sólo 0,890 cP a temperatura ambiente) y se diseñan bombas de infusión típicas para este intervalo de viscosidades. Por tanto, la capacidad del dispositivo de suministro de fármaco de la presente invención para suministrar fármacos en el intervalo de 20-200 cP es muy superior a la capacidad conocida de las bombas de infusión en miniatura existentes. Se ha descubierto que muchos fármacos biológicos tales como anticuerpos terapéuticos tienen biodisponibilidad superior cuando se suministran a altas concentraciones. A estas concentraciones, la viscosidad aumenta hasta el intervalo de 20-200 cP (0,02-0,2 Pa·s), y por tanto, esta capacidad del dispositivo de suministro de fármaco de la presente invención para suministrar tales fármacos es altamente ventajosa.

A diferencia de los enfoques de la técnica anterior en los que es necesario aplicar energía eléctrica a la batería con el fin de hacer que se expanda, la combinación de la química de batería anterior (o aquella en la que el silicio sustituye al estaño), junto con el enfoque de rejilla anterior, permite la expansión de la célula de batería a medida que se agota. Ventajosamente, esto proporciona ahorros considerables en peso, coste, complejidad y tamaño en relación con un diseño en el que se requiere suministro de energía adicional.

Las figuras 2a a 2c muestran vistas en sección transversal de una realización del dispositivo de suministro de fármaco de la presente invención, que integra la célula de batería de película delgada mostrada en la figura 1 con una bolsa flexible que sirve como depósito 22 de fármaco para contener un fármaco inyectable líquido. Por simplicidad de presentación, la célula 20 de batería se muestra como una unidad integrada (sin mostrar su estructura interna) confinada en una bolsa 10, y el resultado de la expansión progresiva de esta célula de batería se muestra en las figuras 2b a 2c. Aunque esta invención en su sentido más amplio permite el uso de cualquier tipo de depósito de fármaco con la condición únicamente de que tenga al menos una pared desplazable, la realización mostrada en las figuras 2a a 2c presenta el uso de una bolsa 22 flexible. En una versión de llenado previo del dispositivo de suministro de fármaco de la presente invención, la bolsa puede llenarse con un fármaco, o bien antes de la inserción en el alojamiento 24 o bien después. En algunas realizaciones, la bolsa de depósito está hecha de una película blanda tal como PVC o PE blandos que no puede proporcionar resistencia estructural. En este caso, puede desearse una válvula de retención de presión en un orificio de salida de la bolsa para evitar el derrame del fármaco. En otras realizaciones, la bolsa de depósito está hecha de películas relativamente rígidas que proporcionan resistencia estructural y pueden diseñarse de manera que la bolsa se oponga a la acción de compresión de la batería. Los materiales apropiados para esta configuración de bolsa rígida incluyen PVC o PET rígidos.

En la realización mostrada, a medida que la célula 20 de batería se expande, desplaza una placa 26 de interconexión desplazable que sirve como superficie de contacto entre la célula 20 de batería y la bolsa flexible del depósito 22 de fármaco. Aunque teóricamente la célula 20 de batería podría presionar directamente contra la bolsa flexible, en la práctica hay varios motivos para el uso de una placa 26 de interconexión desplazable de este tipo: (1) se logra una facilitación del efecto de desplazamiento; (2) puede lograrse un contorno herméticamente sellado entre el fármaco y la batería al tener esta placa conectada alrededor de su periferia mediante medios flexibles al alojamiento 24, de manera que no pueda haber fuga del contenido de la célula de batería al fármaco, aunque se rompa tanto el depósito de fármaco como la célula de batería, (3) proporcionar un elemento estructural para la bolsa principalmente "endeble" y un anclaje bien definido para la colocación con otros elementos del dispositivo, y (4) la pared desplazable es una plataforma conveniente para implementar diversos dispositivos de control de flujo, accesorios y mecanismos de retroalimentación tal como se describe más adelante. En algunas realizaciones, se implementan componentes electrónicos y conjunto de circuitos o se montan sobre la placa 26 de interconexión. En algunas realizaciones, la placa 26 de interconexión es una placa de circuito impreso.

Aunque la célula 20 de batería en expansión y la bolsa 22 de depósito de fármaco constituyen el núcleo del dispositivo de suministro de fármaco, se requieren varios elementos adicionales para completar el dispositivo. Estos elementos pueden incluir un dispositivo de administración de fármaco tal como una cánula y su mecanismo de inserción, un conducto para el dispositivo de administración de fármaco, una válvula de una vía y un mecanismo de control. En algunas realizaciones, un sensor de presión monitoriza la presión en el depósito o el paso de flujo con el fin de la detección temprana de la oclusión y/o para apoyar a los sistemas de seguridad y control de la bomba. Sensores de presión adecuados son resistores de detección de fuerza proporcionadas por Sytek Enterprises, Inc. de British Columbia, Canadá.

En algunas realizaciones, se implementa un dispositivo de desviación elástico para contrarrestar la acción de expansión de la célula 20 de batería que fuerza a la célula 20 a funcionar bajo fuerzas superiores, reduciendo así el efecto de los ruidos mecánicos, así como eliminando el huelgo. En algunas realizaciones el dispositivo de desviación se implementa entre la célula 20 de batería y el depósito 22. De esta forma también puede proporcionarse una presión de base al depósito. En algunas realizaciones, el dispositivo de desviación se implementa en el depósito 22 o se proporciona por las paredes del depósito.

La figura 3a muestra una vista en corte transversal que deja ver el interior de una realización del dispositivo de suministro de fármaco que tiene un mecanismo 30 de inserción de cánula que junto con una cánula 28 asociada (mostrada en la figura 3d) sirve como un dispositivo de administración de fármaco. Igual que anteriormente, la célula de batería se ubica entre la parte de cubierta del alojamiento 24' y el conjunto 22 de bolsa. Puesto que el alojamiento 24 es relativamente plano con el fin de que sea lo más "similar a un parche" posible, y puesto que el diámetro de la célula 20 de batería es menor que el diámetro de la bolsa 22 de fármaco, la ubicación óptima para al menos parte del mecanismo 30 de inserción es por encima de la bolsa 22 de fármaco y adyacente a la célula 20 de batería, en el espacio libre disponible entre la parte superior del alojamiento 24' y la pared 26 desplazable. Una realización de este tipo aprovecha de manera eficaz este espacio libre, garantizando de ese modo un perfil inferior al que sería posible de otro modo.

El mecanismo 30 de inserción (detallado a continuación en la figura 3d) está adaptado para insertar la cánula 28, que es una cánula blanda, de forma segura en la piel del paciente, guiándose la cánula en un canal 38 de acero inoxidable hasta el sitio de inserción, con una acción de activación. El mecanismo 30 de inserción está conectado al depósito a través de un tubo flexible y, en algunas realizaciones, está alojado en el dispositivo de suministro de fármaco de forma flotante para evitar que el movimiento de la bomba afecte al sitio de inserción en el extremo distal del canal 38. En algunas realizaciones, el canal 38 conduce a la piel del paciente a través de un ventaje 36 adhesivo dedicado, separado del ventaje adhesivo del dispositivo 35, tal como para minimizar adicionalmente los efectos de movimientos y fuerzas de la bomba en el punto de inserción. También se muestran en esta figura una válvula 32 de salida y una válvula 34 de llenado para el depósito de fármaco, describiéndose ambos adicionalmente en relación con la figura 4 más adelante.

La figura 3b es una ilustración que no deja ver el interior de la vista mostrada en la figura 3a, que ilustra la cubierta completa del alojamiento 24' y que muestra la palanca 39. A diferencia de dispositivos tales como los descritos en el documento US 6.960.192 en el que el depósito de fármaco y el mecanismo de inserción de cánula están encerrados dentro del mismo alojamiento; en la presente invención el mecanismo 30 de inserción de cánula es sustancialmente externo al alojamiento 24 que aloja el depósito 22 de fármaco. Una ventaja de esta ubicación del dispositivo de inserción es la libertad de flotación relativamente superior que puede lograrse mediante el dispositivo de inserción, reduciendo de ese modo las tensiones entre el alojamiento y el punto de inserción de cánula. Otra ventaja de esta disposición es que hace más sencillo mantener el dispositivo impermeable dentro del alojamiento, ya que sólo es necesario que la conexión de fluido (no mostrada) entre el depósito 22 de fármaco y el mecanismo 30 de inserción pase a través de la pared de alojamiento. Al subir la palanca 39, se prepara el dispositivo de inserción y se expone el botón de activación (no mostrado).

La figura 3c demuestra el dispositivo tras completarse la inserción y volver a colocarse la palanca 39 en la posición inferior en la que proporciona protección tanto al mecanismo 30 de inserción como al punto de inserción. En algunas realizaciones, el panel de control también se ubica bajo la palanca 39. En algunas realizaciones, volver a colocar la palanca 39 en la posición inferior activa el dispositivo de inserción.

La figura 3d es una vista en sección transversal de una realización del mecanismo 30 de inserción de aguja mostrado en su posición de preactivación. El dispositivo comprende un primer resorte 31 de desviación para hacer avanzar la cánula 28 al interior de la piel, un segundo resorte 33 de desviación para retraer un conjunto de aguja de guiado en la cánula 28 durante la inserción, y una disposición para activar la acción de retracción a la finalización de la acción de penetración de la cánula 28. El fluido que va a suministrarse entra en el dispositivo 30 de inserción a través del tubo 37 de acero inoxidable mostrado comenzando a la derecha de la figura, donde el tubo continúa a través del dispositivo de inserción siguiendo una trayectoria en espiral. El tubo 37 continúa a través del mecanismo 30 y a través de la cánula 28, y tiene un extremo distal afilado que se extiende desde el extremo distal de la cánula, para facilitar la penetración de la cánula al interior de la piel del paciente. La sección en espiral del tubo está diseñada como un mecanismo de compensación que permite que la punta distal del tubo avance con la cánula durante la acción de inserción, mientras se mantiene el extremo proximal de la cánula fijo. En la posición de preactivación y durante la acción de inserción, el extremo distal del tubo se une al conjunto de cánula a través de una tapa 27 de resorte que está anclada al conjunto de cánula a través de un elemento de retención (no mostrado). La tapa 27 de resorte encierra el resorte 33 de desviación de retracción en una posición cargada siempre que el elemento de retención acople la tapa 27 de resorte al conjunto de cánula. El resorte 31 de desviación de inserción fuerza al conjunto de cánula a la posición insertada (hacia la izquierda) junto con el resorte 33 de desviación de retracción (en el estado cargado) y la tapa 27 de resorte. Cuando la cánula 28 alcanza su posición final de penetración, el elemento de retención libera la tapa 27 de resorte que se desacopla del conjunto de cánula, lo que permite que el resorte 33 de retracción se mueva hacia atrás y hacia la izquierda, de manera que el extremo distal del tubo se retrae al interior de la cánula y alejándose del cuerpo. Por tanto, se lleva a cabo un procedimiento de inserción completamente automatizado mediante una única acción de activación. El conjunto de cánula comprende además un septo 29 que sella entre el tubo 37 de acero inoxidable y la cánula 28, de manera que se limita que el fluido que entra en el extremo proximal del tubo 37 de acero inoxidable desde el depósito salga desde el extremo distal de la cánula 28 y por tanto que penetre en el cuerpo. La activación se realiza accionando un botón o palanca (no mostrados) que libera el conjunto de cánula para moverse hacia delante (hacia la izquierda) y para realizar la acción de inserción.

Se entenderá que el mecanismo de compensación presentado en esta realización puede sustituirse por otros mecanismos de compensación conocidos en la técnica, tales como un acoplador de fuelle, una disposición de septo, etc. También se entenderá que el sello de septo entre el tubo de acero inoxidable y la cánula pueden sustituirse por soluciones de sellado alternativas tales como un fuelle firmemente conectado al tubo de acero inoxidable en un extremo y a la cánula en el otro extremo. En otra realización, los resortes de desviación se sustituyen por mecanismos de desviación alternativos conocidos en la técnica. En algunas realizaciones, el resorte de desviación de retracción se elimina y las espiras del mecanismo de compensación suministran la fuerza para retraer la aguja. En una realización adicional, el extremo proximal (de recepción) del tubo de acero inoxidable termina con un extremo afilado que está alineado con un septo que conduce al depósito, de manera que la conexión de fluido entre la trayectoria de salida del depósito y el dispositivo de inserción puede realizarse en una etapa deseada del montaje o durante el procedimiento de preparación del tratamiento. En algunas realizaciones, el extremo proximal del tubo de acero inoxidable está en conexión de fluido permanente con la trayectoria de salida de fluido del depósito. En algunas realizaciones, al menos uno de los resortes (31, 33) de desviación se carga mediante la acción de la palanca 39, para evitar la tensión mecánica y el riesgo de activación temprana implicados en tener dicho(s) resorte(s) cargado(s) previamente durante el almacenamiento.

Las figuras 4a a 4d muestran una realización 40 adicional preferida de la presente invención, que incluye un orificio de llenado y un tubo 45 de salida genérico para conectarse a un dispositivo de administración tal como un conjunto de infusión i.v.

La figura 4a es una vista isométrica de la bomba 40 montada, que muestra un orificio 41 de llenado implementado en el alojamiento 24 y un tubo 45 de salida que comprende un accesorio conector en su extremo distal, que normalmente es un conector de tipo Luer-Lock. En otras realizaciones, el extremo distal del tubo 45 de salida está conectado directamente al dispositivo de administración. Esta realización es una alternativa a la presentada anteriormente en relación con la figura 3 en la que el dispositivo de administración se implementa parcialmente o en su mayor parte dentro del dispositivo 40, lo que permite que se elimine el tubo 45 de salida. En una realización adicional, el dispositivo 40 comprende un depósito llenado previamente y en este caso, se elimina el orificio 41 de llenado. En todavía una realización adicional, el depósito se llena previamente de manera parcial con un componente farmacéutico (o conjunto de componentes farmacéuticos) y el orificio 41 de llenado sirve para llenar con el/los componente(s) farmacéutico(s) recíproco(s) para reconstituir el producto farmacéutico. En algunas realizaciones, el componente llenado previamente está en forma de un polvo seco y el componente recíproco es una disolución de reconstitución. También se muestra en la figura 4a un panel 42 de control (o HMI – interfaz ser humano-máquina) alojado en un rebaje en el alojamiento 24 de manera que el botón 43 abovedado del conmutador está protegido en su mayor parte de la activación accidental. El panel 42 de control comprende un panel adhesivo plano de manera que proporciona un sello estanco al agua a la abertura recíproca en el alojamiento 24. Se proporcionan dos indicadores 44 luminosos, uno en cada lado del botón 43. En algunas realizaciones, el conmutador 43 está protegido por una puerta (no mostrada) con el fin de evitar la activación accidental. La puerta puede ser transparente o semitransparente para permitir la visualización de los indicadores luminosos. En algunas realizaciones, la puerta transparente comprende un dispositivo óptico tal como una lente con el fin de optimizar el efecto luminoso deseado. Otras características que pueden implementarse en el HMI incluyen un zumbador, una pantalla gráfica y un puerto de comunicación.

La figura 4b muestra la misma realización que la mostrada en la figura 4a (en la misma orientación) pero con la parte superior del alojamiento 24' retirada con el fin de mostrar la disposición interna. El panel 42 de control está ubicado en la proximidad de una placa 48 de circuito impreso, a la que se une mediante cableado. Se muestran la válvula 32 de salida y la válvula 34 de llenado, así como el conducto 49 que conecta el orificio 41 de llenado con la válvula 34 de llenado. En algunas realizaciones, las válvulas se incorporan en la placa 26 de interconexión, adyacentes a su perímetro, obteniéndose así el uso eficaz del espacio libre que rodea a la célula 20 de batería de huella relativamente pequeña y la bolsa 22 de depósito de diámetro relativamente grande. El dispositivo de suministro de fármaco puede comprender además un sensor de presión que puede implementarse dentro del depósito 22 o en cualquier lugar de la trayectoria de fluido entre el depósito y el dispositivo de administración, o incluso puede situarse externamente a la bolsa flexible o unirse a la misma. Por ejemplo, puede imprimirse en la superficie exterior de la bolsa obviando así la necesidad de someter a prueba la esterilidad del sensor de presión. Un ejemplo de un sensor de presión de este tipo en un resistor de detección de fuerza tal como se proporciona por Sytek Enterprises, Inc. de British Columbia, Canadá.

Las funciones del módulo (42 y 48) de control pueden incluir cualquiera de las siguientes: (a) detectar la oclusión a través del sensor de presión, en cuyo caso se detiene el suministro de fármaco; (b) controlar la tasa de suministro de fármaco, por ejemplo mediante la carga de una resistencia a través de los polos de la célula de batería con el fin de accionar la expansión de la célula de batería, (c) detectar que el botón se ha apretado con el fin de proporcionar una tasa de descarga mayor a través de los polos de batería y por tanto suministrar un bolo de fármaco, (d) implementar un "bloqueo" entre bolos, (e) determinar las tasas basal y de bolo, y detectar mal funcionamiento del dispositivo, (f) almacenar una historia del suministro de fármaco, y (g) proporcionar comunicaciones externas, por ejemplo a un controlador remoto externo o a un teléfono equipado con Bluetooth.

Según la invención, el dispositivo de suministro de fármaco incorpora además un dispositivo de medición de

desplazamiento que mide el desplazamiento real de la célula de batería o depósito, con el fin de proporcionar una indicación del volumen suministrado. Esta función puede proporcionarse mediante el uso de un extensómetro. En algunas realizaciones, el extensómetro se implementa conjuntamente con una placa 46 de desviación situada por encima de la célula 20 de batería tal como se describe a continuación. La placa 46 de desviación comprende una sección plana en su mayor parte central que se apoya contra la célula 20 de batería desde arriba y se mantiene mediante varias pinzas 47 periféricas que están ancladas a la placa 26 de interconexión. Al menos una de las pinzas 47 incorpora un extensómetro 47' o una sonda de tensión alternativa que proporciona información sobre la distancia entre la placa 46 de desviación y la placa 26 de interconexión, proporcionando de ese modo información sobre la expansión de la célula 20 de batería y permitiendo un control de bucle cerrado de la actuación.

La placa 46 de desviación puede fabricarse de acero inoxidable o de un tira de dos metales. En algunas realizaciones, el extensómetro o las sondas de tensión alternativas, así como las trayectorias de conducción que conducen a ellos, se implementan en la placa 46 de desviación. En algunas realizaciones, al menos parte de la placa de desviación es una placa de circuito impreso, que puede ser una PCB de tipo "flexible" con la que pueden ser solidarias las pinzas 47 laterales. En algunas realizaciones, al menos una pinza 47 lateral de la placa 46 de desviación está conectada a una placa 48 de circuito impreso principal, efectuándose de ese modo la conexión eléctrica entre la PCB 48 y las sondas de tensión. En algunas realizaciones, la placa 46 de desviación aplica a la célula 20 de batería una carga de fuerza inicial que constituye una fuerza de oposición a la de la expansión de la batería (o el agotamiento del depósito) tal como se describió anteriormente. En algunas realizaciones, la placa 46 de desviación se extiende al menos parcialmente alrededor de la célula 20 de batería, comprendiendo de ese modo un subconjunto listo para la inserción en el alojamiento 24 del dispositivo. En una realización adicional, la placa de desviación o al menos parte de las funciones de la placa 26 de desviación indicadas anteriormente puede implementarse en la pared de la células 20 de batería. Los extremos distales de las pinzas 47 laterales están conectados firmemente a la placa 26 de interconexión o a la placa 48 de circuito mediante medios conocidos en la técnica incluyendo capa adhesiva, adhesivo aplicado, conector de datos o eléctrico, soldadura, o cualquier otra interconexión mecánica adecuada.

Aunque la medición de la posición se describe en este caso en relación con la expansión de batería, se entenderá que la medición de posición es igualmente indicativa de la contracción del depósito 22.

En algunas realizaciones, una multiplicidad de sondas de tensión u otros sensores de posición pueden proporcionar información redundante que mejora la fiabilidad de la medición. La medición redundante puede analizarse para monitorizar el grado al que la placa de interconexión se hace avanzar de manera paralela y sus implicaciones en el fluido suministrado, así como para detectar cualquier mal funcionamiento en la expansión de la célula 20 de batería. La expansión de diferentes secciones de la célula 20 de batería puede controlarse por separado. Si el dispositivo 40 comprende una pluralidad de células 20 de batería, una pluralidad de sondas de expansión puede soportar el control selectivo del movimiento de la placa 26 de interconexión.

La figura 4c es una vista en despiece ordenado del dispositivo 40 que muestra detalles adicionales del mismo. En particular, el conducto de fluido desde el depósito 22 hasta el tubo 45 de salida se observa claramente a medida que se encamina desde la válvula 32 de salida en la placa de interconexión, bajo el orificio de llenado, y a través hasta el accesorio de conector.

La figura 4d es una vista en sección transversal del dispositivo 40, que muestra la relación entre la placa 46 de desviación y la placa 26 de interconexión. En esta realización, una de las pinzas 47 laterales se conecta directamente a la placa 26 de interconexión mientras que la otra pinza 47 lateral se conecta a la PCB 48 que a su vez se une firmemente a la placa 26 de interconexión. Para las sondas de expansión situadas en ambas pinzas 47 puede ser beneficioso encaminar las trayectorias de conducción de todas las sondas de expansión a la pinza 47 que está conectada a la PCB 48. Una posición particularmente eficaz para la sonda en cada pinza es en la sección curvada afilada aproximadamente en la parte media de la pinza. La placa 26 de interconexión puede servir como parte del dispositivo de medición de desplazamiento en el que se usa un mecanismo basado en capacitancia para determinar el desplazamiento real logrado. En este caso, la capacitancia entre la placa 26 de interconexión y la placa 24" de base del alojamiento 24 se mide usando un conjunto de de circuitos tal como se describe en relación con la figura 9 a continuación.

Ventajosamente, tales extensómetros también pueden ser muy económicos (del orden de algunos céntimos estadounidenses en grandes cantidades) y por tanto la adición de tal extensómetro no añade un coste significativo al dispositivo, pero proporciona una característica de seguridad importante. Un ejemplo de extensómetro es el modelo EP-08-015DJ-120 desechable de Vishay Micro-Measurements, Inc. (Raleigh, NC, EE.UU.). Este extensómetro proporciona una precisión del 0,3% a lo largo de una resistencia próxima a 120 Ohm, y por tanto constituye un medio útil y rentable de proporcionar la información de desplazamiento requerida. El desplazamiento puede medirse alternativamente usando otros métodos conocidos en la técnica incluyendo sensores piezoeléctricos, sensores magnetostrictivos, sensores ópticos activos o pasivos, sensores de capacitancia y sensores magnéticos, etc.

La figura 5 es una vista en sección transversal del conjunto de depósito del dispositivo mostrado en la figura 4. La placa 26 de interconexión está firmemente conectada a la pared de la bolsa dejando orificios sellados de manera

estanca a los fluidos entre el depósito 22 y las válvulas 32 y 34. El propósito principal de la válvula 32 de salida es evitar el derrame o la salida no controlada de fármaco del depósito 22 a los medios de administración de fármaco mientras que, en la realización particular mostrada, la válvula 32 de salida también comprende una característica de seguridad para expulsar el exceso de presión en caso de sobrepresión en la bolsa (en el caso de un mal funcionamiento del dispositivo 40). El propósito principal de la válvula 34 de entrada es permitir el llenado del depósito 22 de bolsa al tiempo que se mantiene la integridad de un depósito sellado posteriormente. Con el fin de lograr este fin, una simple válvula de retención será suficiente, pero en esta realización particular la válvula 34 de llenado tiene un fin secundario: el de una válvula de escape redundante para ayudar a prevenir el exceso de presión en el depósito 22. En consecuencia, en esta realización, la válvula está diseñada de manera diferente a una simple válvula de retención. Específicamente, la válvula 34 de llenado comprende una pared anular periférica y una pared anular interna que termina con un labio 52 de sellado. Se define una cavidad 50 anular entre la pared periférica y la pared interna que está en conexión de fluido con el tubo de llenado (no mostrado) que se conecta con el orificio 41 de llenado (mostrado en la figura 4c). Un diafragma 53 descansa sobre la pared periférica y está permanentemente sellado a la misma mediante un sello estanco a los fluidos debido a un ajuste a presión de la cubierta 54. Las geometrías y propiedades mecánicas de la válvula 34 de llenado y del diafragma 53 son de manera que está presente una fuerza predefinida entre los labios 52 de sellado y el diafragma 53 para formar un sello estanco a los fluidos preestablecido a una presión umbral dada. Cuando la presión en el conducto de llenado aumenta, se fuerza el diafragma 53 a alejarse de los labios 52 de sellado por la presión acumulada en la cavidad 50 anular, permitiendo de ese modo el paso del fluido desde el conducto de llenado hacia el depósito 22. En el proceso de llenado es deseable mantener el dispositivo 40 en una orientación particular de manera que la mayor parte del contenido de aire en el depósito 22 se evacue a través de la válvula 32 de salida. Es deseable continuar el proceso de llenado hasta que todo el conducto de salida y el dispositivo de administración estén libres de burbujas de aire. Tras completarse el proceso de llenado, la presión en el conducto de llenado disminuye, permitiendo que el diafragma 53 vuelva a su posición de sellado preestablecida. En el caso de que se acumule un exceso de presión peligroso en el depósito 22 (por ejemplo debido a un fallo del/de los sensor(es) de presión, o el sistema de control, o dentro de la célula de batería, etc.), la presión en la cavidad 57 conformada por los labios 52 de sellado forzará el diafragma 53 a desplazarse alejándose de los labios 52 de sellado. Esto liberará el exceso de presión del depósito 22, reduciendo de ese modo el riesgo de una rápida descarga no deseada (es decir bolo) desde el depósito hacia el cuerpo.

Puede incorporarse un sensor 55 de presión en el diafragma 53 y unirse mediante cableado al conjunto de circuitos de control para proporcionar valores de presión reales en el depósito para potenciar adicionalmente el sistema de control y para proporcionar una alarma temprana de oclusión o retroalimentación referente a un depósito vacío o no sellado. Alternativamente, el sensor 55' de presión puede alojarse en un rebaje en la placa 26 de interconexión.

La válvula 32 de salida comprende una pared anular periférica y una pared anular interna que termina con un labio 51 de sellado. Un diafragma 58 está unido a la pared periférica y está sellado permanentemente de manera estanca a los fluidos a la misma a través de un ajuste a presión de la cubierta 59. Las geometrías y propiedades mecánicas de la válvula 32 y el diafragma 58 son de manera que una fuerza predefinida presente entre el labio 51 de sellado y el diafragma 57 forma un sello estanco a los fluidos preestablecido por debajo de una presión umbral dada. Cuando la presión en el depósito 22 aumenta, se fuerza el diafragma 58 a alejarse del labio 51 de sellado por la presión acumulada en la cavidad 56 anular definida entre la pared periférica y la pared interna, y con una presión umbral predefinida el diafragma 58 se desplazará alejándose de los labios 58 de sellado para permitir la liberación del exceso de presión hacia la cavidad 23 de salida que está en contacto de fluido con el conducto de salida y de ese modo hacia el dispositivo de administración de fármaco. Posteriormente, el diafragma 58 vuelve a la posición de sellado preestablecida. Si se acumula un exceso de presión peligroso en el depósito (lo que en este caso indica un fallo del/de los sensor(es) de presión, o el sistema de control, o la célula de batería; junto con un fallo de la característica de escape de la válvula 34 de llenado), el diafragma 57 se desplazará adicionalmente hasta que se encuentra con el punto 25 afilado de la cubierta 59 de válvula y se rompe de ese modo, liberando por tanto el exceso de presión del depósito, y evitando una posible descarga instantánea de un bolo indeseado desde el depósito 22 hacia el cuerpo del paciente. Resulta ventajoso tener una superficie de diafragma relativamente grande tanto en la válvula 34 de llenado como en la válvula 32 de salida. Esto permite una mejor sensibilidad a la presión, mayores fuerzas de sellado y menos efectos de "ruidos" mecánicos o efectos de histéresis. Adicionalmente, el espacio entre la huella relativamente pequeña de la célula 20 de batería y el diámetro relativamente grande de la placa 26 de interconexión proporciona una excelente ubicación para alojar estas válvulas grandes. En una realización, el alojamiento de placa 26 de interconexión y válvula se fabrican como una única unidad, preferiblemente moldeada de poliacetal, poliéster, policarbonato o PVC. Se entenderá que las válvulas presentadas en esta realización pueden sustituirse por una disposición de válvulas alternativa, incluyendo el uso de válvulas convencionales disponibles.

En algunas realizaciones, las válvulas 32 y 34 son unidades separadas ensambladas a la placa 26 de interconexión relativamente plana. La placa 26 de interconexión puede fabricarse de una placa de circuito impreso en la que al menos algunos de los componentes electrónicos y conjuntos de circuitos se implementan directamente. Un sensor de presión puede implementarse directamente sobre la PCB orientado hacia la pared de bolsa. Un dispositivo microfluido puede implementarse en la PCB o en componentes implementados sobre la misma. Un dispositivo microfluido de este tipo puede ser un sensor de flujo para medir la velocidad de flujo desde el depósito hacia el cuerpo del paciente o una válvula. La PCB puede comprender un sensor de temperatura orientado hacia la pared de bolsa. En algunas realizaciones, el sensor de presión está ubicado en el conducto de salida después de la válvula de

salida, de manera que las presiones detectadas representan más estrechamente la presión en el sitio de inserción, proporcionando de ese modo información más precisa sobre las condiciones de suministro y la detección temprana de la oclusión.

5 El dispositivo de suministro de fármaco de perfil bajo de la presente invención no se limita a la batería de película delgada tal como se describió anteriormente. Tal como se indicó anteriormente, la expansión de tales baterías está limitada a un intervalo de aproximadamente el 40-60% con respecto a su grosor inicial. Con el fin de usar el efecto de intercalación para lograr una mayor expansión relativa, se usa un diseño de célula de batería diferente, que emplea el efecto de intercalación junto con una amplificación hidráulica dentro de la célula de batería, para producir
10 una célula en la que el grosor inicial es menor que el de las descritas anteriormente, pero en la que el desplazamiento producido puede ser similar o mayor.

Las figuras 6a a 6g muestran una realización de una célula 60 de este tipo, en la que la intercalación hace que el electrolito sirva como fluido hidráulico lo que maximiza el desplazamiento logrado en la placa 26 de interconexión.

15 La figura 6a es una vista en sección transversal de la célula 60 en expansión en su posición de carrera inicial; es decir antes del agotamiento y la expansión. La célula en expansión comprende una célula 61 electroquímica de perfil bajo y diámetro relativamente grande, en conexión de fluido con una estructura 62 de fuelle que se une a la placa 26 de interconexión. Los interiores tanto del fuelle 62 como de la célula 61 electroquímicas se llenan con fluido 63 hidráulico que constituye un volumen total de fluido en la célula en expansión. El fuelle 62 puede fabricarse a partir de una pila de placas anulares curvadas, conectadas de una manera sellada estanca a los fluidos en el diámetro interior y exterior mediante soldadura, permitiendo de ese modo la expansión axial a medida que se transfiere el fluido hidráulico desde la célula 61 electroquímica al interior del fuelle 62. La célula electroquímica está encapsulada en una vaina 64' y 64" sustancialmente rígida que es sustancialmente no deformable a presiones y fuerzas relevantes, y por tanto su volumen permanece principalmente constante.
20
25

Las figuras 6b y 6c son vistas en detalle ampliado de la estructura de célula descrita anteriormente. En el lado interior de la carcasa 64" de vaina inferior se forma una capa compuesta que comprende un material 65 de matriz (o matriz de acumulación) que es químicamente inerte (con respecto al entorno relevante) y es eléctricamente conductor, y el material 66 de intercalación. La capa compuesta define un primer electrodo que está en contacto eléctrico con la carcasa 64" de vaina. La capa (65 y 66) compuesta está cubierta con una capa 67 de electrolito sólida y sustancialmente rígida, sobre la cual se dispone un segundo electrodo 68 que está en contacto eléctrico con la parte superior de la carcasa 64' de vaina. El espacio que queda entre el segundo electrodo 68 y la carcasa 64' de vaina superior se llena con el fluido 63 hidráulico. La carcasa 64" de vaina inferior y la carcasa 64' de vaina superior están eléctricamente aisladas una de otra mediante un sello intermedio (no mostrado). Al cerrar un circuito eléctrico entre la primera vaina 64" y la segunda vaina 64' la sustancia 66 de intercalación migra desde la capa (65 y 66) compuesta a través del electrolito/membrana 67 hacia el segundo electrodo 68 haciendo que el segundo electrodo 68 se expanda, forzando de ese modo el fluido 63 hidráulico hacia fuera de la célula 61 electroquímica y al interior del fuelle 62. El transporte del fluido 63 hidráulico al interior del fuelle 62 hace que el fuelle se expanda y mueva la placa 26 de interconexión. La disposición de la capa compuesta es de manera que tras agotarse el material 66 de intercalación de la capa compuesta, el electrolito/membrana 67 sólido no se colapsa en el volumen que se vacía. El espacio de la sustancia de intercalación que migra en la capa (65 y 66) compuesta puede sustituirse al menos parcialmente por un electrolito líquido.
30
35
40

45 La matriz 65 de acumulación puede ser una malla, rejilla, material sinterizado, MIM, o cualquier otro material poroso que puede impregnarse (o llenarse de otro modo) con la sustancia de intercalación de manera que la sustancia de acumulación mantiene un soporte continuo y mayoritariamente plano entre la primera carcasa 64" de vaina y el electrolito 67 sólido. La sinterización descrita anteriormente puede realizarse directamente en la carcasa 64" de vaina y puede realizarse con el material de intercalación ya mezclado con el material de acumulación. En algunas realizaciones, la matriz 65 de acumulación puede formarse directamente en la pared interior de la carcasa 64" de vaina por medio de muescas y/o crestas formadas en la superficie mediante perforación, corte con láser, mecanizado, etc. Otro método de formar la matriz de acumulación es mediante métodos de construcción de capa delgada tal como se conocen en la técnica incluyendo salpicadura, deposición eléctrica, deposición química, evaporación, etc. La capa 65 de matriz puede construirse antes de llenar el material de intercalación o los dos pueden construirse simultáneamente. El electrolito sólido y/o el segundo electrodo 68 pueden formarse mediante métodos de construcción de capa delgada incluyendo los indicados anteriormente. En algunas realizaciones, la sustancia 66 de intercalación contiene Li, el segundo electrodo contiene estaño (Sn) y el electrodo sólido/membrana 67 se fabrica de oxinitruro de litio y fósforo (comercialmente conocido como LIPON).
50
55

60 El fuelle puede fabricarse mediante varios métodos incluyendo deposición de capa de metal delgada sobre núcleo perdido. Alternativamente, el fuelle puede fabricarse de plástico tal como resinas de PVC o poliéster. La pared de expansión puede tener una geometría que es diferente de un fuelle. En cualquier caso, se entenderá que el fuelle 62 o una forma de expansión alternativa no tiene que fijarse directamente a la célula 61 electroquímica sino que en vez de eso el fluido hidráulico en las dos unidades puede comunicarse a través de un tubo o similar. El fluido 63 hidráulico puede ser el electrolito o puede estar separado del electrolito.
65

Las figuras 6d a 6f muestran la posición expandida de la célula 60 en la que la mayor parte del material 66 de intercalación ha migrado al interior del segundo electrodo 68 haciendo que el electrodo 68 se expanda completamente, desplazando de ese modo el fluido 63 hidráulico al interior del fuelle. Tal como se observa claramente en la figura 6d, debido a la disposición hidráulica dentro de la célula, el fluido hidráulico crea un desplazamiento principal a pesar de empezar a partir de un perfil bajo, proporcionando de ese modo una especie de de amplificación hidráulica al efecto de intercalación.

La figura 6g es una vista en sección transversal que muestra una célula de batería basada en intercalación y que usa este enfoque hidráulico integrado en el dispositivo de suministro de fármaco de la presente invención. Este enfoque permite una construcción de perfil muy bajo, en la que la capacidad de la célula (y por tanto su expansión volumétrica) se aumenta extendiendo la batería lateralmente. La expansión volumétrica acumulada se traduce en un desplazamiento lineal mediante transformación hidráulica tal como se detalló anteriormente. El diámetro ancho y relativamente delgado de la célula de batería hace que sea preferible ubicar este diseño de batería en el dispositivo más cerca del cuerpo del paciente, en el que un depósito de diámetro menor se coloca más alejado del cuerpo, permitiendo una curvatura suave de la vaina 24' de cubierta del dispositivo y por tanto menos interferencia con la ropa u otros objetos mientras se lleva puesto el dispositivo en el cuerpo. El depósito 22 de esta realización se fabrica de películas relativamente más rígidas (en comparación con el material más blando del que se forma la bolsa flexible) y por tanto se construye con un perfil de fuelle que permite un colapso fácil y previamente dispuesto de la estructura de película. No obstante, una estructura de depósito de este tipo tiene una tendencia a resistir este colapso debido a la rigidez de la película. Ventajosamente, esto proporciona estabilidad y resistencia a la expansión de la batería, contribuyendo ambas a una reducción del ruido mecánico. Tal como se entenderá, también es posible usar la célula de batería según las figuras 6a a 6f anteriores como una sustitución directa de la célula de batería mostrada en la figura 2. En este caso, debe indicarse que la orientación de la célula de batería se invierte, y puede usarse un depósito de estilo bolsa según la figura 2.

El depósito que va a usarse en el dispositivo de suministro de fármaco de la presente invención necesita corresponder con el objetivo de diseño de permitir implementar un producto de tipo parche de perfil bajo, en el que la expansión de la batería presiona contra este depósito. Anteriormente se han detallado dos tipos de depósito que cumplen con este requisito: un depósito de estilo bolsa fino y un depósito de película de tipo fuelle. En una realización adicional, puede usarse un depósito de estilo tambor bajo, aproximadamente en forma de una placa Petri, en el que un pistón ancho entra en el tambor (o viceversa), preferiblemente usando una junta tórica para el sellado entre los dos.

La figura 7 es un diagrama de bloques que muestran funcionalmente un sistema 70 de control para controlar la tasa de infusión en un dispositivo de suministro de fármaco tal como el descrito anteriormente con referencia a las figuras 1 a 6 de los dibujos. El dispositivo de suministro de fármaco puede incluir una cámara 72 flexible que sirve como depósito de fármaco sobre la que se ejerce presión mediante una célula 73 expansible a través de una placa 74 dispuesta próxima a un primer lado de la cámara 72 flexible. Una segunda placa 75 está dispuesta próxima a un segundo lado opuesto de la cámara 72 flexible. Una de las placas puede ser parte de una cubierta exterior del dispositivo o estar acoplada a la misma tal como se muestra en la figura 4d anterior.

El sistema 70 comprende una unidad 77 de estado de batería que está acoplada a la célula 73 y mide una o más propiedades de la misma que proporcionan una medida de la descarga de la célula 73. Tales propiedades pueden incluir, a modo de ejemplo, temperatura, tensión, corriente de batería y resistencia interna. La resistencia interna de la célula puede determinarse usando un circuito de conmutación, tal como un MOSFET, para conectar de manera intermitente una carga resistiva a través de la célula y para medir la tensión tanto con como sin la carga conectada. La resistencia interna de la célula puede determinarse dividiendo la diferencia de los niveles de tensión sin carga y varios microsegundos después cuando se conecta la carga entre la corriente cuando se aplica la carga.

La unidad 77 de estado de batería monitoriza la descarga de la célula 73 y proporciona una señal de control a un controlador 78 alimentado por un suministro 79 de tensión de CC. El controlador 78 genera una señal de control en respuesta a la descarga medida y alimenta la señal de control a una carga 80 variable que se aplica a la célula 73 expansible para variar su tasa de descarga. La carga 80 variable es un circuito cuya impedancia de salida varía como función de la señal de control de modo que a medida que aumenta la impedancia de salida, la célula 73 expansible se descarga más rápidamente y viceversa. Un sensor 81 de desplazamiento está acoplado a las dos placas 74 y 75 para medir el desplazamiento relativo de las placas 74 y 75 y proporciona una señal de retroalimentación indicativa del desplazamiento medido al controlador 78. Puede acoplarse un indicador 82 conmutable al controlador 78 para proporcionar una indicación visible y/o auditiva de la descarga de la célula, proporcionando así retroalimentación sobre la tasa de suministro de fármaco. El controlador 78 conjuntamente con la carga 80 variable funciona como un circuito 85 de agotamiento de corriente constante, cuyas implementaciones específicas se describen a continuación con referencia a las figuras 8a y 8b de los dibujos.

En una disposición de este tipo, el controlador 78 responde a la descarga real de la célula 73 expansible para variar su tasa de descarga. De hecho, incluso sin el bucle de retroalimentación proporcionado por el sensor 81 de desplazamiento, el controlador proporciona una respuesta de suministro de fármaco precisa a un régimen de administración deseado basándose en una relación predeterminada entre (a) la descarga de la batería, (b) el

desplazamiento resultante de la placa de interconexión y (c) la relación entre el desplazamiento de la placa de interconexión y el cambio volumétrico del depósito. Sin embargo, según la invención, al incorporar también información posicional real proporcionada por el sensor 81 de desplazamiento, pueden lograrse dos indicaciones de suministro de fármaco volumétrico (una basándose en el agotamiento de la célula de batería y una basándose en el desplazamiento medido). Un algoritmo que combina ambas indicaciones puede servir para proporcionar datos más precisos acerca del suministro de fármaco real que una cualquiera sola. Adicionalmente, comparando estas dos indicaciones, puede detectarse mal funcionamiento del dispositivo y el controlador 78 puede actuar entonces según el programa para tales condiciones, añadiendo de ese modo una característica de seguridad adicional al dispositivo.

Se entenderá que aunque en la invención el controlador responde al estado de la batería y se usa el desplazamiento medido para proporcionar retroalimentación adicional, también es viable usar el desplazamiento medido como criterio primario y usar la retroalimentación proporcionada por el estado de la batería monitorizado como medida de seguridad adicional. En cualquier caso, puesto que el controlador se basa en la propiedad medida de la célula y en el desplazamiento relativo medido de las placas, se entenderá no obstante que el controlador 78 responde indirectamente al desplazamiento generado por la batería.

Tal como se indicó anteriormente, la descarga real es una función del desplazamiento relativo medido de las placas 74 y 75. El sensor 81 de desplazamiento puede ser, por ejemplo, un extensómetro tal como se describió anteriormente con referencia a la figura 4. Alternativamente, las placas 74 y 75 pueden estar hechas de metal de modo que se forma un condensador 83 de placas paralela, del cual la cámara de fármaco sirve como componente dieléctrico y cuya capacitancia es función de la separación entre las dos placas 74 y 75 y por tanto varía a medida que se agota el contenido de fluido de cámara 72 flexible. En este caso, el sensor 81 de desplazamiento puede ser un sensor de capacitancia para medir la capacitancia del condensador 83. La capacitancia puede medirse aplicando un impulso de corriente de onda cuadrada a un integrador formado por un OP AMP a través del cual se conecta el condensador 83. El integrador emite una tensión en diente de sierra cuya pendiente depende de la capacitancia del condensador 83. La pendiente puede medirse usando un detector de umbral de manera conocida. El desplazamiento puede estimarse a partir del valor de capacitancia medido o usando una tabla de consulta que contiene datos determinados experimentalmente.

Para cualquier tasa de infusión dada, es necesario que la célula 73 expansible se descargue a una tasa de corriente constante. Puesto que la resistencia interna de la célula se somete a cambios, se requiere un circuito de descarga o circuito de agotamiento de corriente que puede proporcionar descarga de corriente constante según la invención. La figura 8a muestra una implementación del circuito 85 de agotamiento de corriente en el que la carga 80 variable está constituida por un transistor 86 de unión bipolar para presentar una resistencia calculada a través de los polos de la célula 73 expansible aplicando una tensión de polarización controlada a su terminal de base. También se muestra la característica de descarga de corriente de la célula, que se observa que sigue a la característica de tensión de base del transistor 86.

La figura 8b muestra una implementación alternativa del circuito 85 de agotamiento de corriente en el que la carga 80 variable está constituida por un MOSFET 87 y se usa una modulación de ancho de impulso (PWM) para ajustar el ciclo de trabajo del MOSFET 87 (que funciona como conmutador de PWM) de modo que la corriente de drenaje-fuente media varía. Por tanto, variando el ciclo de trabajo del MOSFET 87, puede controlarse la corriente de descarga media.

El circuito 85 de agotamiento de corriente puede ser ajustable a diferentes tasas de agotamiento con el fin de generar diferentes tasas de infusión de fármaco, incluyendo, pero sin limitarse a, tasas basales diferentes y un intervalo de tasas de suministro en bolo. Con este fin, el controlador varía la carga en el circuito 85 de agotamiento de corriente en respuesta a una tasa de infusión de fármaco deseada. Por tanto, con referencia a las figuras 8a y 8b, en vez de estar disponible sólo una única característica de descarga puede haber varias, cada una referente a una tasa de infusión de fármaco respectiva; y el controlador ajusta la tensión de polarización de base del transistor 86 de unión bipolar mostrado en la figura 8a o el ciclo de trabajo del MOSFET 87 mostrado en la figura 8b de modo que se genera la característica de descarga apropiada.

El dispositivo de administración de fármaco de la presente invención puede ser una cánula integrada o un dispositivo i.v. o subcutáneo externo tal como se describió anteriormente. Alternativamente, el dispositivo de administración puede incluir un mecanismo intradérmico o transdérmico tal como al menos una microaguja o una disposición de microagujas. En este caso, debido a la naturaleza, en miniatura de la tecnología de microagujas, puede lograrse un producto plano y muy pequeño. Esto es especialmente ventajoso cuando el tamaño del depósito de fármaco es pequeño, permitiendo implementar un diseño de tipo moneda.

Debe indicarse que aunque se ha descrito el uso de amplificación hidráulica con referencia particular a células que usan intercalación, también puede usarse conjuntamente con otras baterías que generan de desplazamiento, incluyendo las que usan una química diferente no basada en intercalación.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo de suministro de fármaco controlable para suministrar un fármaco inyectable líquido, comprendiendo dicho dispositivo:
 - 5 un depósito (22) de fármaco,
 - un dispositivo (28) de administración de fármaco,
 - 10 una batería (20) de generación de desplazamiento que genera desplazamiento por la expansión de la célula de batería;
 - un sensor (81) de desplazamiento para producir una señal indicativa del desplazamiento real producido por dicha batería,
 - 15 un circuito (85) de agotamiento de corriente,
 - un controlador (78) para aplicar una carga (80) variable a través de dicha batería; y
 - 20 una unidad (77) de estado de batería acoplada a la batería para determinar al menos una propiedad de dicha batería que es indicativa de desplazamiento de batería;
 - 25 en el que el desplazamiento generado por dicha batería bajo el control de dicho controlador a medida que se agota la corriente de la batería por el circuito de agotamiento de corriente desplaza una pared del depósito de fármaco haciendo de ese modo que el depósito expulse fármaco inyectable líquido contenido en el mismo a través de dicho dispositivo de administración de fármaco;
 - caracterizado porque:
 - 30 las entradas a dicho controlador incluyen tanto el sensor de desplazamiento como la unidad de estado de batería, de manera que dos indicaciones independientes del desplazamiento logrado están disponibles para dicho controlador;
 - 35 el controlador responde a una discrepancia entre dichas dos indicaciones para determinar que se ha producido un mal funcionamiento; y
 - el controlador proporciona un agotamiento de corriente sustancialmente constante de la batería y de ese modo hace que dicho dispositivo de suministro de fármaco suministre una tasa de suministro de fármaco sustancialmente constante.
- 40 2. Dispositivo de suministro de fármaco según la reivindicación 1, en el que las propiedades de la batería determinadas por la unidad de estado de batería incluyen resistencia interna y descarga.
- 45 3. Dispositivo de suministro de fármaco según la reivindicación 1 ó 2, en el que la tasa de suministro de fármaco se calcula según el agotamiento de carga acumulado de dicha batería.
4. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el circuito (85) de agotamiento de corriente está adaptado para variar un ciclo de trabajo de un conmutador (87) para variar una corriente media que se hace pasar de ese modo.
- 50 5. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:
 - 55 el circuito (85) de agotamiento de corriente incluye un transistor (86) de unión bipolar que tiene un colector y un emisor acoplados a través de la batería, y
 - el controlador (78) está adaptado para aplicar una tensión de polarización controlada a una base del transistor de unión bipolar para variar una impedancia de salida efectiva del transistor de unión bipolar.
- 60 6. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el sensor (81) de desplazamiento incluye un extensómetro (47') o está adaptado para medir la capacitancia entre un par de placas eléctricamente conductoras dispuestas en lados opuestos del depósito de fármaco.
7. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el circuito (85) de agotamiento de corriente puede ajustarse entre diferentes tasas de agotamiento con el fin de generar diferentes tasas de suministro de fármaco.
- 65

8. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el controlador está adaptado para ajustar bloqueos entre bolos.
- 5 9. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la batería funciona basándose en la intercalación entre dos metales.
- 10 10. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la batería contiene una célula (61) electroquímica en conexión de fluido con un fuelle (62) y, con la expansión de la célula, se fuerza fluido (63) hidráulico hacia fuera de la célula y al interior del fuelle haciendo así que el fuelle se expanda.
- 10 11. Dispositivo según la reivindicación 10, en el que el fluido (63) hidráulico es el electrolito (67) de la célula.
- 15 12. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la batería está configurada para proporcionar presión suficiente para suministrar fármacos en un intervalo de viscosidad de 20-200 centipoises (0,02 - 0,2 Pa·s).
- 20 13. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el depósito (22) de fármaco incluye una bolsa flexible.
- 20 14. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el dispositivo (30) de administración de fármaco comprende una cánula (28) y un mecanismo (30) de inserción asociado o al menos una microaguja.
- 25 15. Dispositivo según la reivindicación 13, en el que el dispositivo (30) de administración de fármaco comprende una cánula (28) y un mecanismo de inserción de cánula que está montado al menos parcialmente en paralelo con la batería.

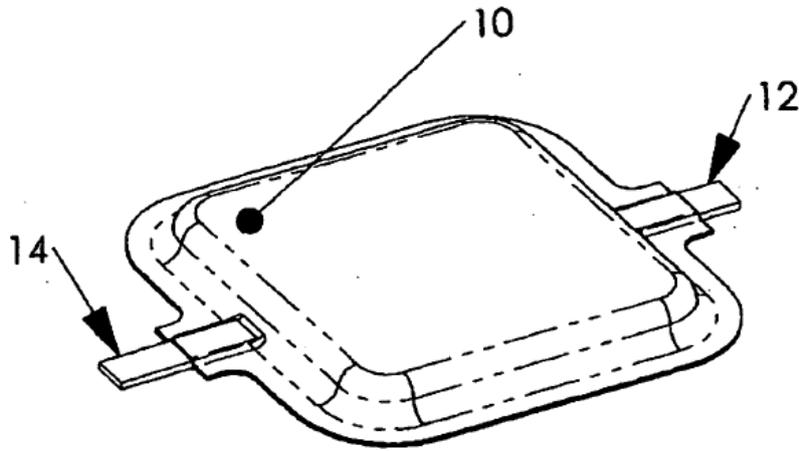


FIG. 1a

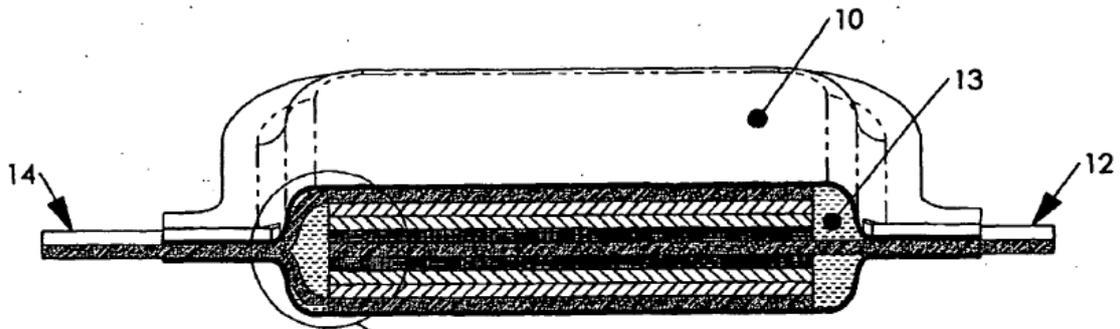


FIG. 1b

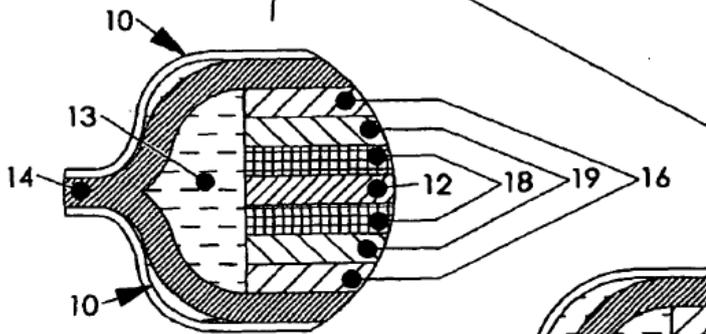


FIG. 1c

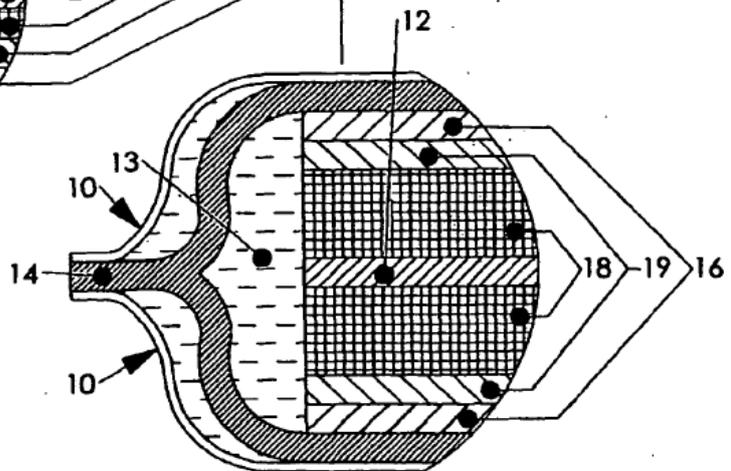
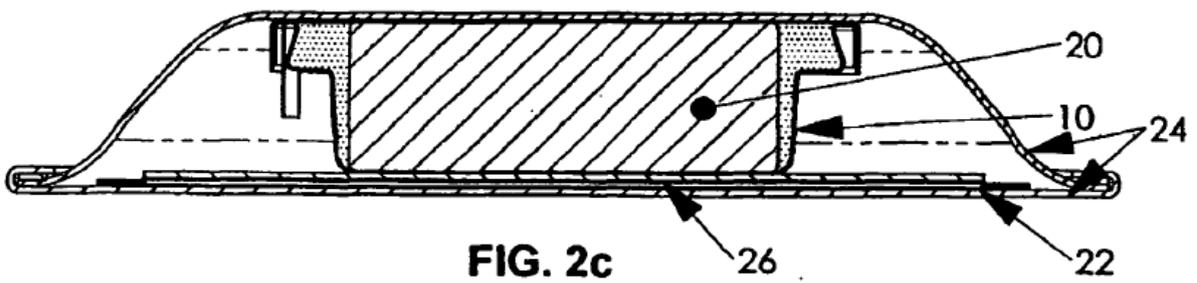
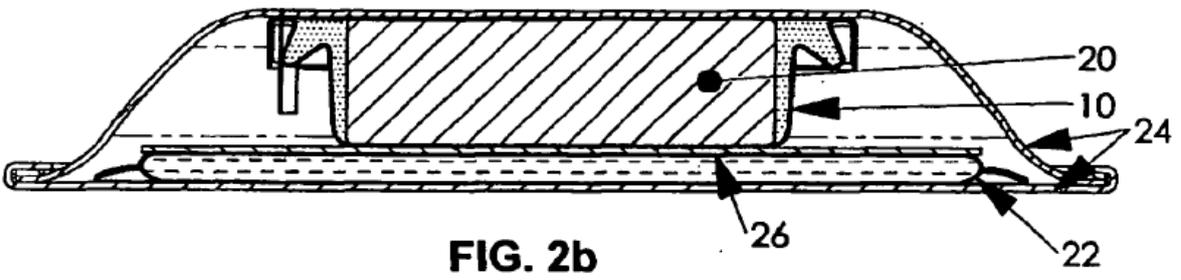
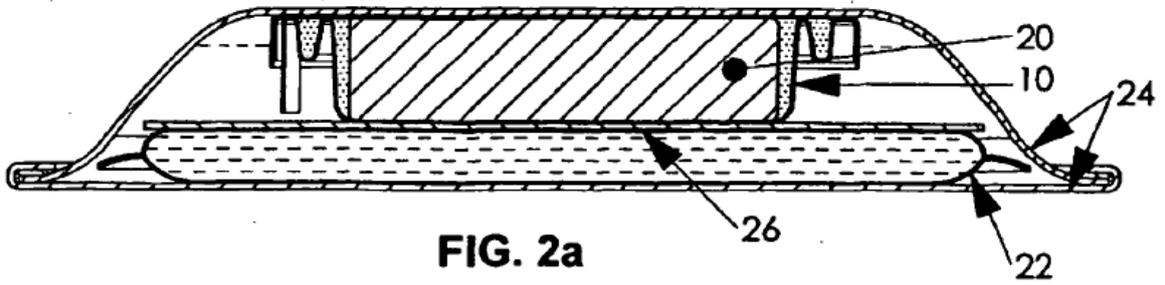
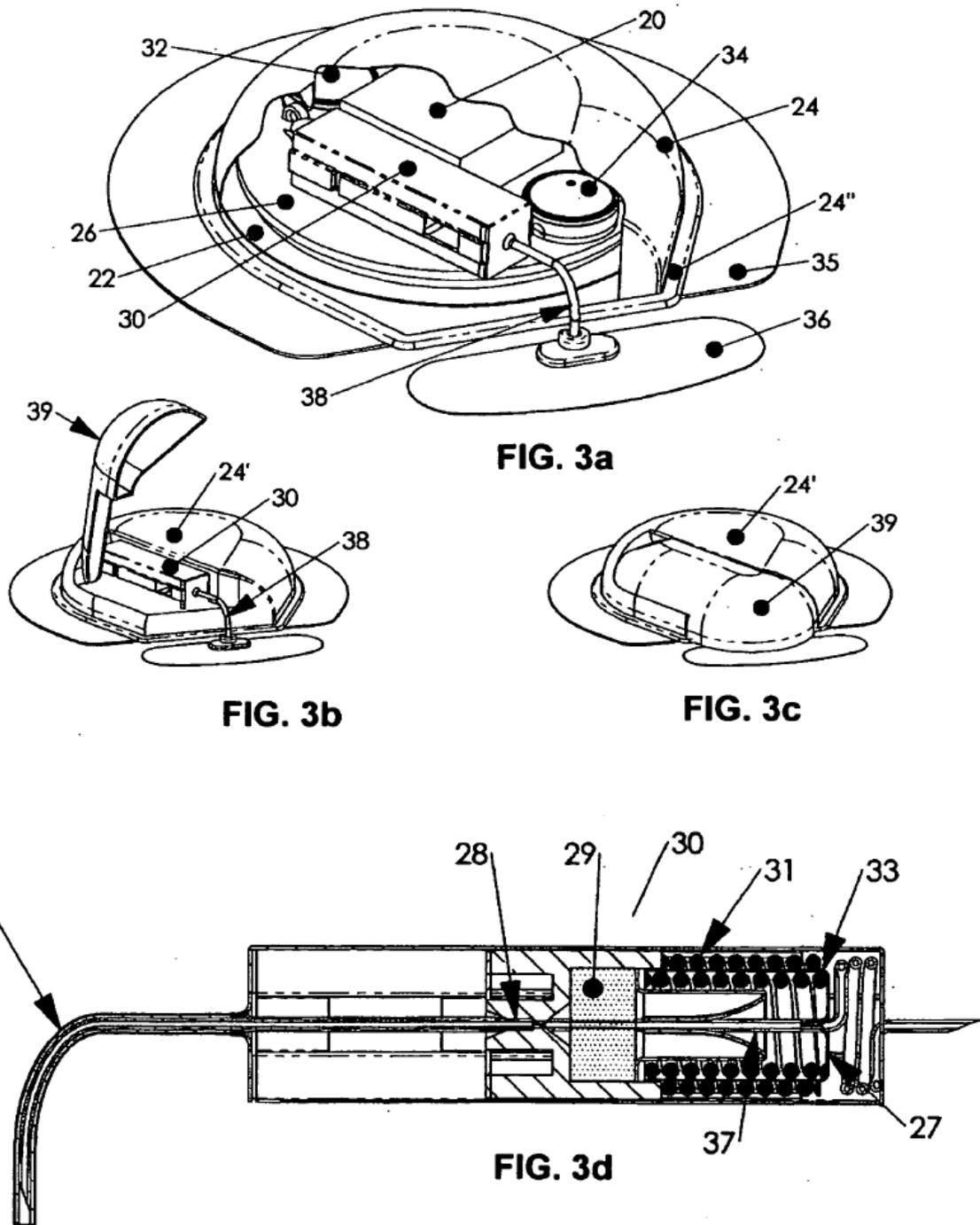


FIG. 1d





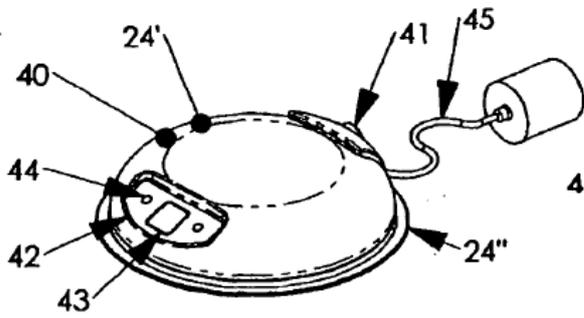


FIG. 4a

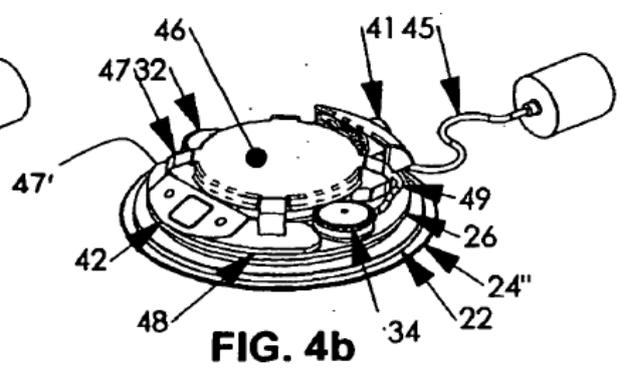


FIG. 4b

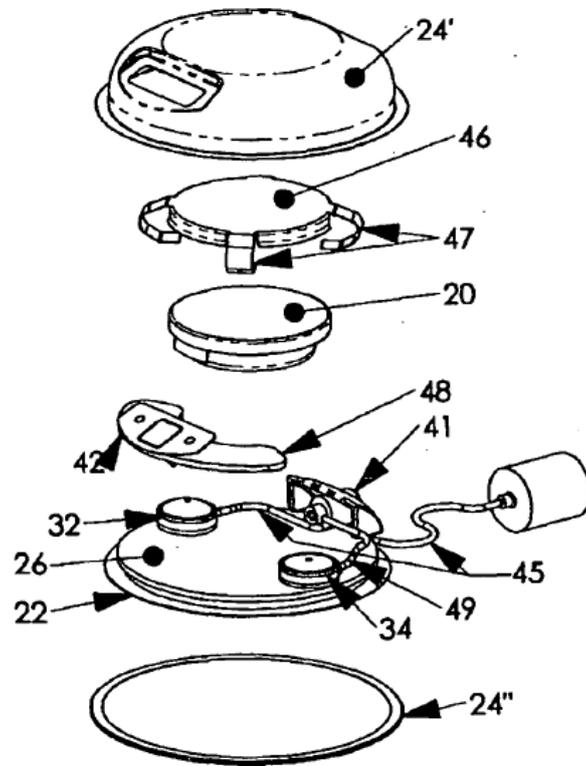


FIG. 4c

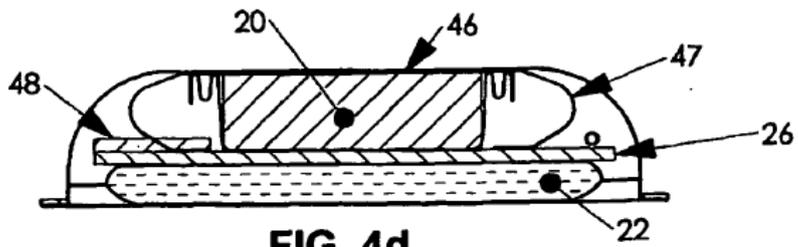
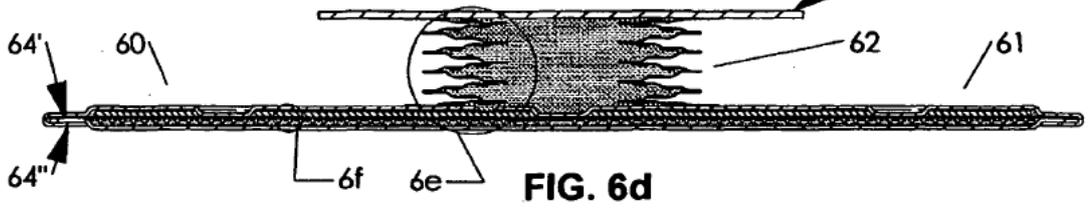
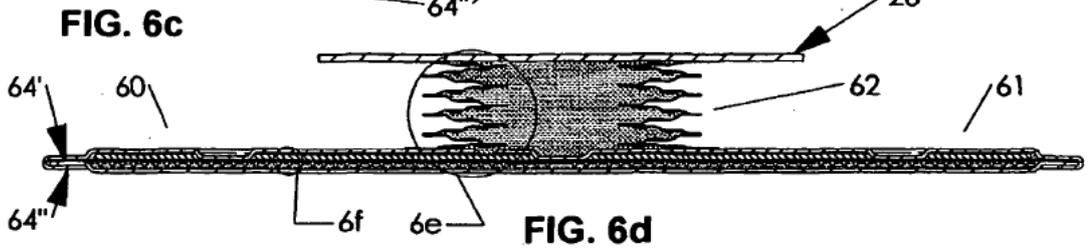
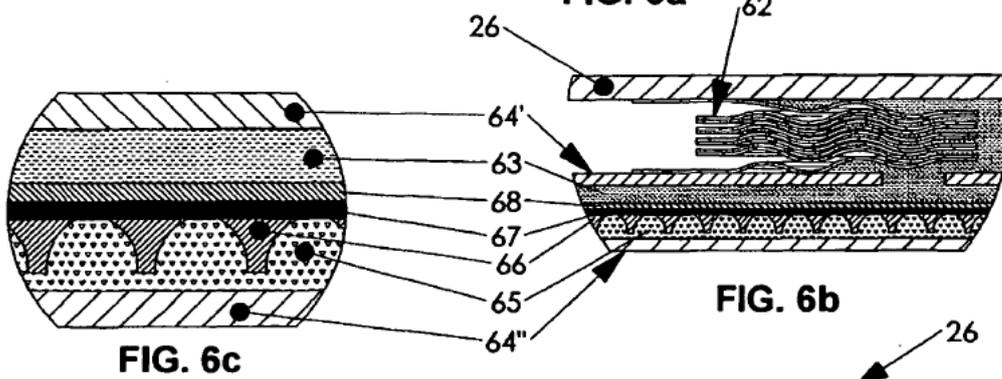
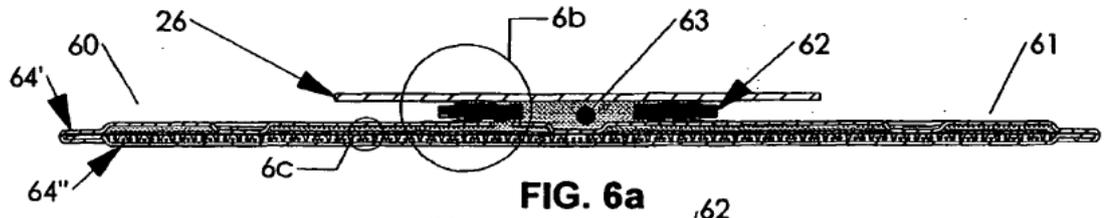
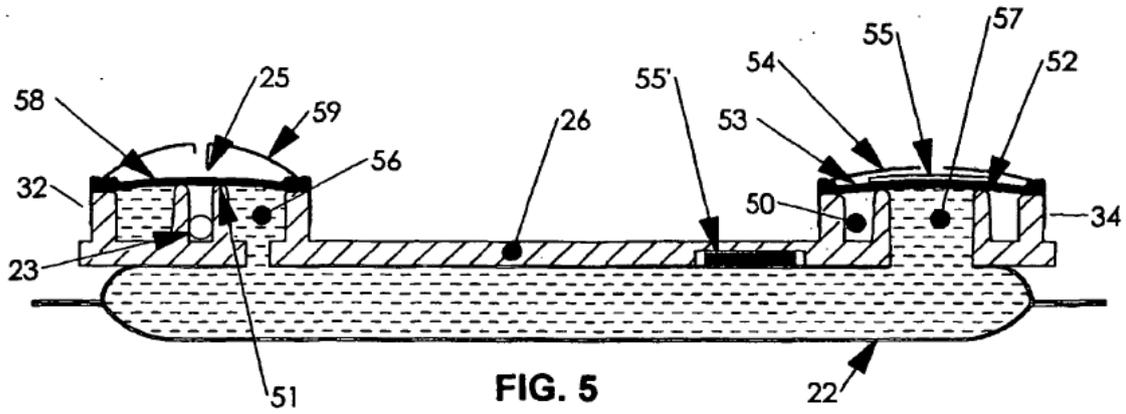
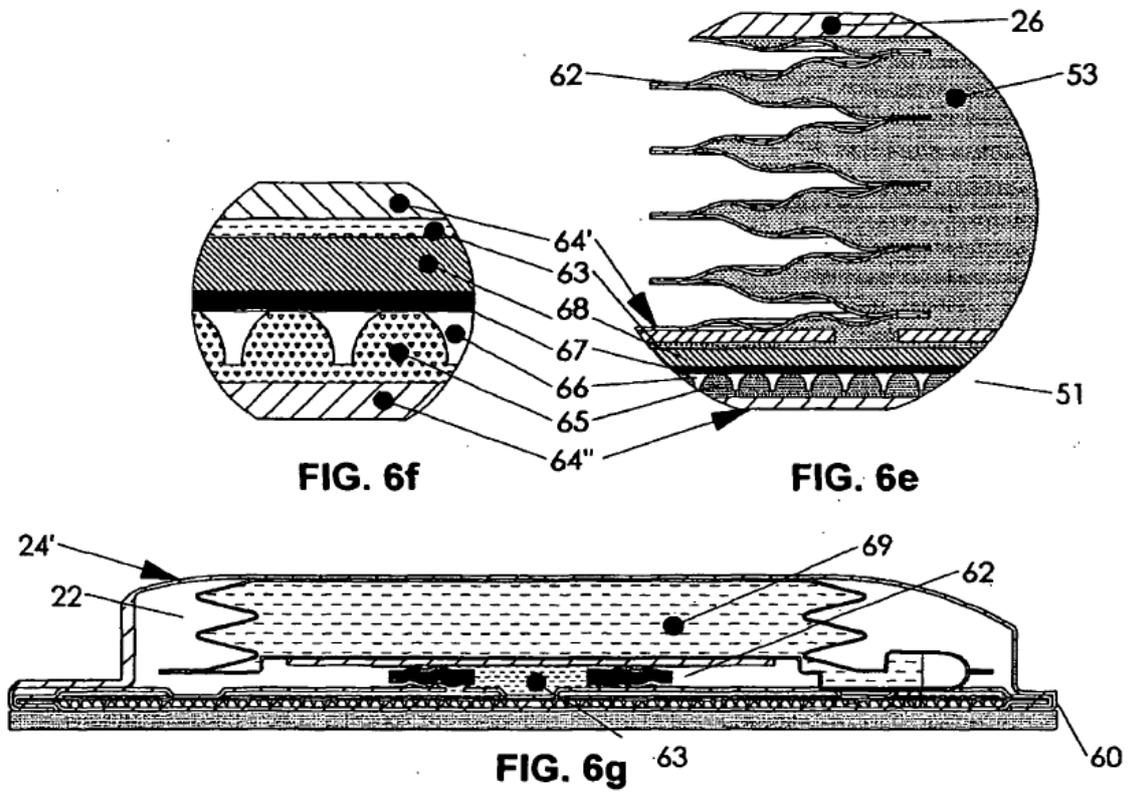


FIG. 4d





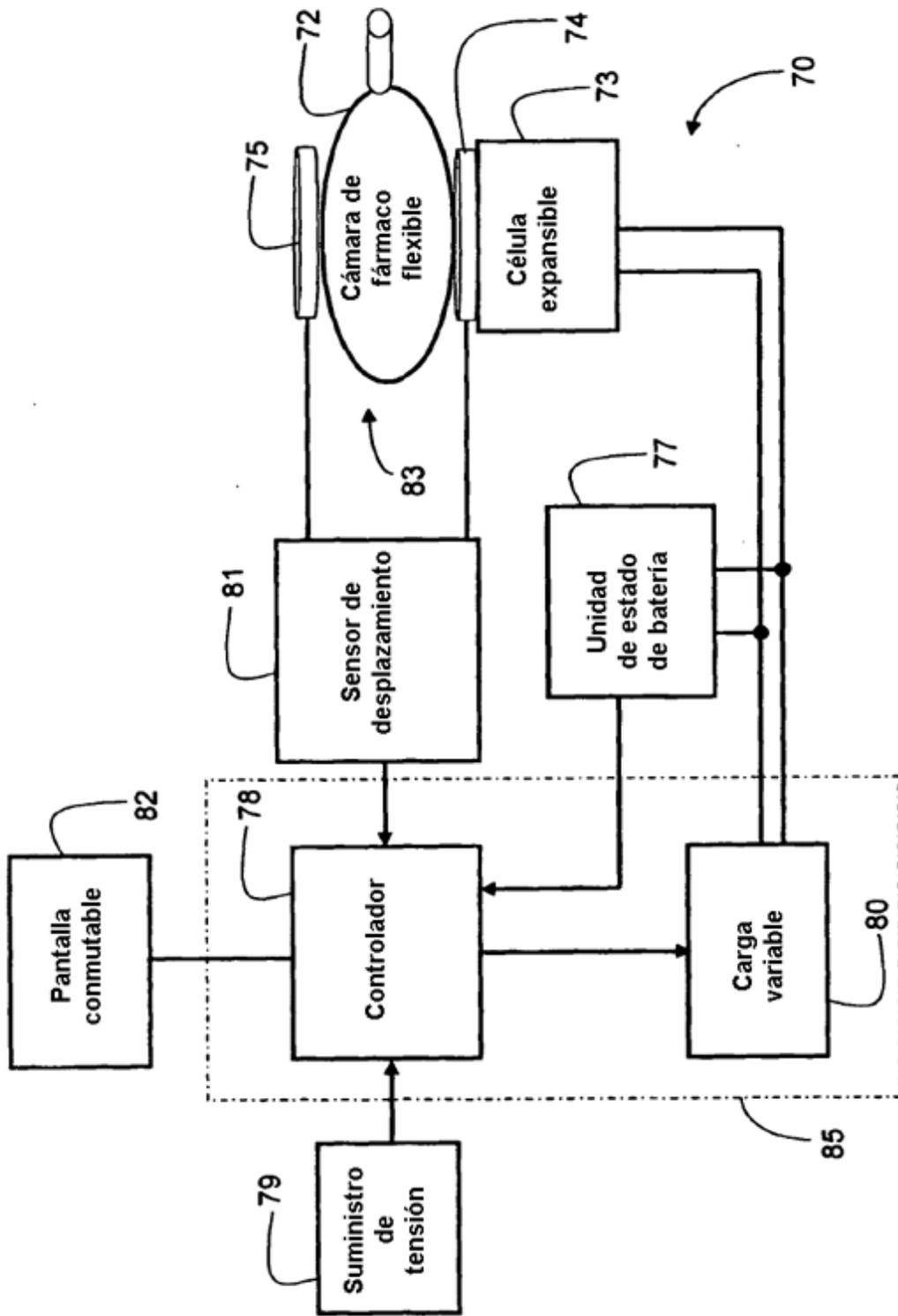


FIG. 7

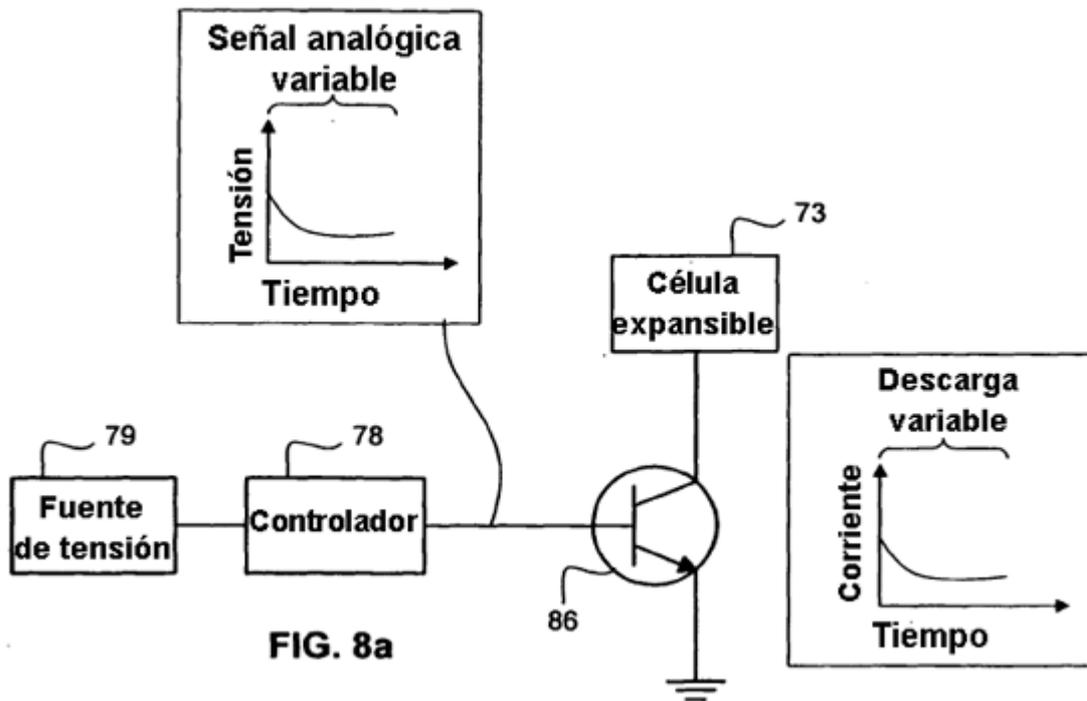


FIG. 8a

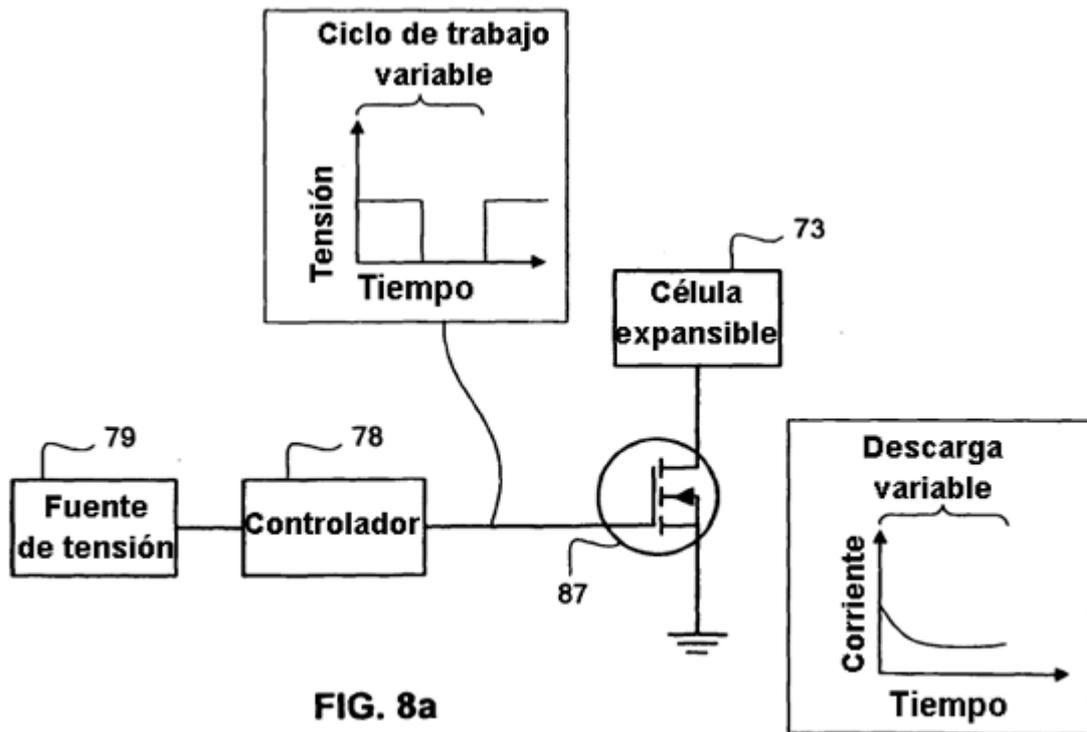


FIG. 8a