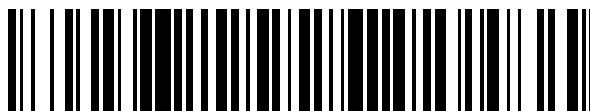


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 727 275**

51 Int. Cl.:

A61M 37/00 (2006.01)

A61M 5/20 (2006.01)

A61M 5/145 (2006.01)

A61M 5/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.04.2011 PCT/US2011/033504**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2011 WO11133823**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2011 E 11772739 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 2560727**

54 Título: **Dispositivo automático de inyección portátil para la liberación controlada de agentes terapéuticos**

30 Prioridad:

21.04.2010 US 326637 P

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

15.10.2019

73 Titular/es:

**ABBVIE BIOTECHNOLOGY LTD (100.0%)
Clarendon House, 2, Church Street
HM 11 Hamilton, BM**

72 Inventor/es:

**ANDERSON, PHILIP, D.;
JULIAN, JOSEPH, F.;
LAURUSONIS, LINAS, P.;
PARMER, TIMOTHY;
YCH, TRAVIS;
JANG, SAMUEL, M.;
CORRIGAN, SEAN;
MATUSAITIS, TOMAS;
FIENUP, WILLIAM y
STRAHM, CHRIS**

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

ES 2 727 275 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 automático de inyección portátil para la liberación controlada de agentes terapéuticos

5 Estado de la técnica

Los dispositivos automáticos de inyección ofrecen una alternativa a las jeringas accionadas manualmente para administrar agentes terapéuticos en los cuerpos de los pacientes y permitir que los pacientes se autoadministren inyecciones. Los dispositivos automáticos de inyección se han usado para administrar medicaciones en condiciones de emergencia, por ejemplo, administrar epinefrina para contrarrestar los efectos de una reacción alérgica grave. Los dispositivos automáticos de inyección también se han descrito para su uso en administrar medicaciones antiarrítmicas y agentes trombolíticos selectivos durante un infarto de miocardio (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. N° 3.910.260; 4.004.577; 4.689.042; 4.755.169; y 4.795.433). También se describen diversos tipos de dispositivos automáticos de inyección en, por ejemplo, las patentes de EE.UU. N° 3.941.130; 4.261.358; 5.085.642; 5.092.843; 5.102.393; 5.267.963; 6.149.626; 6.270.479; y 6.371.939; y la publicación de patente internacional N° WO/2008/005315.

Convencionalmente, un dispositivo automático de inyección aloja una jeringa y, cuando se acciona, provoca que la jeringa se mueva hacia adelante y proyecte una aguja de la carcasa de manera que un agente terapéutico contenido en la jeringa se expulse en la piel de un paciente. Un dispositivo automático de inyección normalmente incluye un tapón dispuesto dentro de la jeringa que, cuando se acciona, se mueve dentro de la jeringa para expulsar el agente terapéutico de la jeringa y dentro de la piel del paciente.

El documento de patente WO 2004/024211 desvela dispositivos para inyectar medicaciones que incluyen una aguja de inyección y un depósito para contener un suministro del medicamento indoloramente a través de la aguja y dentro paciente a un caudal volumétrico sustancialmente constante de aproximadamente 0,05 [mu]l/s a aproximadamente 50 [mu]l/s.

El documento de patente WO 2002/02165 desvela un dispositivo de aguja que tiene un mecanismo de retracción de la aguja que retrae la aguja tras retirar el dispositivo de la superficie de la piel (ya sea intencionadamente o involuntariamente). Una vez se retrae la aguja, el dispositivo se vuelve inoperativo. La aguja se puede hacer además inoperativa flexionándola cuando se intenta reutilizar el dispositivo. En otra realización, se puede cubrir una abertura de aguja formada en la base de la carcasa para volver la aguja inoperativa cuando se intenta reutilizar el dispositivo. En otra realización, un dispositivo de aguja tiene, por el contrario, un capuchón de aguja que cubre automáticamente la aguja después de uso.

El documento de patente WO 2010/029054 desvela un dispositivo de autoadministración compacto y de un solo uso, para administrar medicación, que proporciona medios para extender y retraer la aguja hueca y una unidad de control electrónica que controla una unidad de accionamiento, los medios de extensión y retracción, e interfaces con un botón de inicio, un indicador de estado y un sensor de cuerpo para administrar automáticamente la medicación.

El documento de patente WO 2005/037350 desvela un dispositivo médico que comprende un depósito adaptado para contener un fármaco fluido en su interior, y un ensamblaje de bomba que comprende un conector de fluido dispuesto para ser operado desde un estado inicial en el que el conector de fluido está dispuesto dentro del interior de la bomba y un estado accionado en el que se establece comunicación fluida entre el interior del depósito y el interior del ensamblaje de bomba mediante el conector de fluido y estando la salida del conector de fluido dispuesta en la trayectoria de flujo del ensamblaje de bomba.

Objeto de la invención

La presente invención proporciona:

1. Un dispositivo automático de inyección portátil libre de una batería para proporcionar una inyección subcutánea de un agente terapéutico en un paciente, comprendiendo el dispositivo automático de inyección portátil:

una carcasa que comprende una porción de contacto con el paciente que se puede fijar al paciente; un ensamblaje de inyección dispuesto de forma móvil en la carcasa que contiene una aguja de inyección hipodérmica para la inserción dentro del paciente, el ensamblaje de inyección móvil entre una posición retraída en la que la aguja de inyección no sobresale fuera de la carcasa y una posición extendida en la que la aguja de inyección sobresale fuera de la carcasa;

un recipiente proporcionado en la carcasa para contener el agente terapéutico;

un émbolo dispuesto de forma móvil en el recipiente para expulsar el agente terapéutico del recipiente en el ensamblaje de inyección;

un mecanismo de accionamiento de émbolo para accionar el émbolo usando un mecanismo mecánico o hidráulico dentro del recipiente;

un activador de la retracción sensible a un cambio de estado del dispositivo automático de inyección portátil desde un estado de inyección hasta un estado post-inyección, en el que el dispositivo automático de inyección portátil entra en el estado post-inyección tras completarse la administración de una dosis terapéuticamente eficaz del agente terapéutico y entra en el estado post-inyección tras la retirada del dispositivo automático de inyección portátil del paciente antes de finalizar la administración de la dosis terapéuticamente eficaz del agente terapéutico; y
un mecanismo de retracción para retraer automáticamente el ensamblaje de inyección desde la posición extendida en el estado de inyección hasta la posición retraída en el estado post-inyección tras la activación por el activador de la retracción.

2. El dispositivo automático de inyección portátil del punto [1], en el que el recipiente comprende una jeringa, comprendiendo la jeringa:

una porción de cilindro para contener el agente terapéutico; y
una aguja de jeringa acoplada a un extremo distal de la porción de cilindro para establecer comunicación fluida entre la porción de cilindro de la jeringa y la aguja de inyección.

3. El dispositivo automático de inyección portátil del punto [2], en el que el ensamblaje de inyección comprende:

un tabique que es perforable por la aguja de jeringa de la jeringa; y
un conducto de fluido que se extiende entre la aguja de inyección y el tabique, en el que la perforación del tabique por la aguja de jeringa de la jeringa acopla la porción de cilindro de la jeringa y la aguja de inyección;

en el que la aguja de jeringa de la jeringa se separa del tabique cuando el dispositivo está en un estado pre-inyección, y en el que la aguja de jeringa perfora el tabique cuando el dispositivo está en el estado de inyección.

4. El dispositivo automático de inyección portátil del punto [1], en el que el recipiente comprende un cartucho, comprendiendo el cartucho:

una porción de cilindro para contener el agente terapéutico; y
un tabique que es perforable por una aguja de perforación.

5. El dispositivo automático de inyección portátil del punto [4], en el que el ensamblaje de inyección comprende:

la aguja de perforación para establecer comunicación fluida entre la porción de cilindro del cartucho y la aguja de inyección; y
un conducto de fluido proporcionado entre la aguja de inyección y la aguja de perforación para establecer comunicación fluida entre la aguja de inyección y la porción de cilindro del cartucho;

en el que el tabique del cartucho se separa de la aguja de perforación del ensamblaje de inyección cuando el dispositivo está en un estado pre-inyección, y en el que la aguja de perforación perfora el tabique cuando el dispositivo está en el estado de inyección; y

en el que la perforación del tabique por la aguja de perforación del ensamblaje de inyección establece comunicación fluida entre la porción de cilindro del cartucho y la aguja de inyección.

6. El dispositivo automático de inyección portátil del punto [1], en el que el recipiente es móvil dentro de la carcasa entre una primera posición en un estado pre-inyección y una segunda posición en el estado de inyección, en el que el dispositivo automático de inyección portátil comprende además un accionador de recipiente para accionar automáticamente el recipiente desde la primera posición hasta la segunda posición, en el que se establece una vía de fluido entre la aguja de inyección y el recipiente cuando el ensamblaje de inyección está en la posición extendida y el recipiente está en la segunda posición en el estado de inyección.

7. El dispositivo automático de inyección portátil del punto [1], en el que el mecanismo de accionamiento de émbolo expulsa el agente terapéutico dentro del paciente a una velocidad controlada en el que un volumen del agente terapéutico que varía desde 0,8 mililitros hasta 1 mililitro se administra por el dispositivo durante un periodo de tiempo que varía desde 5 minutos hasta 30 minutos.

8. El dispositivo automático de inyección portátil del punto [1], en el que el mecanismo de accionamiento de émbolo comprende:

un caracol; y
una correa que acopla el mecanismo de desviación al caracol y al émbolo.

9. El dispositivo automático de inyección portátil del punto [8], en el que el mecanismo de accionamiento de émbolo comprende además:

un mecanismo de amortiguación acoplado al caracol para regular el movimiento del caracol; y
un tren de engranajes que incluye uno o más engranajes para acoplar el caracol al mecanismo de amortiguación.

10. El dispositivo automático de inyección portátil del punto [1], en el que el mecanismo de accionamiento de émbolo comprende:

un mecanismo de desviación;
uno o más rodamientos de bolas para acoplar el mecanismo de desviación al émbolo; y
un mecanismo de amortiguación acoplado al mecanismo de desviación y los rodamientos de bolas para regular el movimiento de los rodamientos de bolas.

11. El dispositivo automático de inyección portátil del punto [1], en el que el mecanismo de accionamiento de émbolo comprende además:

una fuente de un fluido de trabajo para proporcionar una presión hidráulica para expulsar el agente terapéutico del recipiente; y
un conducto de fluido proporcionado entre la fuente del fluido de trabajo y el émbolo.

12. El dispositivo automático de inyección portátil del punto [11], en el que el mecanismo de accionamiento de émbolo comprende además:

un mecanismo de amortiguación acoplado al recipiente y la fuente del fluido de trabajo para regular la expulsión del agente terapéutico del recipiente.

13. El dispositivo automático de inyección portátil del punto [12], en el que el mecanismo de amortiguación comprende un limitador de flujo para mantener la presión hidráulica aguas abajo del limitador de flujo hacia el recipiente a una presión más baja que la presión hidráulica aguas arriba del limitador de flujo hacia la fuente del fluido de trabajo, y en el que el limitador de flujo se acopla al activador de la retracción y en el que la administración del agente terapéutico en el recipiente provoca que el limitador de flujo active el activador de la retracción.

14. El dispositivo automático de inyección portátil del punto [1], que comprende además: un mecanismo de bloqueo de la aguja para bloquear automáticamente la aguja de inyección en la posición retraída dentro de la carcasa en el estado post-inyección.

15. El dispositivo automático de inyección portátil del punto [14], en el que el mecanismo de bloqueo de la aguja comprende:

un mecanismo de barrera dispuesto de forma móvil sobre una abertura de la aguja de inyección en la carcasa;
en el que la abertura de la aguja de inyección está abierta y permite que la aguja de inyección sobresalga fuera de la carcasa cuando el mecanismo de barrera está en una primera posición; y
en el que la abertura de la aguja de inyección se cierra y previene que la aguja de inyección sobresalga fuera de la carcasa cuando el mecanismo de barrera está en una segunda posición.

16. El dispositivo automático de inyección portátil del punto [14], en el que el mecanismo de bloqueo de la aguja comprende:

un mecanismo de liberación del bloqueo de la aguja sensible a la retracción del ensamblaje de inyección desde la posición extendida en el estado de inyección hasta la posición de retracción en el estado post-inyección; y
un miembro pivotante acoplado a la aguja de inyección y al mecanismo de liberación del bloqueo de la aguja; en el que la activación del mecanismo de liberación del bloqueo de la aguja provoca que el miembro pivotante pivote la aguja de inyección lejos de una abertura de la aguja de inyección en la carcasa.

17. El dispositivo automático de inyección portátil del punto [1], en el que el activador de la retracción se activa tras completarse la administración de una dosis terapéuticamente eficaz del agente terapéutico o tras la retirada del dispositivo automático de inyección portátil del paciente antes de finalizar la administración de una dosis terapéuticamente eficaz del agente terapéutico.

18. El dispositivo automático de inyección portátil del punto [1], en el que el agente terapéutico comprende un inhibidor de TNF α .

19. El dispositivo automático de inyección portátil del punto [1], en el que el agente terapéutico comprende cualquiera de una proteína de fusión, una enzima, un anticuerpo, o su fragmento de unión al antígeno en una solución.

20. El dispositivo automático de inyección portátil del punto [1], en el que, tras la activación por el activador de la retracción, el mecanismo de retracción sube automáticamente verticalmente un botón de inyección que contiene la aguja de inyección en el ensamblaje de inyección.

21. El dispositivo automático de inyección portátil del punto [1], en el que el activador de la retracción se acopla al mecanismo de accionamiento de émbolo o a un pie sensor proporcionado en la parte inferior de la carcasa.

Las realizaciones a modo de ejemplo proporcionan dispositivos automáticos de inyección portátiles que se pueden

adherir a la piel o la ropa de un paciente y administrar un agente terapéutico dentro del cuerpo del paciente por inyección subcutánea a velocidades de inyección controladas lentas, por ejemplo, en un único bolo lento. Las realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación proporcionan métodos de ensamblaje de dispositivos automáticos de inyección portátiles a modo de ejemplo. Las realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación también proporcionan métodos de uso de los dispositivos automáticos de inyección portátiles llevados por un paciente para la administración controlada lenta de agentes terapéuticos. Los dispositivos automáticos de inyección portátiles a modo de ejemplo reducen o eliminan una sensación de quemazón frecuentemente sentida o percibida por los pacientes que usan un dispositivo automático de inyección convencional. Los dispositivos automáticos de inyección portátiles a modo de ejemplo mantienen la esterilidad del recipiente de agente terapéutico (por ejemplo, jeringa), son fáciles de usar, capaces de ser precargados, fáciles de fabricar y/o no requieren ensamblaje aséptico. Los dispositivos automáticos de inyección portátiles proporcionados por las realizaciones a modo de ejemplo se pueden adherir a la piel o la ropa del paciente para administrar cualquier agente terapéutico por vía subcutánea que incluye, pero no se limita a, un fármaco biológico, tal como, por ejemplo, un anticuerpo, insulina, etc.

Según una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, se proporciona un dispositivo automático de inyección portátil para proporcionar una inyección subcutánea de un agente terapéutico en un paciente. El dispositivo incluye una carcasa que comprende una porción de contacto con el paciente que se puede fijar al paciente. El dispositivo también incluye un ensamblaje de inyección dispuesto de forma móvil en la carcasa que contiene una aguja de inyección hipodérmica para la inserción dentro del paciente, el ensamblaje de inyección móvil entre una posición retraída en la que la aguja de inyección no sobresale fuera de la carcasa y una posición extendida en la que la aguja de inyección sobresale fuera de la carcasa. El dispositivo también incluye un recipiente proporcionado en la carcasa para contener el agente terapéutico, un émbolo dispuesto de forma móvil en el recipiente para expulsar el agente terapéutico del recipiente en el ensamblaje de inyección, y un mecanismo de accionamiento de émbolo para accionar el émbolo dentro del recipiente. El dispositivo también incluye un activador de la retracción sensible a un cambio de estado del dispositivo automático de inyección portátil desde un estado de inyección hasta un estado post-inyección, y un mecanismo de retracción para retraer automáticamente el ensamblaje de inyección desde la posición extendida en el estado de inyección hasta la posición retraída en el estado post-inyección tras la activación por el activador de la retracción.

Según otra realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, se proporciona un método de inyección por vía subcutánea de un agente terapéutico en un paciente. El método incluye proporcionar un dispositivo automático de inyección portátil que incluye una carcasa que comprende una porción de contacto con el paciente que se puede fijar al paciente. El dispositivo también incluye un ensamblaje de inyección dispuesto de forma móvil en la carcasa que contiene una aguja de inyección hipodérmica para la inserción dentro del paciente, el ensamblaje de inyección móvil entre una posición retraída en la que la aguja de inyección no sobresale fuera de la carcasa y una posición extendida en la que la aguja de inyección sobresale fuera de la carcasa. El dispositivo también incluye un recipiente proporcionado en la carcasa para contener el agente terapéutico, un émbolo dispuesto de forma móvil en el recipiente para expulsar el agente terapéutico del recipiente en el ensamblaje de inyección, y un mecanismo de accionamiento de émbolo para accionar el émbolo dentro del recipiente. El dispositivo también incluye un activador de la retracción sensible a un cambio de estado del dispositivo automático de inyección portátil desde un estado de inyección hasta un estado post-inyección, y un mecanismo de retracción para retraer automáticamente el ensamblaje de inyección desde la posición extendida en el estado de inyección hasta la posición retraída en el estado post-inyección tras la activación por el activador de la retracción. El método incluye fijar el dispositivo automático de inyección portátil a la piel del paciente o una prenda de ropa sobre el paciente usando el contacto con el paciente de la carcasa. El método también incluye administrar el agente terapéutico en la piel del paciente usando el dispositivo automático de inyección portátil.

Según otra realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, se proporciona un dispositivo automático de inyección portátil para inyectar por vía subcutánea un agente terapéutico en un paciente. El dispositivo incluye una carcasa y un ensamblaje de cartucho dispuesto de forma móvil dentro de la carcasa. El cartucho incluye una porción de cilindro para contener el agente terapéutico, y una aguja hueca en comunicación fluida con la porción de cilindro para expulsar el agente terapéutico de la porción de cilindro. El cartucho también incluye un tapón para sellar la porción de cilindro y aplicar selectivamente presión al agente terapéutico para forzar el paso del agente terapéutico a través de la aguja hueca. El cartucho incluye además un accionador de émbolo para aplicar presión al tapón, y un mecanismo activador que acciona el accionador de émbolo para aplicar presión al tapón cuando el cartucho se pulsa desde una posición lista (en un estado pre-inyección) hasta una posición pulsada (en un estado de inyección) dentro de la carcasa. El mecanismo activador acciona el accionador de émbolo de forma que el agente terapéutico se expulsa de la porción de cilindro y dentro del paciente a una velocidad lenta controlada con poca o ninguna sensación de quemazón sentida o percibida por el paciente. El dispositivo también incluye una capa de fijador dispuesta sobre una superficie de contacto del paciente para asegurar el dispositivo a la piel o la ropa del paciente o a una prenda de ropa del paciente. La capa de fijador puede incluir un adhesivo para fijar temporalmente el dispositivo automático de inyección portátil al paciente al menos durante la inyección controlada del agente terapéutico.

El dispositivo automático de inyección portátil de la presente divulgación incluye un mecanismo de retracción que

retrae el cartucho desde la posición pulsada hasta una posición retraída (en un estado post-inyección). El dispositivo automático de inyección portátil también incluye un activador de la retracción que activa el mecanismo de retracción, el activador de la retracción se activa cuando se completa la administración del agente terapéutico, o se pausa debido a un periodo de tiempo transcurrido, o cuando el dispositivo automático de inyección portátil se retira del paciente, por ejemplo, antes de completarse la administración del agente terapéutico. El dispositivo automático de inyección portátil opera y funciona completamente basado en principios mecánicos o en combinación con una reacción controlada hacia la transición desde cualquier estado (es decir, un estado pre-inyección, un estado de inyección, un estado post-inyección), y controla la velocidad de inyección del agente terapéutico durante un periodo de tiempo que se selecciona para la comodidad, conveniencia o preferencia del paciente, o supera un periodo de tiempo para la inyección por un dispositivo portátil automático convencional. En una realización a modo de ejemplo, el periodo de tiempo de la inyección por un dispositivo automático de inyección portátil a modo de ejemplo puede variar entre aproximadamente diez segundos y aproximadamente doce horas. En una realización preferida, el periodo de tiempo puede variar entre aproximadamente cinco minutos y aproximadamente treinta minutos.

En otra realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, se proporciona un método de inyección por vía subcutánea de un agente terapéutico en un paciente. El método incluye proporcionar un dispositivo automático de inyección portátil que comprende una carcasa y un ensamblaje de cartucho dispuesto de forma móvil dentro de la carcasa. El cartucho incluye una porción de cilindro para contener un agente terapéutico, y una aguja hueca en comunicación fluida con la porción de cilindro para expulsar el agente terapéutico de la porción de cilindro. El cartucho también incluye un tapón para sellar la porción de cilindro y aplicar selectivamente presión al agente terapéutico para forzar el paso del agente terapéutico a través de la aguja hueca. El cartucho incluye además un accionador de émbolo para aplicar presión al tapón, y un mecanismo activador que acciona el accionador de émbolo para aplicar presión al tapón cuando el cartucho se pulsa desde una posición lista (en un estado pre-inyección) hasta una posición pulsada (en un estado de inyección) dentro de la carcasa. El mecanismo activador acciona el accionador de émbolo de forma que el agente terapéutico se expulse de la porción de cilindro y dentro del paciente a una velocidad lenta controlada y sustancialmente libre de cualquier sensación de quemazón.

El método de la presente divulgación también incluye pulsar el cartucho desde la posición lista hasta una posición pulsada dentro de la carcasa. El pulsar el cartucho automáticamente provoca que la aguja de inyección que se usa para perforar la piel del paciente proyecta de una abertura en la carcasa para penetrar la piel del paciente, y acciona el accionador de émbolo para aplicar presión al tapón de forma que el agente terapéutico se administra dentro del paciente a una velocidad lenta controlada y sustancialmente libre de cualquier sensación de quemazón.

El método de la presente divulgación incluye además retraer automáticamente el cartucho desde una posición pulsada hasta una retraída (en un estado post-inyección) en la carcasa cuando se completa la administración del agente terapéutico, o se retrae debido a un periodo de tiempo transcurrido, o cuando el dispositivo automático de inyección portátil se retira de la piel o la ropa del paciente, por ejemplo, antes de completarse la administración del agente terapéutico.

En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, se proporciona un dispositivo automático de inyección portátil. El dispositivo automático de inyección portátil proporciona una inyección subcutánea de un agente terapéutico en un paciente. El dispositivo automático de inyección portátil incluye una carcasa que tiene una porción de contacto con el paciente que se puede fijar al paciente y una porción interior definida por una pluralidad de paredes y que define al menos un extremo abierto que se opone a la porción de contacto con el paciente. El dispositivo automático de inyección portátil también incluye un ensamblaje de cartucho dispuesto de forma móvil dentro de la porción interior de la carcasa y móvil desde cualquiera de una posición lista, una posición de inyección y una posición de retracción. El dispositivo automático de inyección portátil incluye además un mecanismo activador sensible a un cambio en el estado del dispositivo automático de inyección portátil desde un estado pre-inyección hasta un estado de inyección para accionar un accionador de émbolo dispuesto en el ensamblaje de cartucho para empezar la expulsión de un agente terapéutico del ensamblaje de cartucho, y un activador de la retracción sensible a un cambio de estado del dispositivo automático de inyección portátil desde el estado de inyección hasta un estado post-inyección. El dispositivo automático de inyección portátil también incluye un mecanismo de retracción sensible al activador de la retracción para retraer automáticamente el ensamblaje de cartucho del paciente cuando el dispositivo automático de inyección entra en el estado post-inyección.

En otra realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, se proporciona un método de inyección por vía subcutánea de un agente terapéutico en un paciente. El método incluye fijar a un paciente un dispositivo automático de inyección portátil que comprende una carcasa que tiene una porción de contacto con el paciente que se puede fijar al paciente y una porción interior definida por una pluralidad de paredes y que define al menos un extremo abierto que se opone a la porción de contacto con el paciente y un ensamblaje de cartucho dispuesto de forma móvil dentro de la porción interior de la carcasa y móvil desde cualquiera de una posición lista, una posición de inyección y una posición de retracción, conteniendo el ensamblaje de cartucho el agente terapéutico en un modo estéril que puede precargarse y/o precargado. El método también incluye pulsar el ensamblaje de cartucho hacia abajo hacia la porción de contacto con el paciente para provocar que el dispositivo automático de inyección portátil entre en un estado de inyección desde un estado pre-inyección para proyectar automáticamente una aguja de una abertura de aguja en la carcasa y penetrar la piel del paciente y expulsar el agente terapéutico dentro del paciente a una

velocidad controlada.

Descripción de las figuras

5 Dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, serán más evidentes los anteriores y otros objetos, aspectos, características y ventajas de las realizaciones a modo de ejemplo y se pueden entender mejor con referencia a la siguiente descripción tomada conjuntamente con los dibujos adjuntos.

10 La Figura 1A ilustra una primera vista desde un extremo y una primera vista lateral de un dispositivo portátil a modo de ejemplo que incluye un ensamblaje de cartucho en un estado pre-inyección envasado.

15 La Figura 1B ilustra la primera vista desde un extremo y la primera vista lateral del dispositivo a modo de ejemplo de la Figura 1A antes de una inyección en un estado pre-inyección en el que un cubreagujas que cubre la aguja de inyección se retira en preparación para una inyección.

La Figura 1C ilustra la primera vista desde un extremo y la primera vista lateral del dispositivo a modo de ejemplo de la Figura 1A durante una inyección en un estado de inyección en el que la piel del paciente se perfora por la aguja de inyección.

20 La Figura 1D ilustra la primera vista desde un extremo y la primera vista lateral del dispositivo a modo de ejemplo de la Figura 1A durante una inyección en un estado de inyección en el que una porción de cilindro del dispositivo que contiene una dosis del agente terapéutico se despliega hacia adelante dentro de la carcasa del dispositivo.

25 La Figura 1E ilustra la primera vista desde un extremo y la primera vista lateral del dispositivo a modo de ejemplo de la Figura A durante una inyección en un estado de inyección en el que un tapón del dispositivo se acciona por un accionador de émbolo para expulsar la dosis del agente terapéutico de la porción de cilindro.

30 La Figura 1F ilustra la primera vista desde un extremo y la primera vista lateral del dispositivo a modo de ejemplo de la Figura 1A después de una inyección en un estado post-inyección en el que la aguja de inyección se retrae dentro de la carcasa del dispositivo.

La Figura 2A ilustra una primera vista desde un extremo y una primera vista lateral de un dispositivo portátil a modo de ejemplo que incluye un ensamblaje de jeringa en un estado pre-inyección envasado.

35 La Figura 2B ilustra la primera vista desde un extremo y la primera vista lateral del dispositivo a modo de ejemplo de la Figura 2A antes de una inyección en un estado pre-inyección en el que un cubreagujas que cubre la aguja de inyección se retira en preparación para una inyección.

40 La Figura 2C ilustra la primera vista desde un extremo y la primera vista lateral del dispositivo a modo de ejemplo de la Figura 2A durante una inyección en un estado de inyección en el que la piel del paciente se perfora por la aguja de inyección.

45 La Figura 2D ilustra la primera vista desde un extremo y la primera vista lateral del dispositivo a modo de ejemplo de la Figura 2A durante una inyección en un estado de inyección en el que una porción de cilindro del dispositivo que contiene una dosis del agente terapéutico se despliega hacia adelante dentro de la carcasa del dispositivo.

50 La Figura 2E ilustra la primera vista desde un extremo y la primera vista lateral del dispositivo a modo de ejemplo de la Figura 2A durante una inyección en un estado de inyección en el que un tapón del dispositivo se acciona por un accionador de émbolo para expulsar la dosis del agente terapéutico de la porción de cilindro.

La Figura 2F ilustra la primera vista desde un extremo y la primera vista lateral del dispositivo a modo de ejemplo de la Figura 2A después de una inyección en un estado post-inyección en el que la aguja de inyección se retrae dentro de la carcasa del dispositivo.

55 La Figura 3 es un diagrama de flujo de un método a modo de ejemplo de ensamblaje de un dispositivo automático de inyección portátil a modo de ejemplo.

60 La Figura 4 es un diagrama de flujo de un método a modo de ejemplo de uso de un dispositivo automático de inyección portátil a modo de ejemplo.

La Figura 5 es un diagrama de flujo de un método a modo de ejemplo de uso de un dispositivo automático de inyección portátil a modo de ejemplo para inyectar un agente terapéutico en un paciente.

65 La Figura 6A ilustra un dispositivo automático de inyección portátil a modo de ejemplo adecuado para la inserción lineal en un paciente en un estado pre-inyección.

La Figura 6B ilustra el dispositivo a modo de ejemplo de la Figura 6A en un estado de inyección listo para inyectar o inyectando una dosis de un agente terapéutico en un paciente.

5 La Figura 6C ilustra el dispositivo a modo de ejemplo de las Figuras 6A y 6B en un estado post-inyección después de que se haya completado la inyección del agente terapéutico dentro del paciente o retirado del paciente antes de finalizar la inyección del agente terapéutico.

10 La Figura 7A ilustra un dispositivo automático de inyección portátil a modo de ejemplo adecuado para la inserción giratoria en un estado pre-inyección listo para su uso por un paciente.

La Figura 7B ilustra el dispositivo a modo de ejemplo de la Figura 7A en un estado de inyección listo para inyectar o inyectando una dosis de un agente terapéutico en un paciente.

15 La Figura 7C ilustra el dispositivo a modo de ejemplo de las Figuras 7A y 7B en un estado post-inyección después de que se haya completado la inyección del agente terapéutico dentro del paciente o retirado del paciente antes de finalizar la inyección del agente terapéutico.

20 La Figura 8 es un diagrama de flujo de un método a modo de ejemplo de ensamblaje de un dispositivo automático de inyección portátil a modo de ejemplo.

La Figura 9 es un diagrama de flujo de un método a modo de ejemplo de uso de un dispositivo automático de inyección portátil a modo de ejemplo.

25 La Figura 10 es un diagrama de flujo de un método a modo de ejemplo de uso de un dispositivo automático de inyección portátil a modo de ejemplo para inyectar un agente terapéutico en un paciente.

30 La Figura 11 ilustra una porción de cilindro a modo de ejemplo en la que un extremo distal de la porción de cilindro lleva una aguja de inyección que se extiende sustancialmente a lo largo del eje longitudinal de la porción de cilindro.

La Figura 12 ilustra una porción de cilindro a modo de ejemplo en la que un extremo distal de la porción de cilindro lleva una aguja de inyección que se extiende aproximadamente 90 grados con respecto al eje longitudinal de la porción de cilindro.

35 La Figura 13 ilustra un ensamblaje de agua a modo de ejemplo en el que un adaptador a modo de ejemplo acopla una aguja de jeringa a una aguja de inyección.

40 La Figura 14 ilustra un ensamblaje de agua a modo de ejemplo en el que un conducto de fluido acopla una aguja de jeringa a una aguja de inyección.

La Figura 15 ilustra un mecanismo de transferencia a modo de ejemplo para proporcionar un conducto de fluido entre una aguja de jeringa y una aguja de inyección.

45 La Figura 16 ilustra un mecanismo de transferencia a modo de ejemplo para proporcionar un conducto de fluido entre una aguja de jeringa y una aguja de inyección.

La Figura 17 ilustra un mecanismo de transferencia a modo de ejemplo para proporcionar un conducto de fluido entre una aguja de jeringa y una aguja de inyección.

50 La Figura 18A ilustra una vista en perspectiva de un dispositivo automático de inyección portátil a modo de ejemplo.

55 La Figura 18B ilustra una vista desensamblada que muestra los componentes del dispositivo a modo de ejemplo de la Figura 18A.

La Figura 19A ilustra una vista lateral de un dispositivo automático de inyección portátil a modo de ejemplo.

La Figura 19B ilustra una vista en perspectiva que muestra los componentes del dispositivo de la Figura 19A.

60 La Figura 20A ilustra una vista en perspectiva de un dispositivo automático de inyección portátil a modo de ejemplo.

La Figura 20B ilustra una vista desde arriba del dispositivo de la Figura 20A.

65 La Figura 20C ilustra una vista lateral del mecanismo de transferencia del dispositivo de la Figura 20A.

La Figura 21A ilustra una vista en perspectiva de un dispositivo automático de inyección portátil a modo de ejemplo que incluye un ensamblaje de cartucho a modo de ejemplo.

5 La Figura 21B ilustra una vista en sección del ensamblaje de cartucho a modo de ejemplo de la Figura 21A a lo largo de un eje longitudinal.

La Figura 21C ilustra una vista desde arriba transparente del dispositivo a modo de ejemplo de la Figura 21A.

10 La Figura 22 ilustra un accionador de jeringa o de cartucho a modo de ejemplo que se puede usar para avanzar una porción de cilindro y/o el ensamblaje de cartucho desde una posición de retracción hasta una posición extendida dentro de la carcasa de un dispositivo automático de inyección portátil.

15 La Figura 23 ilustra un accionador de jeringa o de cartucho a modo de ejemplo que incluye una primera porción, una segunda porción y una porción de bisagra proporcionada entre la primera y segunda porciones.

La Figura 24 ilustra un esquema de una porción de un dispositivo automático de inyección a modo de ejemplo que incluye un mecanismo de accionamiento de émbolo que emplea un caracol y un mecanismo de amortiguación viscoso.

20 La Figura 25 ilustra un dispositivo automático de inyección portátil que puede incluir una plataforma, un carro deslizante acoplado a la plataforma, y un ensamblaje de cartucho montado sobre el carro deslizante.

25 La Figura 26 ilustra que un dispositivo automático de inyección portátil puede incluir una plataforma, un carro deslizante acoplado a la plataforma y un ensamblaje de cartucho montado sobre el carro deslizante.

La Figura 27 es una vista desde arriba a través de una tapa de un dispositivo automático de inyección a modo de ejemplo que incluye un mecanismo de accionamiento de émbolo para accionar automáticamente un tapón en una porción de cilindro.

30 La Figura 28 es una vista lateral del dispositivo automático de inyección a modo de ejemplo de la Figura 27 que muestra un caracol y un mecanismo de amortiguación.

35 La Figura 29 es una vista en perspectiva a través de una tapa del dispositivo automático de inyección a modo de ejemplo de la Figura 27.

La Figura 30 ilustra las coordenadas x e y (en pulgadas) de perfiles de leva para: (i) la combinación de resorte 1 y un amortiguador viscoso, (ii) la combinación de resorte 1 y un escape, (iii) la combinación de resorte 2 y un amortiguador viscoso, y (iv) la combinación de resorte 2 y un escape.

40 La Figura 31 ilustra un gráfico de caudales de agente terapéutico (en mililitros por minuto) frente al tiempo (en segundos) administrados por: (i) la combinación de resorte 1 y un amortiguador viscoso, (ii) la combinación de resorte 1, un amortiguador viscoso y una bobina de leva, (iii) la combinación de resorte 1 y un escape, (iv) la combinación de resorte 1, un escape y una bobina de leva, (v) la combinación de resorte 2 y un amortiguador viscoso, (vi) la combinación de resorte 2, un amortiguador viscoso y una bobina de leva, (vii) la combinación de resorte 2 y un escape, (viii) la combinación de resorte 2, un escape y una bobina de leva, y (ix) y un caudal ideal en el que el agente terapéutico se administra a una velocidad sustancialmente constante.

50 La Figura 32 ilustra un gráfico del volumen de agente terapéutico (en mililitros) frente al tiempo (en segundos) administrado por las combinaciones de componentes de la Figura 31.

55 La Figura 33 ilustra un gráfico del volumen de agente terapéutico (en mililitros) frente al tiempo (en segundos) administrado usando: (i) un mecanismo de amortiguación G que tiene un coeficiente de amortiguación de aproximadamente 10,3 lbf*s/in (18,025 N*s/cm) con una relación de engranajes de 4:1, (ii) un mecanismo de amortiguación B que tiene un coeficiente de amortiguación de aproximadamente 15,1 lbf*s/in (26,440 N*s/cm) con una relación de engranajes de 4:1, (iii) un mecanismo de amortiguación K que tiene un coeficiente de amortiguación de aproximadamente 18,9 lbf*s/in (33,093 N*s/cm) con una relación de engranajes de 4:1, (iv) un mecanismo de amortiguación V que tiene un coeficiente de amortiguación de aproximadamente 24,9 lbf*s/in (43,599 N*s/cm) con una relación de engranajes de 4:1, (v) un mecanismo de amortiguación G que tiene un coeficiente de amortiguación de aproximadamente 25,1 lbf*s/in (43,950 N*s/cm) con una relación de engranajes de 6,25:1, (vi) un mecanismo de amortiguación B que tiene un coeficiente de amortiguación de aproximadamente 37,0 lbf*s/in (64,787 N*s/cm) con una relación de engranajes de 6,25:1, (vii) un mecanismo de amortiguación K que tiene un coeficiente de amortiguación de aproximadamente 46,2 lbf*s/in (80,896 N*s/cm) con una relación de engranajes de 6,25:1, (viii) un mecanismo de amortiguación V que tiene un coeficiente de amortiguación de aproximadamente 60,7 lbf*s/in (106,285 N*s/cm) con una relación de engranajes de 6,25:1, (ix) un mecanismo de amortiguación G que tiene un coeficiente de amortiguación de aproximadamente 164 lbf*s/in (287,16 N*s/cm) con una relación de engranajes de 16:1, (x) un mecanismo de amortiguación B que tiene un coeficiente de

amortiguación de aproximadamente 242 lbf*s/in (423,74 N·s/cm) con una relación de engranajes de 16:1, (xi) un mecanismo de amortiguación K que tiene un coeficiente de amortiguación de aproximadamente 303 lbf*s/in (530,55 N·s/cm) con una relación de engranajes de 16:1, (xii) un mecanismo de amortiguación V que tiene un coeficiente de amortiguación de aproximadamente 398 lbf*s/in (696,89 N·s/cm) con una relación de engranajes de 16:1, y (xiii) un caudal ideal en el que el agente terapéutico se administra a una velocidad sustancialmente constante.

La Figura 34 ilustra un gráfico de pares de fuerzas del amortiguador a modo de ejemplo (que pueden ser extrapolados a partir del desplazamiento del accionador de émbolo) frente a las velocidades del amortiguador (en rpm) para los amortiguadores de modelo G, B, K y V que tienen coeficientes de amortiguación crecientes.

La Figura 35 ilustra un gráfico del volumen de agente terapéutico (en mililitros) frente al tiempo (en segundos) administrado por diferentes jeringas a modo de ejemplo usando un amortiguador de modelo V que tiene un coeficiente de amortiguación de aproximadamente 24,9 lbf*s/in (43,599 N·s/cm) y una relación de engranajes a modo de ejemplo de 4:1.

La Figura 36 ilustra un gráfico del volumen de agente terapéutico (en mililitros) administrado y el diámetro del caracol o bobina de leva (en pulgadas) frente al tiempo (en segundos).

La Figura 37 ilustra un gráfico del volumen de agente terapéutico (en mililitros) administrado frente al tiempo (en segundos) logrado por: (i) un primer amortiguador a temperatura ambiente, (ii) el primer amortiguador a aproximadamente 40 grados Fahrenheit (en un refrigerador), (iii) un segundo amortiguador, (iv) el segundo amortiguador a aproximadamente 0 grado Fahrenheit (en un congelador), (v) un tercer amortiguador que tiene variabilidad de fabricación con respecto al primer y segundo amortiguadores, y (vi) un cuarto amortiguador que tiene variabilidad de fabricación con respecto al primer y segundo amortiguadores.

La Figura 38 ilustra un esquema de una porción de un dispositivo automático de inyección a modo de ejemplo que incluye un mecanismo de accionamiento de émbolo que emplea un caracol y un mecanismo de escape.

La Figura 39 ilustra un mecanismo de accionamiento de émbolo a modo de ejemplo que emplea uno o más mecanismos de empuje lineal para proporcionar una fuerza para expresar un agente terapéutico de la porción de cilindro de un dispositivo automático de inyección portátil.

La Figura 40 ilustra un mecanismo de accionamiento de émbolo a modo de ejemplo que emplea uno o más resortes de reloj para proporcionar una fuerza para expresar un agente terapéutico de la porción de cilindro de un dispositivo automático de inyección portátil.

La Figura 41 es un esquema de un dispositivo automático de inyección a modo de ejemplo que incluye un mecanismo de accionamiento de émbolo que emplea uno o más circuitos de fluido.

La Figura 42 es un dispositivo automático de inyección a modo de ejemplo que emplea uno o más circuitos de fluido para ver en perspectiva una fuerza a un tapón para expresar una dosis de un agente terapéutico de una porción de cilindro.

La Figura 43 ilustra un gráfico de la cantidad acumulada de agente terapéutico (en gramos) frente al tiempo (en segundos) como se administra por un sistema de administración a modo de ejemplo a una presión de administración a modo de ejemplo de aproximadamente 16,5 psi (1,15 kg/cm²).

La Figura 44 ilustra un gráfico del volumen acumulado de agente terapéutico (en mililitros) frente al tiempo (en segundos) como se administra por un sistema de administración a modo de ejemplo que incluye un primer limitador de flujo.

La Figura 45 ilustra un gráfico del volumen acumulado de agente terapéutico (en mililitros) frente al tiempo (en segundos) como se administra por un sistema de administración a modo de ejemplo que incluye un segundo limitador de flujo.

La Figura 46 es un dibujo esquemático de un dispositivo automático de inyección a modo de ejemplo que emplea uno o más circuitos de fluido para proporcionar una fuerza para expresar un agente terapéutico de un ensamblaje de cartucho.

La Figura 47 es una vista desde arriba del dispositivo a modo de ejemplo de la Figura 46.

La Figura 48 ilustra una vista desde arriba de un dispositivo automático de inyección a modo de ejemplo que muestra un conducto que acopla el cilindro maestro a un limitador de flujo, un conducto que acopla el limitador de flujo al tapón, y un conducto que acopla el cilindro maestro a un mecanismo de retracción mediante una válvula.

La Figura 49 ilustra un diagrama esquemático del dispositivo de la Figura 48.

La Figura 50 ilustra un gráfico de la presión después de una válvula de control y detrás de un tapón (en psi) frente al tiempo (en segundos) en una realización a modo de ejemplo.

5 La Figura 51 ilustra una vista lateral de un dispositivo automático de inyección a modo de ejemplo en el que la carcasa del dispositivo automático de inyección portátil incluye un pie sensor de piel.

Las Figuras 52A y 52B ilustran un sistema de protección de la aguja a modo de ejemplo que mantiene una aguja de inyección en una posición retraída dentro de una carcasa de un sistema automático de inyección a modo de ejemplo.

10 Las Figuras 53A y 53B ilustran otro sistema de protección de la aguja a modo de ejemplo proporcionado en un sistema automático de inyección a modo de ejemplo.

15 La Figura 54 ilustra otro sistema de protección de la aguja a modo de ejemplo proporcionado en un sistema automático de inyección a modo de ejemplo.

La Figura 55 ilustra otro sistema de protección de la aguja a modo de ejemplo proporcionado en un sistema automático de inyección a modo de ejemplo.

20 Descripción detallada de la invención

La inyección subcutánea es un modo primario de administración de agente terapéutico e implica administrar un bolo de un agente terapéutico a un paciente. Las inyecciones subcutáneas son altamente eficaces en administrar diversos agentes terapéuticos que incluyen insulina, vacunas y fármacos, tales como morfina. Los dispositivos automáticos de inyección ofrecen una alternativa a una jeringa para administrar un agente terapéutico y permiten que los pacientes se autoadministren inyecciones subcutáneas de agentes terapéuticos. Los dispositivos automáticos de inyección convencionales incluyen dispositivos automáticos de inyección portátiles y bombas de parche, que son autoinyectores autoadhesivos montados en el paciente. En uso, una bomba de parche que contiene un agente terapéutico se monta sobre la piel o la ropa de un paciente y es activada para inyectar el agente terapéutico en del paciente. Las bombas de parche convencionales normalmente son cargadas por un paciente antes de uso. Además, ciertas bombas de parche convencionales tienen una aguja expuesta dentro de la bomba, y así requieren un envase estéril secundario para mantener la esterilidad.

Los estudios han mostrado que existe una correlación directa entre la velocidad de inyección de ciertos agentes terapéuticos y el dolor percibido por un paciente tras la inyección de los agentes terapéuticos o agentes. Algunos agentes terapéuticos provocan dolor, por ejemplo, una sensación de quemazón o escozor cuando se inyectan rápidamente en del paciente. La sensación de dolor puede ser el resultado de una respuesta fisiológica de la piel del paciente a la inyección subcutánea de un agente terapéutico. Grandes volúmenes de cualquier agente terapéutico, superiores a un mililitro, también pueden provocar dolor cuando se inyectan en la piel. Los anticuerpos, y sus porciones, son agentes terapéuticos a modo de ejemplo que son menos dolorosos cuando se administran a lentas velocidades de inyección. Actualmente, no existen bombas de parche convencionales comercialmente viables que traten eficazmente la molestia asociada a las rápidas velocidades de inyección de los dispositivos automáticos de inyección portátiles.

45 Las realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación se describen a continuación con referencia a ciertas realizaciones ilustrativas. Aunque las realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación se describen con respecto al uso de un dispositivo automático de inyección portátil para proporcionar una inyección de una dosis de un líquido medicación, un experto habitual en la técnica reconocerá que las realizaciones a modo de ejemplo no se limitan a las realizaciones ilustrativas y que los dispositivos automáticos de inyección a modo de ejemplo se pueden usar para inyectar cualquier sustancia adecuada en un paciente. Además, los componentes de dispositivos automáticos de inyección a modo de ejemplo y los métodos de fabricación y uso de los dispositivos automáticos de inyección a modo de ejemplo de la presente divulgación no se limitan a las realizaciones ilustrativas descritas a continuación.

55 Un ensamblaje de jeringa de dispositivos automáticos de inyección a modo de ejemplo de la presente divulgación puede contener una dosis de un inhibidor de TNFa. En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, el inhibidor de TNFa puede ser un anticuerpo TNFa humano o su porción de unión al antígeno. En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, el anticuerpo TNFa humano o su porción de unión al antígeno puede ser adalimumab o golimumab.

60 Las realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación proporcionan dispositivos automáticos de inyección portátiles que se pueden adherir a la piel o la ropa del paciente y administrar un agente terapéutico en el paciente por inyección subcutánea a velocidades de inyección controladas lentas, por ejemplo, en un único bolo lento. Las velocidades de inyección controladas lentas logradas por los dispositivos a modo de ejemplo minimizan la sensación de dolor asociada a un volumen de un agente terapéutico que entra en el tejido del paciente. Las duraciones de tiempo a modo de ejemplo para la administración lenta lograda por los dispositivos a modo de ejemplo pueden variar

desde aproximadamente 5 minutos hasta aproximadamente 30 minutos, pero no se limitan a este intervalo a modo de ejemplo. Los volúmenes a modo de ejemplo del agente terapéutico que se puede administrar por los dispositivos a modo de ejemplo pueden variar desde aproximadamente 0,8 mililitros hasta aproximadamente 1 mililitro, pero no se limitan a este intervalo a modo de ejemplo. Además, los dispositivos a modo de ejemplo de la presente divulgación pueden minimizar ventajosamente las inflexiones en el perfil de administración frente al tiempo del agente terapéutico.

Las realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación minimizan la envoltura de tamaño de los dispositivos automáticos de inyección a modo de ejemplo, y proporcionan soluciones escalables con tiempos de administración y perfiles de administración configurables que se pueden usar para un intervalo de viscosidades del agente terapéutico.

Las realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación proporcionan dispositivos automáticos de inyección portátiles que administran un agente terapéutico en un paciente por inyección subcutánea a velocidades de inyección controladas lentas, por ejemplo, en un único bolo lento sin alimentación por batería u otros componentes que requieran corriente eléctrica o carga para funcionar. Las realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación también proporcionan métodos de uso de los dispositivos automáticos de inyección portátiles para la administración controlada lenta de agentes terapéuticos. Los dispositivos automáticos de inyección portátiles proporcionados por las realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación se pueden precargar antes de la administración al paciente, mantienen la esterilidad del agente terapéutico y todas las superficies de contacto subcutáneas (es decir, una aguja hipodérmica y uno o más tabiques) para evitar la necesidad de ensamblaje aséptico y tratan la molestia percibida por el paciente debido a la inyección por dispositivos automáticos de inyección portátiles convencionales. Los dispositivos automáticos de inyección portátiles a modo de ejemplo de la presente divulgación incluyen una porción de cilindro terapéutica primaria que mantiene la esterilidad y, por tanto, no requiere ensamblaje aséptico. Los dispositivos automáticos de inyección portátiles a modo de ejemplo de la presente divulgación son desechable, fáciles de usar, capaces de ser precargados y pueden eliminar sustancialmente o completamente la sensación de quemazón frecuentemente experimentada por un paciente que usa un dispositivo automático de inyección portátil. Los dispositivos automáticos de inyección portátiles proporcionados por las realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación se pueden usar para administrar cualquier agente terapéutico que se pueda administrar por vía subcutánea que incluye, pero no se limita a, un anticuerpo o insulina, etc.

I. Definiciones

Ciertos términos se definen en esta sección para facilitar el entendimiento de las realizaciones a modo de ejemplo.

El dispositivo automático de inyección portátil de las realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación puede incluir una "cantidad terapéuticamente eficaz" o una "cantidad profilácticamente eficaz" de un anticuerpo o porción de anticuerpo de la presente divulgación. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, a dosis y durante periodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado terapéutico deseado. Una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo, porción de anticuerpo, u otro inhibidor de TNF α , puede variar según factores tales como el estado de enfermedad, edad, sexo y el peso del paciente, y la capacidad del anticuerpo, porción de anticuerpo, u otro inhibidor de TNF α para provocar una respuesta deseada en el paciente. Una cantidad terapéuticamente eficaz también es una en que cualquier efecto tóxico o perjudicial del anticuerpo, porción de anticuerpo, u otro inhibidor de TNF α , es compensado por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Una "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, a dosis y durante periodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado profiláctico deseado. Normalmente, puesto que se usa una dosis profiláctica en los pacientes antes de o en una fase más temprana de la enfermedad, la cantidad profilácticamente eficaz será inferior a la cantidad terapéuticamente eficaz.

Los términos "sustancia" y "agente terapéutico" se refieren a cualquier tipo de fármaco, agente biológicamente activo, sustancia biológica, sustancia química o sustancia bioquímica que es capaz de ser administrada en una cantidad terapéuticamente eficaz a un paciente empleando los dispositivos automáticos de inyección a modo de ejemplo. Las sustancias a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, agentes en un estado líquido. Dichos agentes pueden incluir, pero no se limitan a, adalimumab (HUMIRA®) y proteínas que están en una solución líquida, por ejemplo, proteínas de fusión y enzimas. Los ejemplos de proteínas en solución incluyen, pero no se limitan a, Pulmozyme (dornasa alfa), Regranex (becaplermina), Activase (alteplasa), Aldurazyme (laronidasa), Amevive (alefacept), Aranesp (darbepoetina alfa), concentrado de becaplermina, Betaseron (interferón beta-lb), BOTOX (toxina botulínica tipo A), Elitek (rasburicasa), Elspar (asparaginasa), Epogen (epoetina alfa), Enbrel (etanercept), Fabrazyme (agalsidasa beta), Infergen (interferón alfacon-1), Intron A (interferón alfa-2a), Kineret (anakinra), MYOBLOC (toxina botulínica tipo B), Neulasta (pegfilgrastim), Neumega (oprelvekin), Neupogen (filgrastim), Ontak (denileukin diftotox), PEGASYS (peginterferón alfa-2a), Proleukin (aldesleukina), Pulmozyme (dornasa alfa), Rebif (interferón beta-la), Regranex (becaplermina), Retavase (reteplasa), Roferon-A (interferón alfa-2), TNKase (Tenecteplasa) y Xigris (drotrecogina alfa), Arcalyst (rilonacept), NPlate (romiplostim), Mircera (metoxipolietilenglicol-epoetina beta), Cinryze (inhibidor de la C1 esterasa), Elaprase (idursulfasa), Myozyme (alglucosidasa alfa), Orenicia (abatcept), Naglazyme (galsulfasa), Kepivance (palifermina) y Actimmune (interferón gamma-lb).

Una proteína en solución también puede ser una inmunoglobulina o su fragmento de unión al antígeno, tal como un anticuerpo o su porción de unión al antígeno. Los ejemplos de anticuerpos que se pueden usar en un dispositivo automático de inyección a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos quiméricos, anticuerpos no humanos, anticuerpos humanos, anticuerpos humanizados y anticuerpos de dominio (dAbs). En una realización a modo de ejemplo, la inmunoglobulina o su fragmento de unión al antígeno es un anticuerpo anti-TNFa y/o un anti-IL-12 (por ejemplo, puede ser una inmunoglobulina dual de dominio variable (DVD) IgTM). Otros ejemplos de inmunoglobulinas o sus fragmentos de unión al antígeno que se pueden usar en los métodos y composiciones de las realizaciones a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, 1D4.7 (anticuerpo anti-IL-12/IL-23; Abbott Laboratories); 2.5(E)mg1 (anti-IL-18; Abbott Laboratories); 13C5.5 (anticuerpo anti-IL-13; Abbott Laboratories); J695 (anti-IL-12; Abbott Laboratories); Afelimomab (Fab 2 anti-TNF; Abbott Laboratories); HUMIRA (adalimumab) Abbott Laboratories); Campath (alemtuzumab); CEA-Scan Arcitumomab (fragment fab); Erbitux (cetuximab); Herceptin (trastuzumab); Myoscint (pentetato de imciromab); ProstaScint (pendetida de capromab); Remicade (infiximab); ReoPro (abciximab); Rituxan (rituximab); Simulect (basiliximab); Synagis (palivizumab); Verluma (nofetumomab); Xolair (omalizumab); Zenapax (daclizumab); Zevalin (ibritumomab tiuxetan); Orthoclone OKT3 (muromonab-CD3); Panorex (edrecolomab); Mylotarg (gemtuzumab ozogamicina); golimumab (centocor); Cimzia (certolizumab pegol); Soliris (eculizumab); CNTO 1275 (ustekinumab); Vectibix (panitumumab); Bexxar (tositumomab y I131 tositumomab); y Avastin (bevacizumab).

Ejemplos adicionales de inmunoglobulinas, o sus fragmentos de unión al antígeno, que se pueden usar en los métodos y composiciones de las realizaciones a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, proteínas que comprenden una o más de las siguientes: la región variable de la cadena ligera de D2E7 (SEQ ID NO: 1), la región variable de la cadena pesada de D2E7 (SEQ ID NO: 2), la CDR3 de la región variable de la cadena ligera de D2E7 (SEQ ID NO: 3), la CDR3 de la región variable de la cadena pesada de D2E7 (SEQ ID NO:4), la CDR2 de la región variable de la cadena ligera de D2E7 (SEQ ID NO: 5), la CDR2 de la región variable de la cadena pesada de D2E7 (SEQ ID NO: 6), la CDR1 de la región variable de la cadena ligera de D2E7 (SEQ ID NO: 7), la CDR1 de la región variable de la cadena pesada de D2E7 (SEQ ID NO: 8), la región variable de la cadena ligera de 2SD4 (SEQ ID NO: 9), la región variable de la cadena pesada de 2SD4 (SEQ ID NO: 10), la CDR3 de la cadena ligera variable de 2SD4 (SEQ ID NO: 11), la CDR3 de la cadena ligera variable de EPB12 (SEQ ID NO: 12), la CDR3 de la cadena ligera variable de VL10E4 (SEQ ID NO: 13), la CDR3 de la cadena ligera variable de VL100A9 (SEQ ID NO: 14), la CDR3 de la cadena ligera variable de VLL100D2 (SEQ ID NO: 15), la CDR3 de la cadena ligera variable de VLL0F4 (SEQ ID NO: 16), la CDR3 de la cadena ligera variable de LOE5 (SEQ ID NO: 17), la CDR3 de la cadena ligera variable de VLLOG7 (SEQ ID NO: 18), la CDR3 de la cadena ligera variable de VLLOG9 (SEQ ID NO: 19), la CDR3 de la cadena ligera variable de VLLOH1 (SEQ ID NO: 20), la CDR3 de la cadena ligera variable de VLLOH10 (SEQ ID NO: 21), la CDR3 de la cadena ligera variable de VL1B7 (SEQ ID NO: 22), la CDR3 de la cadena ligera variable de VL1C1 (SEQ ID NO: 23), la CDR3 de la cadena ligera variable de VL0.1F4 (SEQ ID NO: 24), la CDR3 de la cadena ligera variable de VL0.1H8 (SEQ ID NO: 25), la CDR3 de la cadena ligera variable de LOE7.A (SEQ ID NO: 26), la CDR de la región variable de la cadena pesada de 2SD4 (SEQ ID NO: 27), la CDR de la región variable de la cadena pesada de VHIB1 1 (SEQ ID NO: 28), la CDR de la región variable de la cadena pesada de VH1D8 (SEQ ID NO: 29), la CDR de la región variable de la cadena pesada de VH1A11 (SEQ ID NO: 30), la CDR de la región variable de la cadena pesada de VH1B12 (SEQ ID NO: 31), la CDR de la región variable de la cadena pesada de VH1E4 (SEQ ID NO: 32), la CDR de la región variable de la cadena pesada de VH1F6 (SEQ ID NO: 33), la CDR de la región variable de la cadena pesada de 3C-H2 (SEQ ID NO: 34) y la CDR de la región variable de la cadena pesada de VH1-D2.N (SEQ ID NO: 35).

El término "TNF α humano" (abreviado en el presente documento hTNF α , o simplemente hTNF) se refiere a una citocina humana que existe como una forma secretada de 17 kD y una forma asociada a la membrana de 26 kD, cuya forma biológicamente activa está compuesta por un trímero de moléculas de 17 kD no covalentemente unidas. La estructura de hTNF α se describe además en, por ejemplo, Pennica, D., et al. (1984) Nature 312:724-729; Davis, J.M., et al. (1987) Biochem, 26:1322-1326; y Jones, E.Y., et al. (1989) Nature 338:225-228. El término TNF α humano pretende incluir TNF α humano recombinante (rhTNF α), que se puede preparar por métodos convencionales de expresión recombinante o comprar comercialmente (R & D Systems, Catálogo N° 210-TA, Mineápolis, MN). TNF α también se denomina TNF.

El término "inhibidor de TNF α " se refiere a un agente que interfiere con la actividad de TNF α . El término también incluye cada uno de los anticuerpos humanos anti-TNF α (usado indistintamente en el presente documento con anticuerpos TNF α) y porciones de anticuerpo descritas en el presente documento, así como los descritos en las patentes de EE.UU. N° 6.090.382; 6.258.562; 6.509.015; 7.223.394; y 6.509.015. En una realización, el inhibidor de TNF α usado en la presente divulgación es un anticuerpo anti-TNF α , o su fragmento, que incluye infiximab (Remicade®, Johnson and Johnson; descrito en la patente de EE.UU. N° 5.656.272); CDP571 (un anticuerpo IgG4 anti-TNF-alfa monoclonal humanizado); CDP 870 (un fragmento de anticuerpo anti-TNF-alfa monoclonal humanizado); un dAb anti-TNF (Peptech); CNTO 148 (golimumab; Centocor, véanse los documentos de patente WO 02/12502 y U.S. 7.521.206 y U.S. 7.250.165); y adalimumab (HUMIRA® Abbott Laboratories, un mAb anti-TNF humano, descrito en los documentos de patente US 6.090.382 como D2E7). Los anticuerpos TNF adicionales que se pueden usar en la presente divulgación se describen en las patentes de EE.UU. N° 6.593.458; 6.498.237; 6.451.983; y 6.448.380. En otra realización, el inhibidor de TNF α es una proteína de fusión de TNF, por ejemplo,

etanercept (Enbrel®, Amgen; descrita en los documentos de patente WO 91/03553 y WO 09/406476). En otra realización, el inhibidor de TNF α es una proteína de unión de TNF recombinante (r-TBP-I) (Serono).

5 En una realización, el término "inhibidor de TNF α " excluye infliximab. En una realización, el término "inhibidor de TNF α " excluye adalimumab. En otra realización, el término "inhibidor de TNF α " excluye adalimumab e infliximab.

En una realización, el término "inhibidor de TNF α " excluye etanercept, y, opcionalmente, adalimumab, infliximab y adalimumab e infliximab.

10 En una realización, el término "anticuerpo TNF α " excluye infliximab. En una realización, el término "anticuerpo TNF α " excluye adalimumab. En otra realización, el término "anticuerpo TNF α " excluye adalimumab e infliximab.

15 El término "anticuerpo" se refiere a moléculas de inmunoglobulina generalmente compuestas de cuatro cadenas de polipéptidos, dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces disulfuro. Cada cadena pesada comprende una región variable de la cadena pesada (abreviada en el presente documento HCVR o VH) y una región constante de la cadena pesada. La región constante de la cadena pesada comprende tres dominios, CH1, CH2 y CH3. Cada cadena ligera comprende una región variable de la cadena ligera (abreviada en el presente documento LCVR o VL) y una región constante de la cadena ligera. La región constante de la cadena ligera comprende un dominio, CL. Las regiones VH y VL se pueden subdividir además en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de la complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones estructurales (FR). Cada VH y VL está compuesta por tres CDR y cuatro FR, dispuestas del extremo amino al extremo carboxi en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Los anticuerpos de la presente divulgación se describen con más detalle en las patentes de EE.UU. N° 6.090.382; 6.258.562; y 6.509.015.

25 El término "porción de unión al antígeno" de un anticuerpo (o simplemente "porción de anticuerpo") se refiere a uno o más fragmentos de un anticuerpo que retienen la capacidad para unirse específicamente a un antígeno (por ejemplo, hTNF α). Los fragmentos de un anticuerpo de longitud completa pueden realizar la función de unión al antígeno de un anticuerpo. Los ejemplos de fragmentos de unión englobados dentro del término "porción de unión al antígeno" de un anticuerpo incluyen (i) un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios VL, VH, CL y CH1; (ii) un fragmento F(ab')₂, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab unidos por un puente disulfuro en la región bisagra; (iii) un fragmento Fd que consiste en los dominios VH y CH1; (iv) un fragmento Fv que consiste en los dominios VL y VH de un único brazo de un anticuerpo, (v) un fragmento dAb (Ward et al. (1989) Nature 341:544-546), que consiste en un dominio VH o VL; (vi) una región determinante de la complementariedad (CDR) aislada; y (vii) una inmunoglobulina dual de dominio variable (DVD-Ig). Además, aunque los dos dominios del fragmento Fv, VL y VH, se codifican por genes separados, se pueden unir, usando métodos recombinantes, por un conector sintético que permite que se preparen como una proteína de una sola cadena en la que las regiones VL y VH se emparejan para formar moléculas monovalentes (conocido como Fv monocatenario (scFv); véanse, por ejemplo, Bird et al. (1988) Science 242:423-426; y Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883). Dichos anticuerpos monocatenarios también están englobados dentro del término "porción de unión al antígeno" de un anticuerpo. También se engloban otras formas de anticuerpos monocatenarios, tales como los diacuerpos. Los diacuerpos son anticuerpos biespecíficos bivalentes en los que los dominios VH y VL se expresan en una única cadena de polipéptidos, pero usando un conector que es demasiado corto para permitir el emparejamiento entre los dos dominios en la misma cadena, forzando así a que los dominios se emparejen con dominios complementarios de otra cadena y creando dos sitios de unión al antígeno (véanse, por ejemplo, Holliger et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak et al. (1994) Structure 2:1121-1123). Las porciones de anticuerpo de la presente divulgación se describen con más detalle en las patentes de EE.UU. N° 6.090.382; 6.258.562; y 6.509.015.

50 El término "anticuerpo humano recombinante" se refiere a todos los anticuerpos humanos que se preparan, expresan, crean o aíslan por medios recombinantes, tales como anticuerpos expresados usando un vector de expresión recombinante transfectado en una célula hospedadora (descritos adicionalmente más adelante), anticuerpos aislados de una biblioteca combinatoria de anticuerpos humanos recombinantes (descritos adicionalmente más adelante), anticuerpos aislados de un animal (por ejemplo, un ratón) que es transgénico para los genes de la inmunoglobulina humana (véase, por ejemplo, Taylor et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287) o anticuerpos preparados, expresados, creados o aislados por cualquier otro medio que implique el corte y empalme de secuencias de genes de la inmunoglobulina humana con otras secuencias de ADN. Dichos anticuerpos humanos recombinantes tienen regiones variables y constantes derivadas de las secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. En ciertas realizaciones, sin embargo, dichos anticuerpos humanos recombinantes se someten a mutagénesis *in vitro* (o, cuando se usa un animal transgénico para secuencias de Ig humana, mutagénesis somática *in vivo*) y así las secuencias de aminoácidos de las regiones VH y VL de los anticuerpos recombinantes son secuencias que, aunque derivan de y se relacionan con secuencias VH y VL de la línea germinal humana, pueden no existir naturalmente dentro del repertorio de anticuerpos humanos de la línea germinal *in vivo*.

65 Dichos anticuerpos específicos quiméricos, humanizados, humanos y duales se pueden producir por técnicas de ADN recombinante conocidas en la técnica, por ejemplo, usando los métodos descritos en la solicitud internacional PCT N° PCT/US86/02269; solicitud de patente europea N° 184.187; solicitud de patente europea N° 171.496;

solicitud de patente europea N° 173.494; publicación internacional PCT N° WO 86/01533; patente de EE.UU. N° 4.816.567; solicitud de patente europea N° 125.023; Better et al. (1988) Science 240:1041-1043; Liu et al. (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:3439-3443; Liu et al. (1987) J. Immunol. 139:3521-3526; Sun et al. (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:214-218; Nishimura et al. (1987) Cancer Res. 47:999-1005; Wood et al. (1985) Nature 314:446-449; Shaw et al. (1988) J. Natl. Cancer Inst. 80:1553-1559; Morrison (1985) Science 229:1202-1207; Oi et al. (1986) BioTechniques 4:214; patente de EE.UU. N° 5.225.539; Jones et al. (1986) Nature 321:552-525; Verhoeyan et al. (1988) Science 239:1534; y Beidler et al. (1988) J. Immunol. 141:4053-4060, Queen et al. (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:10029-10033 (1989); patente de EE.UU. N° 5.530.101; patente de EE.UU. N° 5.585.089; documentos de patente U.S. 5.693.761; U.S. 5.693.762; WO 90/07861; y U.S. 5.225.539.

El término "anticuerpo aislado" se refiere a un anticuerpo que está sustancialmente libre de otros anticuerpos que tienen diferentes especificidades antigénicas (por ejemplo, un anticuerpo aislado que se une específicamente a hTNF α y está sustancialmente libre de anticuerpos que se unen específicamente a antígenos distintos de hTNF α). Un anticuerpo aislado que se une específicamente a hTNF α puede tener reactividad cruzada con otros antígenos, tales como moléculas de TNF α de otras especies. Además, un anticuerpo aislado puede estar sustancialmente libre de otro material celular y/o productos químicos.

El término "anticuerpo neutralizante" (o un "anticuerpo que neutralizó la actividad de hTNF α ") se refiere a un anticuerpo cuya unión a hTNF α da como resultado la inhibición de la actividad biológica de hTNF α . Esta inhibición de la actividad biológica de hTNF α se puede evaluar midiendo uno o más indicadores de la actividad biológica de hTNF α , tales como la citotoxicidad inducida por hTNF α (ya sea *in vitro* o *in vivo*), la activación celular inducida por hTNF α y la unión de hTNF α a receptores de hTNF α . Estos indicadores de la actividad biológica de hTNF α se pueden evaluar por uno o más de varios ensayos convencionales *in vitro* o *in vivo* conocidos en la técnica (véase la patente de EE.UU. N° 6.090.382). Preferentemente, la capacidad de un anticuerpo para neutralizar la actividad de hTNF α se evalúa por inhibición de la citotoxicidad inducida por hTNF α de células L929. Como parámetro adicional o alternativo de la actividad de hTNF α , se puede evaluar la capacidad de un anticuerpo para inhibir la expresión inducida por hTNF α de ELAM-1 en HUVEC, como una medida de la activación celular inducida por hTNF α .

El término "resonancia de plasmones superficiales" se refiere a un fenómeno óptico que permite el análisis de interacciones bioespecíficas en tiempo real por detección de alteraciones en las concentraciones de proteína dentro de una matriz de biosensores, por ejemplo, usando el sistema BIAcore (Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Suecia y Piscataway, NJ). Para descripciones adicionales, véanse el Ejemplo 1 de la patente de EE.UU. 6.258.562 y Jönsson et al. (1993) Ann. Biol. Clin. 51:19; Jönsson et al. (1991) Biotechniques 11:620-627; Johnsson et al. (1995) J. Mol. Recognit. 8:125; y Johnsson et al. (1991) Anal. Biochem, 198:268.

El término "Kdis" se refiere a la constante de velocidad de disociación para la disociación de un anticuerpo del complejo anticuerpo/antígeno.

El término "Kd" se refiere a la constante de disociación de una interacción anticuerpo-antígeno particular.

El término "CI50" se refiere a la concentración del inhibidor requerida para inhibir el punto final biológico de interés, por ejemplo, neutralizar la actividad de citotoxicidad.

El término "dosis" o "dosificación" se refiere a una cantidad de una sustancia, tal como un inhibidor de TNF α , que se administra a un paciente preferentemente usando el dispositivo automático de inyección portátil de la invención. En una realización, la dosis comprende una cantidad eficaz, por ejemplo, que incluye, pero no se limitan a, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg y 160 mg, del inhibidor de TNF α adalimumab.

El término "dosificación" se refiere a la administración de una sustancia (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF α) para lograr un objetivo terapéutico (por ejemplo, tratamiento de artritis reumatoide).

El término "pauta posológica" describe un programa de tratamiento para una sustancia, tal como un inhibidor de TNF α , por ejemplo, un programa de tratamiento durante un periodo de tiempo prolongado y/o durante todo el transcurso del tratamiento, por ejemplo, administrar una primera dosis de un inhibidor de TNF α en la semana 0, seguido por una segunda dosis de un inhibidor de TNF α en una pauta posológica bisemanal.

El término "pauta posológica bisemanal", "dosificación bisemanal" y "administración bisemanal" se refieren a la evolución temporal de administrar una sustancia (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF α) a un paciente para lograr un objetivo terapéutico, por ejemplo, durante todo el transcurso del tratamiento. La pauta posológica bisemanal no pretende incluir una pauta posológica semanal. Preferentemente, la sustancia se administra cada 9 a 19 días, más preferentemente cada 11 a 17 días, incluso más preferentemente cada 13 a 15 días, y lo más preferentemente cada 14 días. En una realización de la presente divulgación, la pauta posológica bisemanal se inicia en un paciente en la semana 0 de tratamiento. En otra realización de la presente divulgación, se administra una dosis de mantenimiento en una pauta posológica bisemanal. En una realización de la presente divulgación, se administran tanto las dosis de carga como de mantenimiento según una pauta posológica bisemanal. En una realización de la presente

divulgación, la dosificación bisemanal incluye una pauta posológica en la que las dosis de un inhibidor de TNF α se administran a un paciente cada dos semanas empezando en la semana 0. En una realización de la presente divulgación, la dosificación bisemanal incluye una pauta posológica donde las dosis de un inhibidor de TNF α se administran a un paciente cada dos semanas consecutivamente durante un periodo de tiempo dado, por ejemplo, 4 semanas, 8 semanas, 16, semanas, 24 semanas, 26 semanas, 32 semanas, 36 semanas, 42 semanas, 48 semanas, 52 semanas, 56 semanas, etc. Los métodos de dosificación bisemanal también se describen en el documento de patente U.S. 2003/0235585.

El término "combinación", como en la expresión "un primer agente en combinación con un segundo agente", incluye la co-administración de un primer agente y un segundo agente, que por ejemplo se puede disolver o entremezclar en el mismo vehículo farmacéuticamente aceptable, o la administración de un primer agente, seguido por el segundo agente, o la administración del segundo agente, seguido por el primer agente.

El término "concomitante", como en la expresión "tratamiento terapéutico concomitante", incluye administrar un agente en presencia de un segundo agente. Un método de tratamiento terapéutico concomitante incluye métodos en los que se co-administran la primera, segunda, tercera sustancia, o sustancias adicionales. Un método de tratamiento terapéutico concomitante también incluye métodos en los que el primer agente o agentes adicionales se administran en presencia de una segunda sustancia o sustancias adicionales, en los que el segundo agente o agentes adicionales, por ejemplo, se pueden haber administrado previamente. Un método de tratamiento terapéutico concomitante se puede ejecutar escalonadamente por diferentes pacientes. Por ejemplo, un sujeto puede administrar a un paciente un primer agente y un segundo sujeto puede administrar al paciente una segunda sustancia, y las etapas de administración se pueden ejecutar al mismo tiempo, o casi al mismo tiempo, o en momentos distantes, mientras que la primera sustancia (y sustancias adicionales) es después de la administración en presencia de la segunda sustancia (y sustancias adicionales). El actor y el paciente pueden ser la misma entidad (por ejemplo, humanos).

El término "terapia de combinación" se refiere a la administración de dos o más sustancias terapéuticas, por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF α y otro fármaco. El (Los) otro(s) fármaco(s) se pueden administrar concomitantemente con, antes de o tras la administración de un anticuerpo anti-TNF α .

El término "tratamiento" se refiere a tratamiento terapéutico, así como a medidas profilácticas o supresoras, para el tratamiento de un trastorno, tal como un trastorno en el que TNF α es perjudicial, por ejemplo, artritis reumatoide.

El término "paciente" o "usuario" se refiere a cualquier tipo de animal, humano o no humano, que se puede inyectar con una sustancia usando los dispositivos automáticos de inyección a modo de ejemplo.

Los términos "dispositivo automático de inyección portátil" y "autoinyector portátil" se refieren a un dispositivo llevado por un paciente que permite que el paciente se autoadministre una dosis terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico, ya sea fijando el dispositivo portátil directamente a su piel o fijando el dispositivo portátil a una prenda de ropa que permite la penetración de una aguja hipodérmica, en el que el dispositivo portátil se diferencia de una jeringa convencional por la inclusión de un mecanismo para administrar automáticamente el agente terapéutico al paciente por inyección cuando se aplica el mecanismo.

Los términos "jeringa" y "cartucho" engloban una porción de cilindro estéril que se llena con una dosis de un agente terapéutico antes de la distribución o venta a un paciente u otro profesional no médico para administración del agente terapéutico a un paciente. En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, se puede acoplar un extremo distal de la porción de cilindro de una jeringa a una aguja hipodérmica estéril. En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, un extremo distal de la porción de cilindro de un cartucho puede no acoplarse a una aguja. Es decir, en realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación, una jeringa puede ser un cartucho con una aguja hueca previamente unida acoplada a su porción de cilindro.

Las realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación descritas en el presente documento con referencia a un ensamblaje de jeringa también se pueden implementar usando un ensamblaje de cartucho. Similarmente, las realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación descritas en el presente documento con referencia a un ensamblaje de cartucho también se pueden implementar usando un ensamblaje de jeringa.

El término "recipiente" se refiere a tanto una jeringa como un cartucho que se puede usar en un dispositivo automático de inyección portátil a modo de ejemplo para contener una dosis de un agente terapéutico.

El término "aguja de inyección" se refiere a una aguja en un dispositivo automático de inyección portátil que se inserta en el cuerpo de un paciente para administrar una dosis de un agente terapéutico dentro del cuerpo del paciente. En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, la aguja de inyección se puede acoplar directamente a o en contacto con una jeringa o un ensamblaje de cartucho que contiene la dosis del agente terapéutico. En otra realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, la aguja de inyección se puede acoplar indirectamente al ensamblaje de jeringa o de cartucho, por ejemplo, mediante una aguja de jeringa y/o un mecanismo de transferencia que proporciona comunicación fluida entre la jeringa o cartucho y la aguja de inyección.

El término "aguja de jeringa" se refiere a una aguja en un dispositivo automático de inyección portátil que se acopla a o en contacto con una jeringa o un ensamblaje de cartucho para transportar una dosis de un agente terapéutico del ensamblaje de jeringa o de cartucho a una aguja de inyección que, a su vez, administra el agente terapéutico en el cuerpo de un paciente. En una realización a modo de ejemplo, la aguja de jeringa no se inserta dentro del cuerpo del paciente. En otra realización a modo de ejemplo, la aguja de jeringa se puede insertar en el cuerpo del paciente.

En un dispositivo automático de inyección portátil a modo de ejemplo de la presente divulgación que incluye un ensamblaje de jeringa, la aguja de jeringa se puede acoplar directamente a la porción de cilindro de la jeringa y puede estar en comunicación fluida con la porción de cilindro. En un dispositivo automático de inyección portátil a modo de ejemplo de la presente divulgación que incluye un ensamblaje de cartucho, la aguja de jeringa se puede proporcionar por separado de la porción de cilindro del cartucho, por ejemplo, dentro de un botón de inyección o un mecanismo de transferencia. Durante una etapa de inyección, la aguja de jeringa se puede insertar en un extremo distal de la porción de cilindro del cartucho para establecer comunicación fluida entre la aguja de jeringa y la porción de cilindro.

El término "estado pre-inyección" se refiere a un estado de un dispositivo automático de inyección portátil antes del inicio de la administración de un agente terapéutico contenido en el dispositivo.

El término "estado de inyección" se refiere a uno o más estados de un dispositivo automático de inyección portátil durante la administración de un agente terapéutico contenido en el dispositivo.

El término "estado post-inyección" se refiere al fin de la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico contenido en el dispositivo y a la retirada del dispositivo del paciente antes de finalizar la administración de una dosis terapéuticamente eficaz del agente terapéutico.

El término "lento" se refiere a una velocidad de administración de un volumen de un agente terapéutico. En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, se puede administrar un volumen de aproximadamente 0,1 mililitros a aproximadamente 1 mililitro o más en un periodo de tiempo de administración de aproximadamente diez segundos a aproximadamente doce horas. En una realización preferida, el periodo de tiempo de administración puede variar desde aproximadamente cinco minutos hasta aproximadamente treinta minutos.

El término "ropa" se refiere a cualquier capa adecuada sobre el cuerpo de un paciente al que se puede acoplar o unir un dispositivo automático de inyección portátil a modo de ejemplo. La prenda de ropa puede así formar una capa intermedia entre el dispositivo y la piel del paciente y se puede usar para acoplar indirectamente el dispositivo a la piel del paciente. En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, la prenda de ropa puede ser ropa ajustada sobre el cuerpo del paciente, por ejemplo, medias de nailon. En otra realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, la prenda de ropa puede ser una capa sobre la piel del paciente que incluye, pero no se limita a, una cinta médica, una venda, y similares. En otra realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, la prenda de ropa puede ser un mecanismo de acoplamiento que adhiere el dispositivo en la proximidad de la piel del paciente que incluye, pero no se limita a, un manguito que se puede ajustar alrededor de una porción del cuerpo del paciente, un cinturón, un vendaje (por ejemplo, un vendaje de Velcro), y similares.

II. Realizaciones a modo de ejemplo

Ciertos dispositivos automáticos de inyección portátiles a modo de ejemplo de la presente divulgación se describen con referencia a las Figuras 1-10. Ciertos sistemas de aguja a modo de ejemplo que se pueden usar en los dispositivos automáticos de inyección portátiles a modo de ejemplo para transportar un agente terapéutico se describen con referencia a las Figuras 11-23. Ciertos sistemas de accionamiento de émbolo a modo de ejemplo que se pueden usar en los dispositivos automáticos de inyección portátiles a modo de ejemplo para expulsar un agente terapéutico de una jeringa o cartucho se describen con referencia a las Figuras 24-51. Ciertos sistemas de protección de la aguja a modo de ejemplo que se pueden usar en los dispositivos automáticos de inyección portátiles a modo de ejemplo para mantener una aguja de inyección en una posición retraída en un estado post-inyección se describen con referencia a las Figuras 52-55.

Los dispositivos automáticos de inyección portátiles a modo de ejemplo de la presente divulgación pueden emplear un ensamblaje de jeringa (como se ilustra en las Figuras 1A-1F) o un ensamblaje de cartucho (como se ilustra en las Figuras 2A-2F) para contener una dosis de un agente terapéutico que se puede administrar en el cuerpo de un paciente a través de una aguja de inyección.

Las Figuras 1A-1F ilustran una realización a modo de ejemplo de un dispositivo automático de inyección portátil que incluye un ensamblaje de jeringa que se puede usar para inyectar una dosis de un agente terapéutico en el cuerpo de un paciente. La Figura 1A ilustra una primera vista desde un extremo y una primera vista lateral del dispositivo portátil 100 a modo de ejemplo en un estado pre-inyección envasado. La Figura 1B ilustra la primera vista desde un extremo y la primera vista lateral del dispositivo 100 a modo de ejemplo en un estado pre-inyección en el que un capuchón de aguja que cubre la aguja de inyección se retira en preparación para una inyección. La

Figura 1C ilustra la primera vista desde un extremo y la primera vista lateral del dispositivo 100 a modo de ejemplo durante una inyección en un estado de inyección en el que la piel del paciente se perfora por la aguja de inyección. La Figura 1D ilustra la primera vista desde un extremo y la primera vista lateral del dispositivo 100 a modo de ejemplo durante una inyección en un estado de inyección en el que la porción de cilindro que contiene la dosis del agente terapéutico se despliega hacia adelante dentro de la carcasa del dispositivo 100. La Figura 1E ilustra la primera vista desde un extremo y la primera vista lateral del dispositivo 100 a modo de ejemplo durante una inyección en un estado de inyección en el que el tapón se acciona por un accionador de émbolo para expulsar la dosis del agente terapéutico de la porción de cilindro. La Figura 1F ilustra la primera vista desde un extremo y la primera vista lateral del dispositivo 100 a modo de ejemplo después de una inyección en un estado post-inyección en el que la aguja de inyección se retrae dentro de la carcasa del dispositivo 100.

El dispositivo automático de inyección portátil 100 puede incluir una carcasa 102. En una realización a modo de ejemplo, la carcasa 102 puede tener una configuración alargada, aunque un experto habitual en la técnica reconocerá que la carcasa 102 puede tener cualquier tamaño, forma y configuración adecuado para alojar una porción de cilindro que contiene una dosis de un agente terapéutico que se va a inyectar. En una realización a modo de ejemplo, la carcasa 102 se puede formar de cualquier material adecuado que incluye, pero no se limita a, plástico y otros materiales conocidos.

La carcasa 102 del dispositivo automático de inyección portátil 100 puede incluir una capa de adhesivo 124 dispuesta a lo largo de una porción de contacto con el paciente en la parte inferior de la carcasa 102 que se coloca proximal a la piel del paciente o una prenda de ropa del paciente. En algunas realizaciones a modo de ejemplo, la capa de adhesivo 124 se puede configurar para colocarse sobre la piel del paciente para unir la carcasa 102 al paciente para administrar la dosis del agente terapéutico. La capa de adhesivo 124 puede incluir una lengüeta no adhesiva 126 que no es adhesiva. El paciente puede coger la lengüeta no adhesiva 126 y tirar de ella para retirar el dispositivo automático de inyección portátil 100 de la piel o la ropa del paciente.

Antes de usar el dispositivo automático de inyección portátil 100, por ejemplo, en el estado en envase ilustrado en la Figura 1A, la capa de adhesivo 124 se puede cubrir por una película protectora 128 que preserva la naturaleza adhesiva de la capa de adhesivo 124. La película protectora 128 puede incluir una lengüeta 130 que puede coger el paciente y tirar de ella para retirar la película protectora 128 de la capa de adhesivo 124. Esto expone la capa de adhesivo 124, permitiendo que el paciente una la carcasa 102 a su piel o prenda de ropa poniendo la cara con la capa de adhesivo 124 sobre la piel o la prenda de ropa.

La carcasa 102 puede alojar un ensamblaje de jeringa que se extiende sustancialmente a lo largo de un eje L longitudinal entre un extremo proximal (el más alejado de la aguja de inyección) y un extremo distal (el más cercano a la aguja de inyección). El ensamblaje de jeringa puede incluir una porción de cilindro 106 para contener una dosis 108 de un agente terapéutico que se va a inyectar en la piel de un paciente. La porción de cilindro 106 se puede extender sustancialmente a lo largo del eje longitudinal entre un extremo proximal (el más alejado de la aguja de inyección) y un extremo distal (el más cercano a la aguja de inyección). En una realización a modo de ejemplo, la porción de cilindro 106 puede ser un miembro sustancialmente cilíndrico que tiene una sección transversal circular, aunque un experto habitual en la técnica reconocerá que la porción de cilindro 106 puede tener cualquier forma o configuración adecuada.

En una realización a modo de ejemplo, la porción de cilindro 106 puede estar estacionaria dentro de la carcasa 102 de manera que el proceso de inyección no dé como resultado el movimiento de la porción de cilindro 106 dentro de y con respecto a la carcasa 102. En otra realización a modo de ejemplo, la porción de cilindro 106 puede estar inicialmente, es decir, antes de una inyección en un estado pre-inyección, en una posición retraída hacia el extremo proximal del dispositivo 100 (como se ilustra en las Figuras 1A-1C), y se puede accionar durante una inyección en un estado de inyección a una posición extendida hacia el extremo distal del dispositivo 100.

Se puede proporcionar un tapón 110 en el extremo proximal de la porción de cilindro 106 para sellar la dosis del agente terapéutico dentro de la porción de cilindro 106 y para aplicar una fuerza a la dosis para expulsar la dosis de la porción de cilindro 106. El tapón 110 puede ser móvil dentro de la porción de cilindro 106 hacia el extremo distal de la porción de cilindro 106 para expulsar la dosis de la porción de cilindro 106 durante una inyección en un estado de inyección. En una realización a modo de ejemplo, el tapón 110 se puede configurar para realizar tanto las funciones de sellado de la dosis como de sacar la dosis fuera de la porción de cilindro 106. En otra realización a modo de ejemplo, se puede proporcionar un tapón para sellar la dosis dentro de la porción de cilindro 106 y se puede proporcionar un pistón o vástago del émbolo separado para conferir una fuerza al tapón para sacar la dosis fuera de la porción de cilindro 106.

El ensamblaje de jeringa puede incluir, en o cerca de su extremo distal, un tapón de jeringa o una porción distal de la jeringa 114 que puede incluir una aguja de jeringa 120 y un cubreagujas 134 para cubrir la aguja de jeringa 120. El cubreagujas 134 puede incluir un capuchón de aguja blando, un capuchón de aguja rígido, o ambos. En una realización a modo de ejemplo, la aguja de jeringa 120 se puede alinear paralela al eje L longitudinal del dispositivo 100. La aguja de jeringa 120 puede tener cualquier tamaño adecuado, forma y configuración adecuada para la perforación de un tabique, y no se limita a la realización ilustrativa.

El ensamblaje de jeringa puede incluir, en o cerca de su extremo proximal, un accionador de émbolo 112 para accionar selectivamente el tapón 110 hacia adelante dentro de la porción de cilindro 106 hacia el extremo distal para inyectar la dosis terapéuticamente eficaz contenida en la porción de cilindro 106 en la piel de un paciente. El accionador de émbolo 112 puede emplear un mecanismo de almacenamiento de energía y de liberación controlada de energía para accionar el tapón 110. En realizaciones a modo de ejemplo, el accionador de émbolo 112 se puede localizar fuera de la porción de cilindro 106 o parcialmente o completamente dentro de la porción de cilindro 106. En realizaciones a modo de ejemplo, el accionador de émbolo 112 puede impulsar el tapón 110 directa o indirectamente a través del uso de un émbolo dispuesto entre el tapón 110 y el accionador de émbolo 112.

En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, el accionador de émbolo 112 puede incluir un mecanismo de desviación, por ejemplo, un resorte, que se retrae antes de la inyección y que se suelta durante la inyección para accionar el tapón 110 hacia adelante dentro de la porción de cilindro 106. En otra realización a modo de ejemplo, el accionador de émbolo 112 puede incluir un generador de gas químico, por ejemplo, una espuma de expansión, que está en una fase no expandida antes de la inyección y que se expande durante la inyección para accionar el tapón 110 hacia adelante dentro de la porción de cilindro 106. En otras realizaciones a modo de ejemplo, el accionador de émbolo 112 puede emplear presión hidráulica de fluidos de trabajo, presión de gas de gases comprimidos, presión osmótica, expansión de hidrogeno, y similares.

En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, el accionador de émbolo 112 se puede mover hacia adelante dentro de la porción de cilindro 106 en una manera sustancialmente lineal, es decir, velocidad sustancialmente constante. Esto puede permitir que la dosis se administre al paciente a una velocidad de administración sustancialmente constante. El accionador de émbolo 112 puede incluir o se puede acoplar a un mecanismo de amortiguación que se puede usar para absorber energía, por ejemplo, una liberación inicial de energía, y para proporcionar una liberación más controlada de energía durante la liberación de energía por el accionador de émbolo 112. La liberación controlada de energía puede dar como resultado un perfil de administración sustancialmente lineal, es decir, una velocidad sustancialmente constante de administración de la dosis con el tiempo, y puede prevenir cambios abruptos en la velocidad de la administración. En una realización a modo de ejemplo, un accionador de émbolo 112 puede emplear la presión hidráulica de un fluido de trabajo y un mecanismo de amortiguación puede emplear un limitador de flujo colocado en una vía de fluido entre el fluido de trabajo y el tapón 110. En otra realización a modo de ejemplo, un accionador de émbolo 112 puede emplear un mecanismo de desviación y un mecanismo de amortiguación puede emplear un amortiguador viscoso, un escape de áncora suizo, un escape fuera de control, y similares. En otra realización a modo de ejemplo, un accionador de émbolo 112 puede emplear un motor a pasos conectado a un sistema de accionamiento de engranajes para proporcionar un perfil de administración lineal constante.

La carcasa 102 del dispositivo automático de inyección portátil 100 también puede alojar un botón de inyección 116 que lleva una aguja hueca de inyección hipodérmica 118 que está configurada para perforar la piel del paciente. En una realización a modo de ejemplo, la aguja de inyección 118 se puede alinear ortogonalmente al eje L longitudinal del dispositivo 100. En una realización a modo de ejemplo, la aguja de inyección 118 se puede mantener en su sitio por un portaguja de inyección (no representado) proporcionado en el botón de inyección 116 o por separado del botón de inyección 116. La aguja de inyección 118 puede tener cualquier tamaño adecuado, forma y configuración adecuadas para la perforación de la piel del paciente para administrar el agente terapéutico, y no se limita a la realización ilustrativa. Aguja adecuada pueden tener una longitud configurada o seleccionada para proporcionar una profundidad de inyección adecuada para la terapia deseada. Las inyecciones subcutáneas normalmente penetran aproximadamente seis a diez milímetros en la piel. En una realización a modo de ejemplo, la aguja de inyección 118 puede tener una longitud de aproximadamente doce mm y se puede inyectar hasta una profundidad de aproximadamente siete mm en la piel. En otras realizaciones a modo de ejemplo, la aguja de inyección 118 puede tener longitudes adecuadas para terapias intradérmicas, otras subcutáneas, o intramusculares. Las agujas de inyección adecuadas pueden tener un espesor de pared adecuado para proporcionar resistencia suficiente al mecanismo, un diámetro adecuado para permitir un caudal deseado de la sustancia inyectada, mientras que se minimiza la sensación del paciente, y una geometría de la punta adecuada para la terapia deseada mientras que se minimiza la sensación del paciente. Las agujas de inyección adecuadas se pueden recubrir según se necesite para minimizarla sensación del paciente como se permita por la terapia. La aguja de inyección 118 se puede cubrir y mantener en condición aséptica, es decir, condición estéril, por un cubreaguja 122, por ejemplo, un capuchón de aguja rígido, un capuchón de aguja blando, o ambos.

El botón de inyección 116 también puede incluir un tabique perforable dispuesto en la proximidad de la aguja de jeringa 120. En un estado pre-inyección, la aguja de jeringa 120 no perfora el tabique, previniendo así la comunicación fluida entre la porción de cilindro 106 y la aguja de jeringa 120. En un estado de inyección, cuando se perfora por una aguja, por ejemplo, la aguja de jeringa 120, el tabique puede permitir que la dosis abandone la porción de cilindro 106 y entre en la aguja de jeringa 120. En una realización a modo de ejemplo, una o más tapas 115 pueden encerrar el tabique en una barrera de esterilidad. Las tapas 115 se pueden perforar cuando la aguja de jeringa 120 perfora el tabique.

En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, la aguja de inyección 118 y la aguja de jeringa 120

se pueden acoplar y en comunicación fluida entre sí mediante el cuerpo del botón de inyección 116. En otra realización a modo de ejemplo, la aguja de inyección 118 y la aguja de jeringa 120 se pueden acoplar y en comunicación fluida entre sí mediante uno o más conductos de fluido (no representados). En otra realización a modo de ejemplo, la aguja de inyección 118 y la aguja de jeringa 120 se pueden acoplar directamente y en comunicación fluida entre sí.

En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, antes de una inyección en un estado pre-inyección, el botón de inyección 116 puede estar en una posición verticalmente subida con respecto a la carcasa 102 de forma que el botón de inyección 116 sobresalga de la parte superior de la carcasa 102, como se ilustra en las Figuras 1A y 1B. En esta posición, la aguja de inyección 118 se puede retraer dentro de la carcasa 102 y puede no insertarse en la piel del paciente. En esta posición, la aguja de jeringa 120 se puede alinear verticalmente por debajo del tabique en el tapón de la jeringa 114 y puede no perforar el tabique. Al principio del proceso de inyección, el botón de inyección 116 se puede presionar hacia abajo, por ejemplo, por un usuario del dispositivo o automáticamente. Esto puede empujar el botón de inyección 116 hasta una posición verticalmente pulsada con respecto a la carcasa 102 más próxima a la piel del paciente de forma que el botón de inyección 116 ya no sobresalga de la parte superior de la carcasa 102, como se ilustra en las Figuras 1C-1E. En esta posición, la aguja de inyección 118 puede sobresalir del botón de la carcasa 102 y se puede insertar en la piel del paciente. En esta posición, la aguja de jeringa 120 se puede alinear con el tabique en el tapón de la jeringa 114 y puede perforar el tabique.

En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, el tabique puede estar inicialmente separado del botón de inyección 116. En esta realización, la aguja de jeringa 120 puede perforar el tabique cuando el tapón de la jeringa 114 que lleva la aguja de jeringa 120 avanza dentro de la carcasa 102 hacia el tabique. Es decir, antes de una inyección en un estado pre-inyección, la aguja de jeringa 120 puede estar separada del tabique de forma que no exista comunicación fluida entre la porción de cilindro 106 y la aguja de inyección 118 acoplada al botón de inyección 116. En un estado de inyección, la porción de cilindro 106 puede avanzar dentro de la carcasa 102 hacia el extremo distal del dispositivo 100 de forma que la aguja de jeringa 120 pueda perforar el tabique y establecer comunicación fluida entre la porción de cilindro 106 y la aguja de inyección 118 acoplada al botón de inyección 116. Esta comunicación fluida puede permitir que circule la dosis del agente terapéutico de la porción de cilindro 106 dentro de la piel del paciente a través de la aguja de jeringa 120 y la aguja de inyección 118 cuando se aplica presión a la dosis por el tapón 110 durante una inyección en un estado de inyección.

Con referencia ahora a la Figura 1F, en una realización a modo de ejemplo, la carcasa 102 del dispositivo automático de inyección portátil 100 puede incluir un pie sensor de piel 132, que es una estructura alojada debajo o en la porción de la carcasa 102 proximal al sitio de inyección. Antes de la inyección del agente terapéutico y durante la inyección, el pie sensor de piel 132 es retenido dentro o forma una porción de la parte inferior de la carcasa 102. Cuando el dispositivo automático de inyección portátil 100 se une al sitio de inyección y se activa, el pie sensor de piel 132 puede estar libre para moverse, pero puede estar restringido por el sitio de inyección. Cuando el dispositivo automático de inyección portátil 100 se retira del sitio de inyección, independientemente de si se completó la administración de fármaco, el pie sensor de piel 132 ya no está restringido, y se extiende y proyecta fuera de la periferia de la carcasa 102. Esto, a su vez, activa un activador de la retracción. Cuando se activa el activador de la retracción, un mecanismo de retracción retrae la aguja de inyección 120 que puede también subir el botón de inyección 116 desde la posición verticalmente bajada hasta la posición verticalmente subida, de manera que el botón de inyección 116 sobresalga de la parte superior de la carcasa 102 y la aguja de inyección 118 se retrae dentro de la carcasa 102.

La Figura 1A ilustra el dispositivo automático de inyección portátil 100 en un estado pre-inyección, por ejemplo, envasado, en el que la porción de cilindro 106 puede ser capaz de ser precargada y/o se puede precargar con la dosis 108 del agente terapéutico y en una posición retraída lista para su uso. La porción de cilindro 106 puede contener la dosis 108 del agente terapéutico en el espacio interior definido entre la pared o paredes de la porción de cilindro 106 y el tapón 110. En una realización, el accionador de émbolo 112 puede almacenar energía que, cuando se libera, puede accionar el tapón 110. El botón de inyección 116 puede estar parcialmente dispuesto dentro de la carcasa 102 en la posición verticalmente subida por encima del sitio de inyección, y la aguja de inyección 118 se puede retraer dentro de la carcasa 102. La protuberancia del botón de inyección 116 fuera de la parte superior de la carcasa 102 puede proporcionar una indicación visual al paciente de que el dispositivo automático de inyección portátil 100 no está en operación.

La Figura 1B ilustra el dispositivo automático de inyección portátil 100 en un estado pre-inyección en el que se retiran el cubreagujas 122 y la tapa del tabique. En realizaciones a modo de ejemplo, la película protectora 128 puede incluir un miembro conector que se conecta al cubreagujas 122, el tabique y los cubreagujas de la jeringa en el tapón de la jeringa 114. El miembro conector puede incluir una correa u otro mecanismo de conexión. Cuando se retira la película protectora 128, el miembro conector de la película protectora 128 puede retirar el cubreagujas 122 y el tabique y los cubreagujas de la jeringa en el tapón de la jeringa 114.

La Figura 1C ilustra el dispositivo automático de inyección portátil 100 durante una inyección en un estado de inyección en el que el botón de inyección 116 está en la posición verticalmente bajada dentro de la carcasa 102. En

la posición verticalmente bajada, el botón de inyección 116 puede estar dispuesto dentro de la carcasa 102 en una localización pulsada o verticalmente bajada por encima del sitio de inyección, y la aguja de inyección 118 se puede proyectar desde el botón de la carcasa 102 a través de una abertura en la carcasa 102 de manera que pueda penetrar la piel en el sitio de inyección. En el estado verticalmente bajado, el botón de inyección 116 puede no sobresalir de la parte superior de la carcasa 102, que puede proporcionar una indicación visual al paciente de que el dispositivo automático de inyección portátil 100 está en operación.

La Figura 1D ilustra el dispositivo automático de inyección portátil 100 durante una inyección en un estado de inyección en el que la porción de cilindro 106 que contiene la dosis 108 del agente terapéutico se despliega hacia adelante desde una posición retraída hasta una posición extendida dentro de la carcasa del dispositivo 100. El avance de la porción de cilindro 106 puede llevar el extremo distal de la porción de cilindro 106 o el tapón de la jeringa 114 en la proximidad de o en contacto con el botón de inyección 116. En una realización a modo de ejemplo, la aguja de jeringa 120 puede perforar el tabique contenido en el tapón de la jeringa 114 para establecer comunicación fluida entre la porción de cilindro 106 y la aguja de inyección 118.

La Figura 1E ilustra el dispositivo automático de inyección portátil 100 durante una inyección en un estado de inyección en el que el accionador de émbolo 112 es activado para mover el tapón 110. La activación del accionador de émbolo 112 puede liberar la energía almacenada en el accionador de émbolo 112 para mover el tapón 110 dentro de la porción de cilindro 106 hacia el extremo distal del dispositivo 100. El movimiento del tapón 110 puede expulsar la dosis del agente terapéutico de la porción de cilindro 106 a través del extremo distal de la porción de cilindro 106. Se puede usar cualquier mecanismo adecuado para activar el accionador de émbolo 112 que incluye, pero no se limita a, un miembro conector que se acopla y activa por la depresión del botón de inyección 116 o por la retirada del cubreagujas 122, un botón activador que se puede usar por el usuario, y similares.

La Figura 1F ilustra el dispositivo automático de inyección portátil 100 después de una inyección en un estado post-inyección, por ejemplo, después de inyectar una dosis terapéuticamente eficaz del agente terapéutico o la retirada del dispositivo automático de inyección portátil 100 del paciente antes de la administración de una dosis terapéuticamente eficaz del agente terapéutico, en el que el botón de inyección 116 está en la posición verticalmente subida. En la posición verticalmente subida, el botón de inyección 116 puede estar dispuesto parcialmente dentro de la carcasa 102 en una localización elevada o verticalmente subida por encima del sitio de inyección, y la aguja de inyección 118 se puede retraer dentro de la carcasa 102. Una porción del botón de inyección 116 se puede proyectar desde la parte superior de la carcasa 102 para proporcionar una indicación visual al paciente de que el ensamblaje de dispositivo automático de inyección portátil 100 no está en operación (es decir, en un estado post-inyección). La porción de cilindro 106 puede estar vacía del agente terapéutico y el accionador de émbolo 112 puede ya no almacenar energía. Se puede extender un pie sensor de piel 132 desde el botón de la carcasa 102 tras la retirada del dispositivo 100 del sitio de inyección.

La carcasa 102 puede incluir un mecanismo de retracción que sube automáticamente el botón de inyección 116 desde el estado verticalmente bajado de inyección (mostrado en las Figuras 1C-1E) hasta el estado post-inyección verticalmente subido (mostrado en la Figura 1F). En una realización a modo de ejemplo, el mecanismo de retracción puede incluir un mecanismo de desviación, por ejemplo, un resorte, que desvía el ensamblaje de jeringa lejos del sitio de inyección cuando se activa el mecanismo de retracción.

Un activador de la retracción, cuando se activa, puede activar el mecanismo de retracción para subir el botón de inyección 116 desde el estado verticalmente bajado hasta el estado verticalmente subido. En una realización a modo de ejemplo, el tapón 110 y/o el accionador de émbolo 112 pueden incluir un miembro conector conectado al activador de la retracción. El miembro conector puede incluir una correa u otro mecanismo de conexión. El miembro conector puede ser de una longitud adecuada de forma que, cuando el tapón 110 se haya movido hasta el final de la porción de cilindro 106 (administrando una dosis completa), el miembro conector active un pestillo que a su vez activa el activador de la retracción. En otra realización a modo de ejemplo, la extensión del pie sensor de piel 132 desde el botón de la carcasa 102 puede activar el activador de la retracción.

En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, el mecanismo de retracción puede incluir un activador de la retracción de fin de dosis que, cuando se activa, activa el mecanismo de retracción. El activador de la retracción de fin de dosis se puede activar cuando se administra la dosis terapéuticamente eficaz de agente terapéutico en el dispositivo automático de inyección portátil. En una realización a modo de ejemplo, el activador de la retracción de fin de dosis puede incluir un pestillo, por ejemplo, un gancho flexible de plástico, que se suelta tras completarse la administración de fármaco. El mecanismo de retracción también puede incluir un activador de la retracción de retirada temprana que, cuando se activa, activa el mecanismo de retracción. El activador de la retracción de retirada temprana se puede activar cuando el dispositivo automático de inyección portátil se retira del sitio de inyección antes de que se administre completamente la dosis terapéuticamente eficaz de agente terapéutico. En una realización a modo de ejemplo, el activador de la retracción de retirada temprana puede incluir un pestillo, por ejemplo, un gancho flexible de plástico, que se suelta tras la retirada del dispositivo automático de inyección portátil 100 del sitio de inyección. El mecanismo de retracción es sensible al activador de la retracción de fin de dosis y sensible al activador de la retracción de retirada temprana para retraer automáticamente el ensamblaje de jeringa del sitio de inyección.

En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, el subir el botón de inyección 116 hasta la posición verticalmente subida puede provocar que la aguja de jeringa 120 se doble hacia abajo, previniéndose así la reutilización no deseable de la aguja de jeringa y el dispositivo automático de inyección portátil.

5 Las Figuras 2A-2F ilustran una realización a modo de ejemplo de un dispositivo automático de inyección portátil 200 que incluye un ensamblaje de cartucho que se puede usar para inyectar una dosis de un agente terapéutico en el cuerpo de un paciente. La Figura 2A ilustra una primera vista desde un extremo y una primera vista lateral del dispositivo portátil 200 a modo de ejemplo en un estado pre-inyección envasado. La Figura 2B ilustra la primera vista desde un extremo y la primera vista lateral del dispositivo 200 a modo de ejemplo en un estado pre-inyección en el que un capuchón de aguja que cubre la aguja de inyección se retira en preparación para una inyección. La Figura 2C ilustra la primera vista desde un extremo y la primera vista lateral del dispositivo 200 a modo de ejemplo durante una inyección en un estado de inyección en el que la piel del paciente se perfora por la aguja de inyección. La Figura 2D ilustra la primera vista desde un extremo y la primera vista lateral del dispositivo 200 a modo de ejemplo durante una inyección en un estado de inyección en el que la porción de cilindro que contiene la dosis del agente terapéutico se despliega hacia adelante dentro de la carcasa del dispositivo 200. La Figura 2E ilustra la primera vista desde un extremo y la primera vista lateral del dispositivo 200 a modo de ejemplo durante una inyección en un estado de inyección en el que el tapón se acciona por un accionador de émbolo para expulsar la dosis del agente terapéutico de la porción de cilindro. La Figura 2F ilustra la primera vista desde un extremo y la primera vista lateral del dispositivo 200 a modo de ejemplo después de una inyección en un estado post-inyección en el que la aguja de inyección se retrae dentro de la carcasa del dispositivo 200.

El dispositivo automático de inyección portátil 200 puede incluir una carcasa 202. En una realización a modo de ejemplo, la carcasa 202 puede tener una configuración alargada, aunque un experto habitual en la técnica reconocerá que la carcasa 202 puede tener cualquier tamaño, forma y configuración adecuados para alojar una porción de cilindro que contiene una dosis de un agente terapéutico que se va a inyectar. En una realización a modo de ejemplo, la carcasa 202 se puede formar de cualquier material adecuado que incluye, pero no se limita a, plástico y otros materiales conocidos.

La carcasa 202 del dispositivo automático de inyección portátil 200 puede incluir una capa de adhesivo 224 dispuesta a lo largo de una porción de contacto con el paciente en la parte inferior de la carcasa 202 que se coloca proximal a la piel del paciente o una prenda de ropa del paciente. En algunas realizaciones a modo de ejemplo, la capa de adhesivo 224 se puede configurar para colocarse sobre la piel del paciente para unir la carcasa 202 al paciente para administrar la dosis del agente terapéutico. La capa de adhesivo 224 puede incluir una lengüeta no adhesiva 226 que no es adhesiva. El paciente puede coger la lengüeta no adhesiva 226 y tirar de ella para retirar el dispositivo automático de inyección portátil 200 de la piel o la ropa del paciente.

Antes de usar el dispositivo automático de inyección portátil 200, por ejemplo, en el estado en envase ilustrado en la Figura 2A, la capa de adhesivo 224 se puede cubrir por una película protectora 228 que preserva la naturaleza adhesiva de la capa de adhesivo 124. La película protectora 228 puede incluir una lengüeta 230 que puede coger el paciente y tirar de ella para retirar la película protectora 228 de la capa de adhesivo 224. Esto expone la capa de adhesivo 224, permitiendo que el paciente una la carcasa 202 a su piel o prenda de ropa poniendo la cara con la capa de adhesivo 224 sobre la piel o la prenda de ropa.

La carcasa 202 puede alojar un agente terapéutico ensamblaje de cartucho que se extiende sustancialmente a lo largo de un eje L longitudinal entre un extremo proximal (el más alejado de la aguja de inyección) y un extremo distal (el más cercano a la aguja de inyección). El ensamblaje de cartucho puede incluir una porción de cilindro 206 para contener una dosis 208 de un agente terapéutico que se va a inyectar en la piel de un paciente. La porción de cilindro 206 se puede extender sustancialmente a lo largo del eje longitudinal entre un extremo proximal (el más alejado de la aguja de inyección) y un extremo distal (el más cercano a la aguja de inyección). En una realización a modo de ejemplo, la porción de cilindro 206 puede ser un miembro sustancialmente cilíndrico que tiene una sección transversal circular, aunque un experto habitual en la técnica reconocerá que la porción de cilindro 206 puede tener cualquier forma o configuración adecuada.

En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, la porción de cilindro 206 puede estar estacionaria dentro de la carcasa 202 de manera que el proceso de inyección no dé como resultado el movimiento de la porción de cilindro 206 dentro de y con respecto a la carcasa 202. En otra realización a modo de ejemplo, la porción de cilindro 206 puede estar inicialmente, es decir, antes de una inyección en un estado pre-inyección, en una posición retraída hacia el extremo proximal del dispositivo 200 (como se ilustra en las Figuras 2A-2C), y se puede accionar durante una inyección en un estado de inyección a una posición extendida hacia el extremo distal del dispositivo 200.

Se puede proporcionar un tapón 210 en el extremo proximal de la porción de cilindro 206 para sellar la dosis del agente terapéutico dentro de la porción de cilindro 206 y para aplicar una fuerza a la dosis para expulsar la dosis de la porción de cilindro 206. El tapón 210 puede ser móvil dentro de la porción de cilindro 206 hacia el extremo distal de la porción de cilindro 206 para expulsar la dosis de la porción de cilindro 206 durante una inyección en un estado

de inyección. En una realización a modo de ejemplo, el tapón 210 se puede configurar para realizar tanto las funciones de sellado de la dosis como de sacar la dosis fuera de la porción de cilindro 206. En otra realización a modo de ejemplo, se puede proporcionar un tapón para sellar la dosis dentro de la porción de cilindro 206 y se puede proporcionar un pistón separado para conferir una fuerza al tapón para sacar la dosis fuera de la porción de cilindro 206.

El ensamblaje de cartucho puede incluir, en o cerca de su extremo proximal, un accionador de émbolo 212 para accionar selectivamente el tapón 210 hacia adelante dentro de la porción de cilindro 206 hacia el extremo distal para inyectar la dosis terapéuticamente eficaz contenida en la porción de cilindro 206 en la piel de un paciente. El accionador de émbolo 212 puede emplear un mecanismo de almacenamiento de energía y de liberación controlada de energía para accionar el tapón 210. En realizaciones a modo de ejemplo, el accionador de émbolo 212 se puede localizar fuera de la porción de cilindro 206 o parcialmente o completamente dentro de la porción de cilindro 206. En una realización a modo de ejemplo, el accionador de émbolo 212 puede impulsar el tapón 210 directa o indirectamente a través del uso de un émbolo dispuesto entre el tapón 210 y el accionador de émbolo 212.

En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, el accionador de émbolo 212 puede incluir un mecanismo de desviación, por ejemplo, un resorte, que se retrae antes de la inyección y que se suelta durante la inyección para accionar el tapón 210 hacia adelante dentro de la porción de cilindro 206. En otra realización a modo de ejemplo, el accionador de émbolo 212 puede incluir un generador de gas químico, por ejemplo, una espuma de expansión, que está en una fase no expandida antes de la inyección y que se expande durante la inyección para accionar el tapón 210 hacia adelante dentro de la porción de cilindro 206. En otras realizaciones a modo de ejemplo, el accionador de émbolo 212 puede emplear presión hidráulica de fluidos de trabajo, presión de gas de gases comprimidos, presión osmótica, expansión de hidrogel, y similares.

En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, el accionador de émbolo 212 se puede mover hacia adelante dentro de la porción de cilindro 206 en una manera sustancialmente lineal, es decir, velocidad sustancialmente constante. Esto puede permitir que la dosis se administre al paciente a una velocidad de administración sustancialmente constante. El accionador de émbolo 212 puede incluir o se puede acoplar a un mecanismo de amortiguación que se puede usar para absorber energía, por ejemplo, una liberación inicial de energía, y para proporcionar una liberación más controlada de energía durante la liberación de energía por el accionador de émbolo 212. La liberación controlada de energía puede dar como resultado un perfil de administración sustancialmente lineal, es decir, una velocidad sustancialmente constante de administración de la dosis con el tiempo, y puede prevenir cambios abruptos en la velocidad de la administración.

En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, un accionador de émbolo 212 puede emplear uno o más circuitos de fluido que contienen un fluido de trabajo en el que la presión hidráulica del fluido de trabajo aplica una fuerza al tapón para mover el tapón dentro de la porción de cilindro del cartucho. Un mecanismo de amortiguación puede emplear un limitador de flujo colocado en el circuito de fluido entre una fuente del fluido de trabajo y el tapón.

En otra realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, un accionador de émbolo 212 puede emplear un mecanismo de desviación, por ejemplo, un resorte en espiral o un resorte de compresión helicoidal. Un mecanismo de amortiguación puede emplear un amortiguador viscoso, un escape de áncora suizo, un escape fuera de control, y similares.

En otra realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, un accionador de émbolo 212 puede emplear un motor a pasos conectado a un sistema de accionamiento de engranajes para proporcionar un perfil de administración lineal constante.

El ensamblaje de cartucho puede incluir, en o cerca de su extremo distal, un tapón del cartucho 214 que puede incluir un tabique y una tapa 215 para el tabique. El tabique puede ser una capa de material perforable que se dispone adyacente al extremo distal de la porción de cilindro 206 para sellar la dosis en la porción de cilindro 206. Cuando está intacto, el tabique puede sellar la dosis dentro de la porción de cilindro 206. Cuando se perfora por una aguja, por ejemplo, una aguja de jeringa, el tabique puede permitir que la dosis abandone la porción de cilindro 206 y entre en la aguja de jeringa. El tabique se puede formar de un material que se puede perforar por una aguja de jeringa. Se puede proporcionar una tapa para cubrir protectoramente el tabique de la perforación accidental por la aguja de jeringa cuando el dispositivo 200 está en el estado pre-inyección envasado como se ilustra en la Figura 2A. En una realización a modo de ejemplo, el tapón del cartucho 214 también puede incluir una tapa para cubrir protectoramente una aguja de jeringa proporcionada en la proximidad del tapón del cartucho 214, previniendo así la perforación accidental del tabique por la aguja de jeringa cuando el dispositivo 200 está en el estado pre-inyección envasado como se ilustra en la Figura 2A.

La carcasa 202 del dispositivo automático de inyección portátil 200 también puede alojar un botón de inyección 216 que lleva una aguja hueca de inyección hipodérmica 218 que está configurada para perforar la piel del paciente. En una realización a modo de ejemplo, la aguja de inyección 218 se puede alinear ortogonalmente al eje L longitudinal del dispositivo 200. En una realización a modo de ejemplo, la aguja de inyección 218 se puede mantener en su sitio

por un portaguas de inyección (no representado) proporcionado en el botón de inyección 216 o por separado del botón de inyección 216. La aguja de inyección 218 puede tener cualquier tamaño adecuado, forma y configuración adecuadas para la perforación de la piel del paciente para administrar el agente terapéutico, y no se limita a la realización ilustrativa. Las agujas adecuadas pueden tener una longitud configurada o seleccionada para proporcionar una profundidad de inyección adecuada para la terapia deseada. Las inyecciones subcutáneas normalmente penetran aproximadamente seis a diez milímetros en la piel. En una realización a modo de ejemplo, la aguja de inyección 218 puede tener una longitud de aproximadamente doce mm y se puede inyectar hasta una profundidad de aproximadamente siete mm en la piel. En otras realizaciones a modo de ejemplo, la aguja de inyección 218 puede tener longitudes adecuadas para terapias intradérmicas, otras subcutánea, o intramusculares. Las agujas de inyección adecuadas pueden tener un espesor de pared adecuado para proporcionar resistencia suficiente al mecanismo, un diámetro adecuado para permitir un caudal deseado de la sustancia inyectada, mientras se minimiza la sensación del paciente, y una geometría de la punta adecuada para la terapia deseada, mientras se minimiza la sensación del paciente. Las agujas de inyección adecuadas se pueden recubrir según se necesite para minimizar la sensación del paciente como se permita por la terapia. La aguja de inyección 218 se puede cubrir y mantener en una condición séptica por un cubreagujas 222, por ejemplo, un capuchón de aguja rígido, un capuchón de aguja blando, o ambos.

El botón de inyección 216 también puede llevar una jeringa de aguja hueca 220 configurada para perforar el tabique y establecer comunicación fluida con la porción de cilindro 206. En una realización a modo de ejemplo, la aguja de jeringa 220 se puede alinear paralela al eje L longitudinal del dispositivo 200. La aguja de jeringa 220 puede tener cualquier tamaño adecuado, forma y configuración adecuadas para la perforación del tabique y no se limita a la realización ilustrativa.

En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, la aguja de inyección 218 y la aguja de jeringa 220 se pueden acoplar a y en comunicación fluida entre sí mediante el cuerpo del botón de inyección 216. En otra realización a modo de ejemplo, la aguja de inyección 218 y la aguja de jeringa 220 se pueden acoplar a y en comunicación fluida entre sí mediante uno o más conductos de fluido (no representados). En otra realización a modo de ejemplo, la aguja de inyección 218 y la aguja de jeringa 220 se pueden acoplar directamente y en comunicación fluida entre sí.

En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, antes de una inyección en un estado pre-inyección, el botón de inyección 216 puede estar en una posición verticalmente subida con respecto a la carcasa 202 de forma que el botón de inyección 216 sobresalga de la parte superior de la carcasa 202, como se ilustra en las Figuras 2A y 2B. En esta posición, la aguja de inyección 218 se puede retraer dentro de la carcasa 202 y puede no insertarse en la piel del paciente. En esta posición, la aguja de jeringa 220 se puede alinear verticalmente por encima del tabique en el tapón del cartucho 214 y puede no perforar el tabique. Al principio del proceso de inyección, el botón de inyección 216 se puede presionar hacia abajo, por ejemplo, por un usuario del dispositivo o automáticamente. Esto puede empujar el botón de inyección 216 hasta una posición verticalmente pulsada con respecto a la carcasa 202 más próxima a la piel del paciente de forma que el botón de inyección 216 ya no sobresale de la parte superior de la carcasa 202, como se ilustra en las Figuras 2C-2E. En esta posición, la aguja de inyección 218 puede sobresalir del botón de la carcasa 202 y se puede insertar en la piel del paciente. En esta posición, la aguja de jeringa 220 se puede alinear con el tabique en el tapón del cartucho 214 y puede perforar el tabique.

En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, el tabique puede estar inicialmente separado del botón de inyección 216. En esta realización, la aguja de jeringa 220 puede perforar el tabique cuando el tapón del cartucho 214 que lleva el tabique avanza dentro de la carcasa 202 hacia el botón de inyección 216. Es decir, antes de una inyección en un estado pre-inyección, la aguja de jeringa 220 puede estar separada del tabique de forma que no exista comunicación fluida entre la porción de cilindro 206 y la aguja de inyección 218 acoplada al botón de inyección 216. En un estado de inyección, la porción de cilindro 206 puede avanzar dentro de la carcasa 202 hacia el extremo distal del dispositivo 200 de manera que la aguja de jeringa 220 puede perforar el tabique y establecer comunicación fluida entre la porción de cilindro 206 y la aguja de inyección 218 acoplada al botón de inyección 216. Esta comunicación fluida puede permitir que la dosis del agente terapéutico circule de la porción de cilindro 206 dentro de la piel del paciente a través de la aguja de jeringa 220 y la aguja de inyección 218 cuando se aplica presión a la dosis por el tapón 210 durante una inyección en un estado de inyección.

Con referencia ahora a la Figura 2F, en una realización a modo de ejemplo, la carcasa 202 del dispositivo automático de inyección portátil 200 puede incluir un pie sensor de piel 232, que es una estructura alojada debajo o en la porción de la carcasa 202 proximal al sitio de inyección. Antes de la inyección del agente terapéutico y durante la inyección, el pie sensor de piel 232 es retenido dentro de o forma una porción de la parte inferior de la carcasa 202. Cuando el dispositivo automático de inyección portátil 200 está unido al sitio de inyección y se activa, el pie sensor de piel 232 puede estar libre para moverse, pero puede ser restringido por el sitio de inyección. Cuando el dispositivo automático de inyección portátil 200 se retira del sitio de inyección, independientemente de si se completó la administración de fármaco, el pie sensor de piel 232 ya no está restringido, y se extiende y proyecta fuera de la periferia de la carcasa 202. Esto, a su vez, activa un activador de la retracción. Cuando el activador de la retracción se activa, un mecanismo de retracción retrae la aguja de inyección 220 que puede también subir el botón

de inyección 216 desde la posición verticalmente bajada hasta la posición verticalmente subida, de manera que el botón de inyección 216 sobresale de la parte superior de la carcasa 202 y la aguja de inyección 218 se retrae dentro de la carcasa 202.

5 La Figura 2A ilustra el dispositivo automático de inyección portátil 200 en un estado pre-inyección, por ejemplo, como se envasa, en el que la porción de cilindro 206 puede ser capaz de ser precargada y/o se puede precargar con la dosis 208 del agente terapéutico y en una posición retraída listo para su uso. La porción de cilindro 206 puede contener la dosis 208 del agente terapéutico en el espacio interior definido entre la pared o paredes de la porción de cilindro 206 y el tapón 210. En una realización, el accionador de émbolo 212 puede almacenar energía que, cuando se libera, puede accionar el tapón 210. El botón de inyección 216 puede estar parcialmente dispuesto dentro de la carcasa 202 en la posición verticalmente subida por encima del sitio de inyección, y la aguja de inyección 218 se puede retraer dentro de la carcasa 202. La protuberancia del botón de inyección 216 fuera de la parte superior de la carcasa 202 puede proporcionar una indicación visual al paciente de que el dispositivo automático de inyección portátil 200 no está en operación.

15 La Figura 2B ilustra el dispositivo automático de inyección portátil 200 en un estado pre-inyección en el que se retiran el cubreagujas 222 y la tapa del tabique. En realizaciones a modo de ejemplo, la película protectora 228 puede incluir un miembro conector que se conecta al cubreagujas 222 y el tabique y los cubreagujas de la jeringa en el tapón del cartucho 214. El miembro conector puede incluir una correa u otro mecanismo de conexión. Cuando se retira la película protectora 228, el miembro conector de la película protectora 228 puede retirar el cubreagujas 222 y el tabique y los cubreagujas de la jeringa en el tapón del cartucho 214.

20 La Figura 2C ilustra el dispositivo automático de inyección portátil 200 durante una inyección en un estado de inyección en el que el botón de inyección 216 está en la posición verticalmente bajada dentro de la carcasa 202. En la posición verticalmente bajada, el botón de inyección 216 puede estar dispuesto dentro de la carcasa 202 en una localización pulsada o verticalmente bajada por encima del sitio de inyección, y la aguja de inyección 218 se puede proyectar desde el botón de la carcasa 202 a través de una abertura en la carcasa 202 de manera que pueda penetrar la piel en el sitio de inyección. En el estado verticalmente bajado, el botón de inyección 216 puede no sobresalir de la parte superior de la carcasa 202, que puede proporcionar una indicación visual al paciente de que el dispositivo automático de inyección portátil 200 está en operación.

25 La Figura 2D ilustra el dispositivo automático de inyección portátil 200 durante una inyección en un estado de inyección en el que la porción de cilindro 206 que contiene la dosis 208 del agente terapéutico se despliega hacia adelante desde una posición retraída hasta una posición extendida dentro de la carcasa del dispositivo 200. El avance de la porción de cilindro 206 puede llevar el extremo distal de la porción de cilindro 206 o el tapón del cartucho 214 en la proximidad de o en contacto con el botón de inyección 216. En una realización a modo de ejemplo, la aguja de jeringa 220 puede perforar el tabique sostenido en el tapón del cartucho 214 para establecer comunicación fluida entre la porción de cilindro 206 y la aguja de inyección 218.

30 La Figura 2E ilustra el dispositivo automático de inyección portátil 200 durante una inyección en un estado de inyección en el que el accionador de émbolo 212 es activado para mover el tapón 210. La activación del accionador de émbolo 212 puede liberar la energía almacenada en el accionador de émbolo 212 para mover el tapón 210 dentro de la porción de cilindro 206 hacia el extremo distal del dispositivo 200. El movimiento del tapón 210 puede expulsar la dosis del agente terapéutico de la porción de cilindro 206 a través del extremo distal de la porción de cilindro 206. Se puede usar cualquier mecanismo adecuado para activar el accionador de émbolo 212 que incluye, pero no se limita a, un miembro conector que se acopla y activa por la depresión del botón de inyección 216 o por la retirada del cubreagujas 222, un botón activador que se puede usar por el usuario, y similares.

35 La Figura 2F ilustra el dispositivo automático de inyección portátil 200 después de una inyección en un estado post-inyección, por ejemplo, después de inyectar una dosis terapéuticamente eficaz del agente terapéutico o retirada del dispositivo automático de inyección portátil 200 del paciente antes de la administración de una dosis terapéuticamente eficaz del agente terapéutico, en el que el botón de inyección 216 está en la posición verticalmente subida. En la posición verticalmente subida, el botón de inyección 216 puede estar dispuesto parcialmente dentro de la carcasa 202 en una localización elevada o verticalmente subida por encima del sitio de inyección, y la aguja de inyección 218 se puede retraer dentro de la carcasa 202. Una porción del botón de inyección 216 se puede proyectar desde la parte superior de la carcasa 202 para proporcionar una indicación visual al paciente de que el ensamblaje de dispositivo automático de inyección portátil 200 no está en operación (es decir, en un estado post-inyección). La porción de cilindro 206 puede estar vacía del agente terapéutico y el accionador de émbolo 212 puede ya no almacenar energía. Se puede extender un pie sensor de piel 232 desde el botón de la carcasa 202 tras la retirada del dispositivo 200 del sitio de inyección.

40 La carcasa 202 puede incluir un mecanismo de retracción que sube automáticamente el botón de inyección 216 desde el estado verticalmente bajado de inyección (mostrado en las Figuras 2C-2E) hasta el estado verticalmente subido post-inyección (mostrado en la Figura 2F). En una realización a modo de ejemplo, el mecanismo de retracción puede incluir un mecanismo de desviación, por ejemplo, un resorte, que desvía el ensamblaje de cartucho lejos del sitio de inyección cuando se activa el mecanismo de retracción.

Un activador de la retracción, cuando se activa, puede activar el mecanismo de retracción para subir el botón de inyección 216 desde el estado verticalmente bajado hasta el estado verticalmente subido. En una realización a modo de ejemplo, el tapón 210 y/o el accionador de émbolo 212 pueden incluir un miembro conector conectado al activador de la retracción. El miembro conector puede incluir una correa u otro mecanismo de conexión. El miembro conector puede ser de una longitud adecuada de forma que, cuando el tapón 210 se haya movido hasta el final de la porción de cilindro 206 (administrando una dosis completa), el miembro conector active un pestillo que a su vez activa el activador de la retracción. En otra realización a modo de ejemplo, la extensión del pie sensor de piel 232 desde el botón de la carcasa 202 puede activar el activador de la retracción.

En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, el mecanismo de retracción puede incluir un activador de la retracción de fin de dosis que, cuando se activa, activa el mecanismo de retracción. El activador de la retracción de fin de dosis se puede activar cuando se administra la dosis terapéuticamente eficaz de agente terapéutico en el dispositivo automático de inyección portátil. En una realización a modo de ejemplo, el activador de la retracción de fin de dosis puede incluir un pestillo, por ejemplo, un gancho flexible de plástico, que se suelta tras completarse la administración de fármaco. El mecanismo de retracción también puede incluir un activador de la retracción de retirada temprana que, cuando se activa, activa el mecanismo de retracción. El activador de la retracción de retirada temprana se puede activar cuando el dispositivo automático de inyección portátil se retira del sitio de inyección antes de que se administre completamente la dosis terapéuticamente eficaz de agente terapéutico. En una realización a modo de ejemplo, el activador de la retracción de retirada temprana puede incluir un pestillo, por ejemplo, un gancho flexible de plástico, que se suelta tras la retirada del dispositivo automático de inyección portátil 200 del sitio de inyección. El mecanismo de retracción es sensible al activador de la retracción de fin de dosis y sensible al activador de la retracción de retirada temprana para retraer automáticamente el ensamblaje de cartucho del sitio de inyección.

En realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación, la porción de cilindro del dispositivo automático de inyección portátil 100 (en la Figura 1)/200 (en la Figura 2) puede ser capaz de ser precargada y/o se puede precargar con cualquier volumen de un agente terapéutico, por ejemplo, un anticuerpo terapéutico, deseado para inyecciones intradérmicas, subcutáneas o intramusculares. En una realización a modo de ejemplo, la porción de cilindro 106 puede ser capaz de ser precargada y/o se puede precargar con un volumen de entre aproximadamente 0,1 mililitros y aproximadamente 1,0 mililitros, aunque los dispositivos a modo de ejemplo no se limitan a este intervalo a modo de ejemplo de volúmenes de agente terapéutico.

En realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación, el dispositivo automático de inyección portátil 100 (en la Figura 1)/200 (en la Figura 2) se puede usar para inyectar una cantidad terapéuticamente eficaz de agente terapéutico durante un periodo de tiempo que varía desde aproximadamente diez segundos hasta aproximadamente doce horas. Ciertas otras realizaciones a modo de ejemplo proporcionan dispositivos y sistemas de accionamiento que provocan el accionamiento de émbolo de la jeringa a una velocidad lenta para administrar el agente terapéutico a un paciente a una velocidad lenta. Las realizaciones lentas a modo de ejemplo pueden administrar volúmenes de agente terapéutico de aproximadamente 0,1 mililitros a aproximadamente 1 mililitro o más en aproximadamente cinco minutos a aproximadamente treinta minutos, aunque las velocidades de administración a modo de ejemplo no se limitan a este intervalo a modo de ejemplo.

Las realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación pueden proporcionar un perfil de administración lineal para el agente terapéutico de manera que la velocidad de administración sea sustancialmente constante con el tiempo. En algunos casos, un perfil de administración lineal puede reducir la molestia experimentada por el paciente. En una realización a modo de ejemplo, el agente terapéutico se puede administrar en un único bolo lento.

La velocidad de administración del agente terapéutico puede ser dependiente de la temperatura ambiente. A temperatura ambiente, es decir, aproximadamente 72 °F (22,2 °C), la exactitud del tiempo de administración puede variar entre aproximadamente el tres por ciento y aproximadamente el diez por ciento.

Dimensiones a modo de ejemplo de los dispositivos a modo de ejemplo se describen con referencia a las Tablas 1-6. Sin embargo, un experto habitual en la técnica reconocerá que las dimensiones a modo de ejemplo se proporcionan para fines ilustrativos, y que los dispositivos automáticos de inyección a modo de ejemplo no se limitan a las dimensiones ilustrativas.

En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, un dispositivo automático de inyección portátil puede tener una longitud a modo de ejemplo de aproximadamente 4,37 pulgadas (11,1 cm), una anchura a modo de ejemplo de aproximadamente 2,12 pulgadas (5,38 cm) y una altura a modo de ejemplo de aproximadamente 1,25 pulgadas (3,17 cm). En una realización a modo de ejemplo, el diámetro de la porción de cilindro es aproximadamente 1,470 pulgadas (3,73 cm) y la longitud de la porción de cilindro es aproximadamente 2,520 pulgadas (6,40 cm). Las Tablas 1-3 resumen los componentes de la longitud, anchura y altura, respectivamente, para dos tipos a modo de ejemplo del dispositivo a modo de ejemplo.

Tabla 1: Sumario de componentes de la longitud un dispositivo a modo de ejemplo, pulgadas (cm)

Elemento	Tipo 1	Tipo 2
Espesor de pared	0,185 (0,470)	0,120 (0,305)
Tabique	0,397 (1,008)	0,272 (0,691)
Aguja	0,500 (1,27)	0,500 (1,27)
Porción de cilindro	2,520 (6,401)	2,520 (6,401)
Resorte de avance	0,470 (1,194)	0,322 (0,818)
Conexión hidráulica	0,113 (0,287)	0,113 (0,287)

(continuación)

Elemento	Tipo 1	Tipo 2
Espesor de pared	0,185 (0,470)	0,120 (0,305)
Total	4,370 (11,100)	3,968 (10,979)

Tabla 2: Sumario de componentes de la anchura de un dispositivo a modo de ejemplo, pulgadas (cm)

Elemento	Tipo 1	Tipo 2
Espesor de pared	0,185 (0,470)	0,120 (0,305)
Bloqueo de la agua	1,045 (2,654)	0,935 (2,375)
Porción de cilindro anchura	0,470 (1,194)	0,470 (1,194)
Bloqueo de la jeringa	0,235 (0,597)	0,235 (0,597)
Espesor de pared	0,185 (0,470)	0,120 (0,305)
Total	2,120 (5,385)	1,880 (4,775)

5 **Tabla 3: Sumario de componentes de la altura de un dispositivo a modo de ejemplo, pulgadas (cm)**

Elemento	Tipo 1	Tipo 2
Espesor de pared	0,100 (0,254)	0,120 (0,305)
Cubreagujas	0,431 (1,095)	0,431 (1,095)
Tabique	0,400 (1,016)	0,350 (0,889)
Altura sólida del resorte	0,200 (0,508)	0,000 (0,0)
Espesor de pared	0,185 (0,470)	0,125 (0,317)
Total	1,316 (3,343)	1,026 (2,606)

10 En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, el diámetro de la porción de cilindro en producción se puede aumentar desde aproximadamente 1,470 pulgadas (3,73 cm) en aproximadamente 0,125 pulgadas (0,32 cm), y la longitud de la porción de cilindro se puede disminuir en producción desde aproximadamente 2,520 pulgadas (6,40 cm) en aproximadamente 0,732 pulgadas (1,86 cm). Las Tablas 4-6 resumen los componentes de la longitud, anchura y altura, respectivamente, para dos tipos a modo de ejemplo del dispositivo a modo de ejemplo.

Tabla 4: Sumario de componentes de la longitud de un dispositivo a modo de ejemplo, pulgadas (cm)

Elemento	Tipo 1	Tipo 2
Espesor de pared	0,185 (0,470)	0,120 (0,305)
Tabique	0,397 (1,008)	0,272 (0,691)
Aguja	0,500 (1,27)	0,250 (0,635)
Porción de cilindro	2,520 (6,401)	1,788 (4,542)
Resorte de avance	0,470 (1,194)	0,322 (0,818)
Conexión hidráulica	0,113 (0,287)	0,113 (0,287)
Espesor de pared	0,185 (0,470)	0,120 (0,305)
Total	4,370 (11,100)	2,986 (7,584)

15 **Tabla 5: Sumario de componentes de la anchura de un dispositivo a modo de ejemplo, pulgadas (cm)**

Elemento	Tipo 1	Tipo 2
Espesor de pared	0,185 (0,470)	0,120 (0,305)
Bloqueo de la aguja	1,045 (2,654)	0,935 (2,375)
Anchura de la porción de cilindro	0,470 (1,194)	0,595 (1,511)
Bloqueo de la jeringa	0,235 (0,597)	0,235 (0,597)
Espesor de pared	0,185 (0,470)	0,120 (0,305)
Total	2,120 (5,385)	2,005 (5,093)

Tabla 6: Sumario de componentes de la altura de un dispositivo a modo de ejemplo, pulgadas (cm)

Elemento	Tipo 1	Tipo 2
Espesor de pared	0,100 (0,254)	0,120 (0,305)
Cubreagujas	0,431 (1,095)	0,493 (1,252)
Tabique	0,400 (1,016)	0,350 (0,890)
Altura sólida del resorte	0,200 (0,508)	0,000 (0,0)
Espesor de pared	0,185 (0,470)	0,125 (0,317)
Total	1,316 (3,343)	1,088 (2,764)

20 La Figura 3 es un diagrama de flujo de un método 300 a modo de ejemplo de ensamblaje de un dispositivo automático de inyección 100 a modo de ejemplo. En la etapa 302, se puede esterilizar y ensamblar un ensamblaje de jeringa o de cartucho. En la etapa 304, se puede esterilizar y ensamblar un botón de inyección. En la etapa 306, la porción de cilindro del ensamblaje de jeringa o de cartucho se puede cargar con una dosis de un agente terapéutico que se va a administrar a un paciente. En la etapa 308, se puede colocar un tapón estéril en la porción

de cilindro del ensamblaje de jeringa o de cartucho para sellar el agente terapéutico dentro de la porción de cilindro. La contención del agente terapéutico dentro del dispositivo automático de inyección portátil por la porción de cilindro estéril y el tapón estéril mantiene la esterilidad del agente terapéutico. Como tal, en una realización a modo de ejemplo, los restantes componentes del dispositivo automático de inyección portátil se pueden ensamblar en un entorno no estéril después de que la porción de cilindro sea precargable y/o se precargue con el agente terapéutico. Por ejemplo, en la etapa 310, se puede insertar detrás del tapón un accionador de émbolo no estéril, por ejemplo, un mecanismo de desviación.

En la etapa 312, el ensamblaje de jeringa o de cartucho se puede insertar en una carcasa no estéril. La carcasa se puede ensamblar previamente con otros componentes no estériles, por ejemplo, una capa de adhesivo, una película protectora, un pie sensor de piel, y similares. En la etapa 314, se puede insertar el botón de inyección (con una trayectoria de fluido estéril encerrada y una o más agujas) en la carcasa no estéril. En realizaciones a modo de ejemplo, la porción de cilindro, la aguja de inyección hipodérmica encerrada, la aguja de jeringa, el cubreagujas y el tapón pueden proporcionar la barrera a la esterilidad para el agente terapéutico y la trayectoria de flujo. Así, una vez se carga la porción de cilindro con el agente terapéutico y el tapón se inserta en la porción de cilindro, el ensamblaje de las restantes porciones del dispositivo no requiere condiciones asépticas. No se necesita realizar etapas de transferencia de agente terapéutico por el usuario. En la etapa 316, el dispositivo automático de inyección ensamblado se puede colocar en un envoltorio total, si fuera necesario, y entonces se puede envasar comercialmente para venta. La Figura 1A ilustra una realización a modo de ejemplo del dispositivo automático de inyección ensamblado en el estado pre-inyección envasado.

La Figura 4 es un diagrama de flujo de un método 400 a modo de ejemplo de uso de un dispositivo automático de inyección a modo de ejemplo. El dispositivo automático de inyección portátil envasado y precargable y/o precargado con un agente terapéutico se puede guardar generalmente en almacenamiento refrigerado antes de uso. En la etapa 402, el dispositivo automático de inyección envasado se puede sacar del almacenamiento. En la etapa 404, el dispositivo automático de inyección portátil se puede sacar de su envase y cualquier envoltorio total, y calentar hasta temperatura ambiente, por ejemplo, dejando el dispositivo portátil fuera del envase a temperatura ambiente o calentando el dispositivo portátil. En la etapa 406, el paciente puede confirmar que la porción de cilindro contiene un volumen del agente terapéutico a través de una ventana de inspección del agente terapéutico dispuesta en la carcasa del dispositivo, y también puede confirmar la claridad del agente terapéutico, si fuera necesario.

En la etapa 408, se puede seleccionar y preparar el sitio de inyección sobre la piel del paciente para la administración del agente terapéutico. En la etapa 410, el paciente usa el dispositivo automático de inyección portátil para inyectar el agente terapéutico en el sitio de inyección. Las etapas generalmente implicadas dentro de la etapa 410 se describen a continuación a propósito de la Figura 5. En la etapa 412, después de realizar la inyección, el dispositivo automático de inyección portátil se puede sacar del paciente y desechar de una manera apropiada.

La Figura 5 es un diagrama de flujo de un método 500 a modo de ejemplo de uso de un dispositivo automático de inyección a modo de ejemplo para inyectar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico en un paciente. El método 500 a modo de ejemplo es un resumen detallado de la etapa 410 en la Figura 4. En la etapa 502, el paciente retira la película protectora que cubre y protege la capa de adhesivo del dispositivo automático de inyección portátil. En algunas realizaciones a modo de ejemplo, la retirada de la película protectora también retira el cubreagujas y la tapa del tabique en la jeringa o tapón del cartucho.

En la etapa 504, el paciente aplica la porción de contacto con el paciente del dispositivo automático de inyección portátil con la capa de adhesivo al sitio de inyección (o una prenda de ropa alrededor del sitio de inyección) de manera que el dispositivo se retenga de forma fiable sobre el sitio de inyección durante la inyección de la dosis terapéuticamente eficaz de agente terapéutico.

En la etapa 506, una vez se une el dispositivo automático de inyección portátil al sitio de inyección, el paciente puede pulsar el botón de inyección desde una posición verticalmente subida en el estado pre-inyección hasta una posición verticalmente bajada en el estado de inyección dentro de la carcasa. En la posición verticalmente subida, el extremo del botón de inyección que lleva la aguja de inyección se retrae dentro de la carcasa y no se expone fuera de la carcasa. Cuando se pulsa, el extremo del botón de inyección que lleva la aguja de inyección se mueve hacia abajo ya sea linealmente o giratoriamente dentro de la carcasa de manera que la aguja de inyección sale de una abertura en la carcasa y se expone. Esto permite que la aguja de inyección penetre la piel del paciente hasta una profundidad apropiada para la inyección del agente terapéutico. El movimiento descendente del botón de inyección en la carcasa puede ser lineal (es decir, un movimiento descendente vertical) o giratorio (es decir, en un movimiento circular alrededor de un punto pivotante).

En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, el botón de inyección se pulsa en la carcasa por el paciente empujando manualmente el botón de inyección. En otra realización a modo de ejemplo, el paciente puede activar un activador de la inyección, por ejemplo, un botón activador situado en una localización convenientemente accesible tal como la parte superior de la carcasa, que provoca que el activador de la inyección presione automáticamente el botón de inyección en la carcasa y a su vez provoca que la aguja de inyección perfora la piel del paciente. En una realización a modo de ejemplo, el presionar el botón activador de la inyección puede liberar un

pestillo en el activador de la inyección que permite que un resorte desvíe el botón de inyección hacia abajo en la carcasa. El mismo movimiento del botón de inyección puede provocar que la aguja de inyección se inserte en el sitio de inyección hasta una profundidad apropiada.

5 En la etapa 508, el pulsar el botón de inyección puede activar un accionador de jeringa o de cartucho que mueve el ensamblaje de jeringa o de cartucho, más específicamente, la porción de cilindro, hacia adelante dentro de y con respecto a la carcasa desde una posición retraída (en la que el extremo distal del ensamblaje de jeringa o de cartucho está separado del botón de inyección) hasta una posición extendida (en la que el extremo distal del ensamblaje de jeringa o de cartucho es adyacente a y/o en contacto con el botón de inyección). En otra realización a modo de ejemplo, el accionador de jeringa o de cartucho se activa no pulsando el botón de inyección, sino por el usuario que activa un activador, por ejemplo, en forma de un botón activador. En una realización a modo de ejemplo, el movimiento del ensamblaje de jeringa o de cartucho hacia el botón de inyección puede provocar que la aguja de jeringa perfora el tabique.

15 En la etapa 510, cuando el extremo distal de la porción de cilindro hace contacto con el botón de inyección, el accionador de émbolo puede romper la fricción estática entre el tapón y el interior de la pared o paredes de la porción de cilindro y provocar que el tapón se mueva hacia adelante hacia la aguja de jeringa en el botón de inyección para administrar el agente terapéutico mediante la aguja de inyección. El accionador de émbolo puede vencer la fricción estática del tapón en una etapa y activar el tapón en una etapa posterior, o el accionador de émbolo puede vencer la fricción estática del tapón y activar el tapón simultáneamente. El movimiento del tapón puede provocar que la dosis se libere a través de la aguja de jeringa en la aguja de inyección y así dentro de la piel del paciente.

25 En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, el avance hacia adelante del ensamblaje de jeringa o de cartucho dentro de la carcasa y el avance hacia adelante del tapón dentro de la porción de cilindro pueden tener lugar en etapas separadas. En otra realización a modo de ejemplo, el avance hacia adelante del ensamblaje de jeringa o de cartucho dentro de la carcasa y el avance hacia adelante del tapón dentro de la porción de cilindro pueden tener lugar en la misma etapa, por ejemplo, simultáneamente.

30 La velocidad de administración del agente terapéutico puede depender de las características del accionador de émbolo. El accionador de émbolo puede tomar la forma de varias realizaciones a modo de ejemplo. En algunas realizaciones a modo de ejemplo, el accionador de émbolo puede emplear medios de almacenamiento y liberación de energía, por ejemplo, mecanismos de desviación (incluyendo, pero no se limitan a, uno o más resortes, por ejemplo, resortes en espiral o resortes de compresión helicoidales), gases comprimidos, generadores de gases químicos (tales como espumas expansoras), presión osmótica, expansión de hidrogel, etc. Se puede usar un mecanismo de amortiguación o de control (incluyendo, pero no se limita a, un amortiguador viscoso o un escape) para absorber energía, por ejemplo, una liberación inicial de energía, y para proporcionar una liberación más controlada de energía durante la liberación de energía por el accionador de émbolo. Se puede usar un limitador de flujo colocado en una vía de fluido entre la aguja y el tapón para regular adicionalmente la velocidad de administración del agente terapéutico, por ejemplo, donde el accionador de émbolo suministra una fuerza de resorte sin restricciones mediante un fluido de trabajo. Así, se puede seleccionar un accionador de émbolo apropiado y un mecanismo de control apropiado para administrar la dosis a una velocidad controlada, por ejemplo, en un único bolo lento libre de o sustancialmente libre de cualquier sensación de quemazón al paciente.

45 En una realización a modo de ejemplo, el pulsar el botón de inyección puede dañar el mecanismo de retracción que, cuando se activa, retrae el botón de inyección en la carcasa 102 después de una inyección en un estado post-inyección.

50 En la etapa 512, tras la administración de la dosis terapéuticamente eficaz, el tapón y/o el accionador de émbolo pueden activar el activador de la retracción de fin de dosis del mecanismo de retracción. El tapón y/o el accionador de émbolo pueden incluir un miembro conector conectado al activador de la retracción de fin de dosis. El miembro conector puede incluir una correa u otro mecanismo de conexión. El miembro conector puede ser de una longitud adecuada de forma que, cuando el tapón se haya movido hasta el final del ensamblaje de jeringa o de cartucho (administrando una dosis completa), el miembro conector active un pestillo que a su vez activa el activador de la retracción.

60 En la etapa 514, una vez se activa el activador de la retracción de fin de dosis, el mecanismo de retracción puede retraer el botón de inyección hacia arriba dentro de la carcasa y lejos de la porción de contacto con el paciente de manera que el ensamblaje de jeringa o de cartucho entre en un estado post-inyección. En una realización a modo de ejemplo, el movimiento del botón de inyección del estado de inyección al estado post-inyección crea un sonido audible, por ejemplo, un "clic", que proporciona una indicación auditiva del fin de la administración del agente terapéutico. Una vez retraído, el botón de inyección sobresale fuera de la carcasa, que proporciona una indicación visual del estado del dispositivo automático de inyección portátil, por ejemplo, fin de la administración del agente terapéutico o una indicación visual del dispositivo en el estado post-inyección.

65 Sin embargo, si el dispositivo portátil se retira de la piel del paciente antes de finalizar la dosis terapéuticamente

eficaz del agente terapéutico, el pie sensor de piel se puede extender al exterior de la carcasa y activar el activador de la retracción de retirada temprana del mecanismo de retracción. Una vez se activa el activador de la retracción de retirada temprana, el mecanismo de retracción despliega el botón de inyección hacia arriba en la carcasa lejos de la porción de contacto con el paciente de manera que el ensamblaje de jeringa o de cartucho entra en un estado post-inyección. En una realización a modo de ejemplo, el accionador de émbolo puede continuar moviéndose hacia adelante en la porción de cilindro hacia la aguja de jeringa cuando el dispositivo se retira del paciente antes de finalizar la administración de una dosis terapéuticamente eficaz del agente terapéutico.

En la etapa 516, tras la retracción, se acopla un bloqueo de la aguja con la aguja de inyección para prevenir el replegamiento de la aguja de inyección para proporcionar protección contra pinchazos. El bloqueo de la aguja puede ser un miembro que previene que la aguja de inyección salga de la carcasa una vez acoplada, y se puede localizar en la carcasa cerca de la aguja de inyección. El bloqueo a modo de ejemplo de las agujas puede incluir, pero no se limita a, una placa de plástico, una placa de metal, un clip, etc.

Las Figuras 6A-6C ilustran una realización a modo de ejemplo de un dispositivo automático de inyección portátil 600 adecuado para la inserción lineal de una aguja en la piel de un paciente. Por inserción lineal, el extremo de un ensamblaje de cartucho que lleva una aguja desciende linealmente dentro de una carcasa del dispositivo automático de inyección portátil de manera que la aguja se inserta en el paciente. Más específicamente, la Figura 6A ilustra el dispositivo portátil a modo de ejemplo en un estado pre-inyección, por ejemplo, como se envasa; la Figura 6B ilustra el dispositivo portátil a modo de ejemplo en un estado de inyección justo antes, mientras o justo después de que inyecte un agente terapéutico en un paciente; y la Figura 6C ilustra el dispositivo portátil a modo de ejemplo en un estado post-inyección después de que se haya completado la administración del agente terapéutico dentro del paciente o retirado del paciente antes de finalizar la administración del agente terapéutico.

El dispositivo automático de inyección portátil 600 incluye una carcasa 635 para alojar un ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610, que contiene una dosis de un agente terapéutico que se va a inyectar por vía subcutánea en un paciente. En una realización a modo de ejemplo, el exterior del ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610 se puede proporcionar con una o más rugosidades, y el interior de la carcasa 635 se puede proporcionar con una o más ranuras o canales que proporcionan una vía suave para las rugosidades del ensamblaje de cartucho 610 a medida que el ensamblaje de cartucho se mueve dentro de la carcasa 635. La una o más rugosidades sobre el exterior del ensamblaje de cartucho 610 pueden tomar la forma de líneas deseadas sobre el ensamblaje de cartucho 610. La una o más ranuras o canales sobre el interior de la carcasa 635 pueden tomar la forma de líneas hundidas en forma de U o de tipo abrevadero. La porción superior de las ranuras o canales puede estar abierta, de manera que las rugosidades se puedan deslizar dentro y fuera de la porción superior de las ranuras o canales. En la realización de inserción lineal ilustrada en las Figuras 6A-6C, las rugosidades y ranuras/canales pueden ser líneas rectas. En la realización de inserción giratoria ilustrada en las Figuras 7A-7C, las rugosidades y ranuras/canales pueden ser líneas que están curvadas alrededor del centro de rotación, es decir, el punto pivotante del ensamblaje de cartucho 610.

En otra realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, el exterior del ensamblaje de cartucho 610 puede no tener rugosidades, y el interior de la carcasa 635 puede no tener ninguna ranura o canal.

La carcasa 635 tiene preferentemente una configuración alargada, aunque un experto habitual en la técnica reconocerá que la carcasa 635 puede tener cualquier tamaño, forma y configuración adecuados para alojar una aguja hipodérmica que puede acoplarse a una porción de cilindro de un agente terapéutico que se va a inyectar. La carcasa 635 se puede formar de cualquier material adecuado que incluye, pero no se limita a, plástico y otros materiales conocidos. En otra realización, el cartucho de agente terapéutico 610 se puede formar de cualquier material compatible adecuado para esterilización que incluye, pero no se limita a, vidrio y otros materiales conocidos.

La carcasa 635 incluye una capa de adhesivo 640 dispuesta a lo largo de una porción de contacto con el paciente de la carcasa 635 que se coloca proximal a la piel del paciente o una prenda de ropa del paciente. En algunas realizaciones, la capa de adhesivo 640 está configurada para colocarse sobre la piel del paciente para unir la carcasa 635 al paciente para administrar un agente terapéutico. La capa de adhesivo 640 incluye una lengüeta no adhesiva 645 que no es adhesiva. El paciente puede coger la lengüeta no adhesiva 645 y tirar de ella para retirar la capa de adhesivo 640 y así el dispositivo automático de inyección portátil 600 de la piel o la ropa del paciente.

Antes de usar el dispositivo automático de inyección portátil 600, por ejemplo, en el estado pre-inyección, la capa de adhesivo 640 se cubre por una película protectora 650 que preserva la naturaleza adhesiva de la capa de adhesivo 640. La película protectora 650 puede incluir una lengüeta 655 que puede coger el paciente y tirar de ella para retirar la película protectora 650 de la capa de adhesivo 640. Esto expone la capa de adhesivo 640, permitiendo que el paciente una la carcasa 635 a su piel o prenda de ropa poniendo la cara con la capa de adhesivo 640 sobre la piel o la prenda de ropa.

En realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación, la película protectora 650 (en la Figura 6A)/750 (en la Figura 7A) puede incluir un miembro conector que está conectado al accionador de émbolo 630 (en la Figura 6A)/730 (en la Figura 7A). El miembro conector puede incluir una correa u otro mecanismo de conexión.

Cuando se retira la película protectora 650 (en la Figura 6A)/750 (en la Figura 7A), el miembro conector de la película protectora 650 (en la Figura 6A)/750 (en la Figura 7A) libera fricción estática entre el tapón 615 (en la Figura 6A)/715 (en la Figura 7A) y la pared interior del cilindro 605 (en la Figura 6A)/705 (en la Figura 7A), y activa el accionador de émbolo 630 (en la Figura 6A)/730 (en la Figura 7A).

El ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610 puede incluir una porción hueca de cilindro 605 para contener una dosis terapéuticamente eficaz del agente terapéutico que se va a inyectar. La porción de cilindro 605 ilustrativa tiene forma sustancialmente cilíndrica, aunque un experto habitual en la técnica reconocerá que la porción de cilindro 605 puede tener cualquier forma o configuración adecuada. Un tapón 615 sella la dosis de agente terapéutico dentro de la porción de cilindro 605.

El ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610 también puede incluir una aguja hipodérmica hueca 625 conectable a o conectada a, y en comunicación fluida con, la porción de cilindro 605, a través de la que se puede expulsar la dosis aplicando presión al tapón 615. La aguja 625 puede tener cualquier tamaño adecuado, forma y configuración adecuadas para la perforación de la piel del paciente para administrar el agente terapéutico por vía subcutánea, y no se limita a la realización ilustrativa. Las agujas adecuadas pueden tener una longitud configurada o seleccionada para proporcionar una profundidad de inyección adecuada para la terapia deseada. Las inyecciones subcutáneas normalmente penetran aproximadamente seis a diez milímetros en la piel. En una realización a modo de ejemplo, la aguja 625 puede tener una longitud de aproximadamente doce mm y se puede inyectar hasta una profundidad de aproximadamente siete mm en la piel. En otras realizaciones a modo de ejemplo, la aguja 625 puede tener longitudes adecuadas para terapias intradérmicas, otras subcutánea, o intramusculares. Las agujas adecuadas pueden tener un espesor de pared adecuado para proporcionar resistencia suficiente al mecanismo, un diámetro adecuado para permitir un caudal deseado de la sustancia inyectada, mientras se minimiza la sensación del paciente, y una geometría de la punta adecuada para la terapia deseada, mientras se minimiza la sensación del paciente. Las agujas adecuadas se pueden recubrir según se necesite para minimizar la sensación del paciente como se permita por la terapia. La aguja 625 se puede cubrir y mantener en una condición séptica por un ensamblaje de capuchón de aguja blando y rígido 620.

En la realización a modo de ejemplo de la presente divulgación ilustrada en las Figuras 6A-6C, la aguja 625 se proyecta sustancialmente un ángulo recto con respecto al eje longitudinal del dispositivo portátil 600. En esta realización a modo de ejemplo, la porción de cilindro 605 incluye un codo 607 que se extiende sustancialmente un ángulo recto con respecto al eje longitudinal del dispositivo 600. En esta realización, la aguja 625 está conectado al codo 607.

El dispositivo automático de inyección portátil 600 puede incluir un accionador de émbolo 630 para accionar selectivamente el tapón 615 hacia adelante hacia el extremo distal del ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610 para inyectar la dosis terapéuticamente eficaz contenida en la porción de cilindro 605 dentro del paciente. El accionador de émbolo 630 puede emplear un mecanismo de almacenamiento de energía y de liberación controlada de energía para accionar el tapón 615. En una realización a modo de ejemplo, el accionador de émbolo 630 puede incluir un mecanismo de desviación, por ejemplo, un resorte, que se retrae antes de la inyección y que se suelta durante la inyección para accionar el tapón 615 hacia adelante en la porción de cilindro 605. En otra realización a modo de ejemplo, el accionador de émbolo 630 puede incluir un generador de gas químico, por ejemplo, una espuma de expansión, que está en una fase no expandida antes de la inyección y que se expande durante la inyección para accionar el tapón 615 hacia adelante en la porción de cilindro 605 hacia el extremo distal del ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610. En otras realizaciones a modo de ejemplo, el accionador de émbolo 630 puede emplear gases comprimidos, presión osmótica, expansión de hidrogel, etc. Se puede usar un mecanismo de amortiguación para absorber energía, por ejemplo, una liberación inicial de energía, y para proporcionar una liberación controlada de energía durante la liberación de energía por el accionador de émbolo 630 (en la Figura 6A)/730 (en la Figura 7A). Se puede usar un limitador de flujo colocado en una vía de fluido entre la aguja y el tapón 615 (en la Figura 6A)/715 (en la Figura 7A) para regular adicionalmente la velocidad de administración del agente terapéutico, por ejemplo, donde el accionador de émbolo 630 (en la Figura 6A)/730 (en la Figura 7A) suministra una fuerza de resorte sin restricciones.

En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, el accionador de émbolo 630 se puede avanzar hacia adelante dentro de la porción de cilindro 605 en un movimiento lineal constante. Se puede usar cualquier número de mecanismos, internos o externos al dispositivo automático de inyección portátil 600, para proporcionar un movimiento lineal constante que incluye, pero no se limita a, un motor a pasos conectado a un sistema de accionamiento de engranajes. Otros mecanismos a modo de ejemplo para proporcionar un movimiento lineal sustancialmente constante en un modo controlado se describen con referencia a las Figuras 24-45.

El tapón 615 (en la Figura 6A)/715 (en la Figura 7A) y/o el accionador de émbolo 630 (en la Figura 6A)/730 (en la Figura 7A) pueden incluir un miembro conector conectado al activador de la retracción. El miembro conector puede incluir una correa u otro mecanismo de conexión. El miembro conector puede ser de una longitud adecuada de forma que, cuando el tapón 615 (en la Figura 6A)/715 (en la Figura 7A) se haya movido hasta el final del ensamblaje de cartucho 610 (en la Figura 6A)/710 (en la Figura 7A) (administrando una dosis completa), el miembro conector active un pestillo que a su vez activa el activador de la retracción.

Con referencia ahora a la Figura 6C, en una realización a modo de ejemplo, la carcasa 635 incluye un pie sensor de piel 660, que es una estructura alojada debajo o en la porción de la carcasa 635 proximal al sitio de inyección. Antes de la inyección del agente terapéutico y durante la inyección, el pie sensor de piel 660 es retenido dentro de o forma una porción de la parte inferior de la carcasa 635. Cuando el dispositivo automático de inyección portátil 600 se une al sitio de inyección y se activa, el pie sensor de piel 660 puede estar libre para moverse, pero puede estar restringido por el sitio de inyección. Cuando el dispositivo automático de inyección portátil 600 se retira del sitio de inyección, independientemente de si se completó la administración de fármaco, el pie sensor de piel 660 ya no está restringido, y se extiende y proyecta fuera de la periferia de la carcasa 635. Esto, a su vez, activa el activador de la retracción de retirada.

La Figura 6A ilustra el dispositivo automático de inyección portátil 600 en un estado pre-inyección, por ejemplo, como se envasa y listo para su uso o como listo para envasar. El dispositivo 600 puede incluir un ensamblaje de jeringa o de cartucho precargable y/o precargado. En una realización a modo de ejemplo, en un estado pre-inyección, el ensamblaje de jeringa o de cartucho puede estar en una posición retraída listo para su uso. En el estado pre-inyección, el ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610 se dispone parcialmente dentro de la carcasa 635 en una localización distal elevada del sitio de inyección, y la aguja 625 se retrae dentro de la carcasa 635. Indicaciones visuales al paciente de que el dispositivo automático de inyección portátil 600 no está en operación pueden incluir una porción del ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610 que se proyecta fuera de la carcasa 635 en el estado pre-inyección. La porción de cilindro 605 contiene una dosis de un agente terapéutico que está contenido por el espacio interior definido entre la pared o paredes de la porción de cilindro 605 y el tapón 615. En una realización, el accionador de émbolo 630 almacena energía.

La Figura 6B ilustra el dispositivo automático de inyección portátil 600 en un estado de inyección listo para inyectar, inyectando o justo después de inyectar una dosis terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico, en el que el ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610 está en una posición pulsada. En la posición pulsada, el ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610 se dispone dentro de la carcasa 635 en una localización pulsada proximal al sitio de inyección, y la aguja 625 se proyecta fuera de la carcasa 635 a través de una abertura en la carcasa 635 de manera que pueda penetrar la piel en el sitio de inyección. En el estado de inyección, el ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610 no se proyecta fuera de la carcasa 635 para proporcionar una indicación visual al paciente de que el dispositivo automático de inyección portátil 600 está en operación. El accionador de émbolo 630 libera su energía almacenada para accionar el tapón 615. Este movimiento cooperativo del accionador de émbolo 630 y el tapón 615 expulsa el agente terapéutico en la porción de cilindro 605 fuera a través de la aguja 625.

La Figura 6C ilustra el dispositivo automático de inyección portátil 600 en un estado post-inyección, por ejemplo, después de inyectar una dosis terapéuticamente eficaz del agente terapéutico o retirada del dispositivo automático de inyección portátil 600 del paciente antes de la administración de una dosis terapéuticamente eficaz del agente terapéutico, en el que el ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610 está en una posición retraída. En la posición retraída, el ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610 se dispone dentro de la carcasa 635 en una localización elevada distal del sitio de inyección, y la aguja 625 se retrae dentro de la carcasa 635. Una porción del ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610 se proyecta fuera de la carcasa 635 para proporcionar una indicación visual al paciente de que el ensamblaje de dispositivo automático de inyección portátil 600 no está en operación (es decir, en un estado post-inyección). La porción de cilindro 605 puede estar vacía del agente terapéutico, y el accionador de émbolo 630 puede ya no almacenar energía.

La carcasa 635 incluye un mecanismo de retracción que sube automáticamente el ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610 desde el estado de inyección (posición pulsada mostrada en la Figura 6B) hasta el estado post-inyección (posición retraída mostrada en la Figura 6C). En una realización a modo de ejemplo, el mecanismo de retracción puede incluir un mecanismo de desviación, por ejemplo, un resorte, que desvía el ensamblaje de cartucho lejos del sitio de inyección cuando se activa el mecanismo de retracción.

El mecanismo de retracción incluye un activador de la retracción de fin de dosis que, cuando se activa, activa el mecanismo de retracción. Se activa el activador de la retracción de fin de dosis cuando se administra la dosis terapéuticamente eficaz de agente terapéutico en el dispositivo automático de inyección portátil. En una realización a modo de ejemplo, el activador de la retracción de fin de dosis puede incluir un pestillo, por ejemplo, un gancho flexible de plástico, que se suelta tras completarse la administración de fármaco. El mecanismo de retracción también incluye un activador de la retracción de retirada temprana que, cuando se activa, activa el mecanismo de retracción. El activador de la retracción de retirada temprana se activa cuando el dispositivo automático de inyección portátil se retira del sitio de inyección antes de que se administre completamente la dosis terapéuticamente eficaz de agente terapéutico. En una realización a modo de ejemplo, el activador de la retracción de retirada temprana puede incluir un pestillo, por ejemplo, un gancho flexible de plástico, que se suelta tras la retirada del dispositivo automático de inyección portátil 600 del sitio de inyección. El mecanismo de retracción es sensible al activador de la retracción de fin de dosis y sensible al activador de la retracción de retirada temprana para retraer automáticamente el ensamblaje de cartucho del sitio de inyección.

Las Figuras 7A-7C ilustran una realización a modo de ejemplo de un dispositivo automático de inyección portátil 700

adecuado para la inserción giratoria de la aguja en la piel de un paciente. En la inserción giratoria, el extremo de un ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 710 que lleva la aguja 725 desciende en un modo giratorio alrededor de un punto pivotante para insertar la aguja 725 en la piel del paciente. Más específicamente, la Figura 7A ilustra el dispositivo portátil a modo de ejemplo en un estado pre-inyección, por ejemplo, como se envasa con una aguja hipodérmica estéril previamente cargada y curvada y porción de cilindro que contiene un agente terapéutico; la Figura 7B ilustra el dispositivo portátil a modo de ejemplo mientras está en un estado de inyección justo antes, mientras o justo después de inyectar un agente terapéutico en un paciente; y la Figura 7C ilustra el dispositivo portátil a modo de ejemplo en un estado post-inyección después de la administración del agente terapéutico dentro del paciente o retirada del dispositivo portátil del paciente antes de finalizar la administración del agente terapéutico al paciente.

El ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 710 es giratoriamente móvil dentro de la carcasa 735 alrededor de un punto pivotante 765 en la carcasa. En una realización a modo de ejemplo, el exterior del ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 710 se puede proporcionar con una o más rugosidades, y el interior de la carcasa 735 se puede proporcionar con una o más ranuras o canales que proporcionan una vía para las rugosidades del cartucho 710 a medida que el cartucho se mueve dentro de la carcasa 735 entre los diversos estados. En otra realización a modo de ejemplo, el exterior del ensamblaje de cartucho 710 está libre de rugosidades, y el interior de la carcasa 735 está libre de ranuras o canales.

Cuando el ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 710 se presiona en la carcasa 735, el ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 710 se mueve giratoriamente hacia abajo alrededor del punto pivotante 765 de forma que la aguja 725 se expone y penetra la piel del paciente. En esta realización a modo de ejemplo, la aguja 725 penetra la piel del paciente con un desplazamiento de ángulo de 90°. Similarmente, cuando se retrae el ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 710, el ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 710 se mueve giratoriamente hacia arriba alrededor del punto pivotante 765 de forma que la aguja 725 se retrae dentro de la carcasa 735. El mecanismo para implementar este movimiento rotacional del ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 710 puede ser más simple y más robusto que el mecanismo requerido para la inserción lineal de las Figuras 6A-6C.

La aguja 725 está curvada, con un radio definido por el punto pivotante 765 y la distancia de la aguja 715 hasta el punto pivotante 765 a lo largo del eje longitudinal de la carcasa 735. La curvatura de la aguja 725 aumenta la comodidad del paciente durante la inserción de la aguja. La aguja 725 puede estar preferencialmente orientada con la punta afilada de la aguja más próxima al punto pivotante 765.

Las características en las Figuras 7A-7C similares a las ilustradas en las Figuras 6A-6C se describen anteriormente a propósito de las Figuras 6A-6C.

En realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación, el ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610 y 720 de las Figuras 6A-6C y 7A-7C, respectivamente, puede ser capaz de ser precargado y/o se puede precargar con cualquier volumen de un agente terapéutico, por ejemplo, un anticuerpo terapéutico, deseado para inyecciones intradérmicas, subcutáneas o intramusculares. En una realización a modo de ejemplo, el ensamblaje de cartucho 610 y 720 puede ser capaz de ser precargado y/o se puede precargar con un volumen de aproximadamente 0,8-0,85 mililitros, aunque los ensamblajes de cartucho a modo de ejemplo no se limitan a estos volúmenes a modo de ejemplo. En otra realización a modo de ejemplo, el ensamblaje de cartucho 610 y 720 puede ser capaz de ser precargado y/o se puede precargar con un volumen de aproximadamente 1 mililitro o más.

En realizaciones a modo de ejemplo, el dispositivo automático de inyección portátil 600 (en la Figura 6A)/700 (en la Figura 7A) se puede usar para inyectar la cantidad terapéuticamente eficaz de agente terapéutico durante un periodo de tiempo que varía desde aproximadamente diez segundos hasta aproximadamente doce horas. En una realización a modo de ejemplo, el agente terapéutico se puede administrar a una velocidad fija durante un tiempo de administración de entre aproximadamente cinco minutos y aproximadamente treinta minutos. El dispositivo automático de inyección portátil 600 (en la Figura 6A)/ 700 (en la Figura 7A) se puede usar para inyectar un volumen de agente terapéutico en un único bolo lento.

La velocidad de administración del agente terapéutico puede ser dependiente de la temperatura ambiente. A temperatura ambiente, es decir, aproximadamente 72 °F (22,2 °C), la exactitud del tiempo de administración puede variar entre aproximadamente el tres por ciento y aproximadamente el diez por ciento.

La Figura 8 es un diagrama de flujo de un método 800 a modo de ejemplo de ensamblaje de un dispositivo automático de inyección portátil 600 o 700 a modo de ejemplo. En la etapa 805, se esterilizan la porción de cilindro 605/705, la aguja 625/725 y el capuchón de aguja 620/720. En la etapa 810, se carga la porción de cilindro 605/705 con una dosis del agente terapéutico que se va a administrar al paciente. En la etapa 815, se coloca un tapón estéril 615/715 en la porción de cilindro 605/705 para sellar el agente terapéutico dentro de la porción de cilindro 605/705. La contención del agente terapéutico dentro del dispositivo automático de inyección portátil 600 o 700 por la porción de cilindro estéril 605/705, el tapón estéril 615/715 y la cubierta de la aguja 620/720 mantiene la esterilidad del agente terapéutico y la aguja 625/725. Como tal, los restantes componentes del dispositivo automático de inyección

portátil se pueden ensamblar en un entorno no estéril después de que la porción de cilindro 605/705 se cargue previamente con un agente terapéutico. Por ejemplo, en la etapa 820, un accionador de émbolo no estéril 630/730 se inserta detrás del tapón 615/715 en el ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610/710.

5 En la etapa 825, el ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610/710 se inserta en una carcasa no estéril 635/735. La carcasa 635/735 se puede ensamblar previamente con otros componentes no estériles, por ejemplo, la capa de adhesivo 640/740, la película protectora 650/750, el pie sensor de piel 660/760. En realizaciones a modo de ejemplo, la porción de cilindro 605/705, la aguja 625/725, el capuchón de aguja 620/720 y el tapón 615/715 del ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610/710 proporcionan la barrera a la esterilidad para el agente terapéutico y las superficies subcutáneas de contacto. Así, una vez se carga la porción de cilindro 605/705 con el agente terapéutico, el émbolo 615/715 se inserta en la porción de cilindro 605/705 y la cubierta de la aguja 620/720 está en su sitio: el ensamblaje de las restantes porciones del ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610/710 y el ensamblaje de la carcasa 635/735 no requieren condiciones asépticas. No se necesitan realizar etapas de transferencia de agente terapéutico por el usuario. Las Figuras 6A y 7A ilustran realizaciones a modo de ejemplo del dispositivo automático de inyección ensamblado portátil 600/700 en un estado pre-inyección.

En la etapa 830, el dispositivo automático de inyección portátil ensamblado 600/700 se puede colocar en un envoltorio total, si fuera necesario, y entonces se envase comercialmente para venta.

20 La Figura 9 es un diagrama de flujo de un método 900 a modo de ejemplo de uso de un dispositivo automático de inyección portátil 600 o 700 a modo de ejemplo. El dispositivo automático de inyección portátil 600/700 envasado y precargado con un agente terapéutico se almacena generalmente en almacenamiento refrigerado antes de uso. En la etapa 905, el dispositivo automático de inyección envasado portátil 600/700 se saca del almacenamiento. En la etapa 910, el dispositivo automático de inyección portátil 600/700 se saca de su envase y cualquier envoltorio total y se calienta hasta temperatura ambiente, por ejemplo, dejando el dispositivo portátil fuera del envase a temperatura ambiente o calentando el dispositivo portátil. En la etapa 915, el paciente confirma que el ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610/710 incluye un volumen del agente terapéutico en el dispositivo portátil 600/700 a través de una ventana de inspección del agente terapéutico dispuesta en la carcasa del dispositivo portátil, y también puede confirmar la claridad del agente terapéutico, si fuera necesario. En la etapa 920, se selecciona y prepara el sitio de inyección sobre la piel del paciente para la administración del agente terapéutico. En la etapa 925, el paciente usa el dispositivo automático de inyección portátil 600/700 para inyectar el agente terapéutico en el sitio de inyección. Las etapas generalmente implicadas dentro de la etapa 920 se describen a continuación a propósito de la Figura 10. En la etapa 930, después de retirar el dispositivo automático de inyección portátil 600/700 del paciente, el dispositivo automático de inyección portátil 600/700 retirado se desecha de una manera apropiada.

35 La Figura 10 es un diagrama de flujo de un método 1000 a modo de ejemplo de uso de un dispositivo automático de inyección portátil 600 o 700 a modo de ejemplo para inyectar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico en un paciente. El método 1000 a modo de ejemplo es un resumen detallado de la etapa 920 en la Figura 9. En la etapa 1005, el paciente retira la película protectora 650/750 que cubre y protege la capa de adhesivo 640/740 del dispositivo automático de inyección portátil 600/700. En algunas realizaciones a modo de ejemplo, la retirada de la película protectora 650/750 también retira el capuchón de aguja 620/720 y expone la aguja 625/725 para inyección. En algunas realizaciones a modo de ejemplo, la retirada de la película protectora 650/750 también rompe la fricción estática entre el tapón 615/715 y la pared interior del cilindro 605/705 y activa el accionador de émbolo 630/730. En realizaciones a modo de ejemplo, la película protectora 650/750 puede incluir un miembro conector que está conectado al accionador de émbolo 630/730. El miembro conector puede incluir una correa u otro mecanismo de conexión. Cuando se retira la película protectora 650/750, el miembro conector de la película protectora 650/750 libera fricción estática entre el tapón 615/715 y la pared interior del cilindro 605/705, y activa el accionador de émbolo 630/730.

50 En la etapa 1010, el paciente aplica la porción de contacto con el paciente del dispositivo automático de inyección portátil 600/700 con la capa de adhesivo 640/740 al sitio de inyección (o una prenda de ropa alrededor del sitio de inyección) de manera que el dispositivo portátil se retenga de forma fiable sobre el sitio de inyección durante la inyección de la dosis terapéuticamente eficaz de agente terapéutico.

55 En la etapa 1015, una vez se une el dispositivo automático de inyección portátil 600/700 al sitio de inyección, el ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610/710 baja desde una posición lista en el estado pre-inyección hasta una posición pulsada en el estado de inyección dentro de la carcasa 635/735. En la posición lista, el extremo del ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610/710 que lleva la aguja 625/725 se retrae dentro de la carcasa 635/735 y no se expone fuera de la carcasa. Cuando se pulsa, el extremo del ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610/710 que lleva la aguja 625/725 se mueve hacia abajo ya sea linealmente o giratoriamente dentro de la carcasa 635/735 de manera que la aguja 625/725 sale de una abertura en la carcasa 635/735 y se expone. Esto permite que la aguja 625/725 penetre la piel del paciente hasta una profundidad apropiada para inyección del agente terapéutico. El movimiento descendente del ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610/710 en la carcasa 635/735 puede ser lineal (es decir, un movimiento descendente vertical) o giratorio (es decir, en un movimiento circular alrededor de un punto pivotante). Las Figuras 6B y 7B ilustran realizaciones a modo de ejemplo del dispositivo automático de inyección portátil 600 y 700 en un estado de inyección con el cartucho de agente

terapéutico 610/710 pulsado en la carcasa 635/735 después de realizar la etapa 1015.

En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, el ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610/710 se pulsa en la carcasa 635/735 por el paciente empujando manualmente el ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610/710. En otra realización a modo de ejemplo, el paciente puede activar un activador de la inyección, por ejemplo, un botón activador de la inserción situado en una localización convenientemente accesible tal como la parte superior de la carcasa 635/735, que provoca que un accionador de la inserción pulse automáticamente el ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610/710 en la carcasa 635/735 y a su vez, provoque que la aguja 625/725 perfora la piel del paciente. En una realización a modo de ejemplo, el presionar el boto activador de la inserción puede liberar un pestillo en el activador de la inserción que permite que un resorte desvíe el ensamblaje de cartucho 610/710 hacia abajo en la carcasa 635/735. El mismo movimiento del ensamblaje de cartucho 610/710 puede provocar que la aguja 625/725 se inserte en el sitio de inyección hasta una profundidad apropiada.

En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, el pulsar el ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610/710 activa el accionador de émbolo 630/730 para empezar el movimiento del tapón 615/715 para inyectar conjuntamente la dosis terapéuticamente eficaz dentro del paciente. La depresión del ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610/710 provoca que el accionador de émbolo 630/730 rompa la fricción estática entre el tapón 615/715 y el interior de la pared o paredes de la porción de cilindro 605/705 y provoque que el tapón 615/715 se mueva hacia adelante hacia la aguja 625/725 en el ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610/710 para administrar el agente terapéutico mediante la aguja 625/725. El accionador de émbolo 630/730 puede vencer la fricción estática del tapón en una etapa y activar el tapón en una etapa posterior, o el accionador de émbolo 630/730 puede vencer la fricción estática del tapón y activar el tapón simultáneamente. En otra realización a modo de ejemplo, el accionador de émbolo 630/730 se activa no pulsando el cartucho de agente terapéutico, sino por el usuario que activa un activador de la inyección, por ejemplo, en forma de un botón activador de la inyección.

La velocidad de administración del agente terapéutico puede depender de las características del accionador de émbolo 630/730. El accionador de émbolo 630/730 puede tomar la forma de varias realizaciones a modo de ejemplo. En algunas realizaciones a modo de ejemplo, el accionador de émbolo 630/730 puede emplear medios de almacenamiento y liberación de energía, por ejemplo, mecanismos de desviación (tales como resortes), gases comprimidos, generadores de gases químicos (tales como espumas expansoras), presión osmótica, expansión de hidrogel, etc. Se puede usar un mecanismo de amortiguación para absorber energía, por ejemplo, una liberación inicial de energía, y para proporcionar una liberación más controlada de energía durante la liberación de energía por el accionador de émbolo 630/730. Se puede usar un limitador de flujo colocado en una vía de fluido entre la aguja y el tapón 615/715 para regular adicionalmente la velocidad de administración del agente terapéutico, por ejemplo, donde el accionador de émbolo 630/730 suministra una fuerza de resorte sin restricciones. Así, se puede seleccionar un accionador de émbolo 630/730 apropiado y un limitador de flujo apropiado para administrar la dosis a una velocidad controlada, por ejemplo, en un único bolo lento libre de o sustancialmente libre de cualquier sensación de quemazón al paciente.

En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, el pulsar el ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610/710 también daña el mecanismo de retracción que, cuando se activa, retrae el ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610/710 en la carcasa 635/735.

En la etapa 1020, el ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610/710 se retrae desde la posición pulsada hasta una posición retraída en un estado post-inyección de manera que sobresalga fuera de la carcasa 635/735 y la aguja 625/725 se retrae dentro de la carcasa 635/735 o se protege por el pie sensor de piel 660/760 o ambos. Las Figuras 6C y 7C ilustran realizaciones a modo de ejemplo del dispositivo automático de inyección 600 y 700, respectivamente, en una posición retraída después de la etapa 1020. La etapa 1020 se realiza ya sea cuando la dosis terapéuticamente eficaz del agente terapéutico se administra o cuando el dispositivo automático de inyección portátil 600/700 se retira del sitio de inyección antes de que se administre completamente la dosis terapéuticamente eficaz.

Tras la administración de la dosis terapéuticamente eficaz, el tapón 615/715 y/o el accionador de émbolo 630/730 activan el activador de la retracción de fin de dosis del mecanismo de retracción. El tapón 615/715 y/o el accionador de émbolo 630/730 pueden incluir un miembro conector conectado al activador de la retracción. El miembro conector puede incluir una correa u otro mecanismo de conexión. El miembro conector puede ser de una longitud adecuada de forma que, cuando el tapón 615/715 se haya movido hasta el final del ensamblaje de cartucho 610/710 (administrando una dosis completa), el miembro conector active un pestillo que a su vez activa el activador de la retracción.

Una vez se activa el activador de la retracción de fin de dosis, el mecanismo de retracción despliega el ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610/710 hacia arriba dentro de la carcasa 635/735 y lejos de la porción de contacto con el paciente de manera que el ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610/710 entre en un estado post-inyección. En una realización a modo de ejemplo, el movimiento del ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610/710 del estado de inyección al estado post-inyección crea un sonido audible, por ejemplo, un "clic",

que proporciona una indicación auditiva del fin de administración del agente terapéutico. Una vez retraído, el ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610/710 sobresale fuera de la carcasa 635/735 (como se muestra en las Figuras 6C y 7C), que proporciona una indicación visual del estado del dispositivo automático de inyección portátil 600/700, por ejemplo, fin de la administración del agente terapéutico o una indicación visual del dispositivo en el estado post-inyección.

Sin embargo, si el dispositivo portátil 600/700 se retira de la piel del paciente antes de finalizar la dosis terapéuticamente eficaz del agente terapéutico, el pie sensor de piel 660/760 se extiende fuera de la carcasa 635/735 y activa el activador de la retracción de retirada temprana del mecanismo de retracción. Una vez se activa el activador de la retracción de retirada temprana, el mecanismo de retracción despliega el ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610/710 hacia arriba en la carcasa 635/735 lejos de la porción de contacto con el paciente de manera que el ensamblaje de cartucho de agente terapéutico 610/710 vuelve a una posición retraída. En una realización a modo de ejemplo, el accionador de émbolo 630/730 puede continuar moviéndose hacia adelante en el cartucho de agente terapéutico 610/720 hacia la aguja 625/725 cuando el dispositivo portátil 600/700 se retira del paciente antes de finalizar la administración de una dosis terapéuticamente eficaz del agente terapéutico.

En la etapa 1025, tras la retracción, se acopla un bloqueo automático de la aguja con la aguja de inyección 625/725 para prevenir el replegamiento de la aguja 625/725 para proporcionar protección contra pinchazos. El bloqueo de la aguja puede ser un miembro que previene que la aguja 625/725 salga de la carcasa 635/735 una vez se ha acoplado, y se puede localizar en la carcasa 635/735 cerca de la aguja 625/725. El bloqueo a modo de ejemplo de las agujas puede incluir, pero no se limita a, una placa de plástico, una placa de metal, un clip, etc.

III. Sistemas de aguja a modo de ejemplo

Las realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación proporcionan diferentes ensamblajes de aguja a modo de ejemplo para inyectar una dosis de un agente terapéutico en la piel de un paciente. En algunas realizaciones a modo de ejemplo, una aguja de inyección, acoplada a una porción de cilindro de un dispositivo automático de inyección a modo de ejemplo que contiene la dosis, se puede insertar en la piel del paciente para inyectar la dosis dentro de la piel del paciente. En otras realizaciones a modo de ejemplo, se puede acoplar una aguja de jeringa a una porción de cilindro que contiene la dosis para conducir la dosis fuera de la porción de cilindro, y una aguja de inyección acoplada a la aguja de jeringa se puede insertar en la piel del paciente para inyectar la dosis dentro de la piel del paciente.

En algunas realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación, como se ilustra en las Figuras 11 y 12, una jeringa puede incluir una porción de cilindro y una aguja de inyección acoplada a un extremo distal de la porción de cilindro. La aguja de inyección se puede insertar en la piel del paciente para administrar un agente terapéutico contenido en la porción de cilindro de la jeringa. La aguja de inyección se puede alinear a cualquier ángulo adecuado con respecto al eje longitudinal de la porción de cilindro que varía desde aproximadamente 0 grados hasta aproximadamente 180 grados.

La Figura 11 ilustra una jeringa 1100 a modo de ejemplo adecuada para su uso en un dispositivo automático de inyección a modo de ejemplo de la presente divulgación. La jeringa 1100 incluye una porción de cilindro 1102 configurada para contener una dosis de un agente terapéutico y que se extiende entre un extremo proximal y un extremo distal a lo largo de un eje L longitudinal. Un extremo distal de la porción de cilindro 1102 se acopla a una aguja de inyección 1104 que se extiende a lo largo del eje L longitudinal.

La Figura 12 ilustra una jeringa 1200 a modo de ejemplo adecuada para su uso en un dispositivo automático de inyección a modo de ejemplo de la presente divulgación. La jeringa 1200 incluye una porción de cilindro 1202 configurada para contener una dosis de un agente terapéutico y que se extiende entre un extremo proximal y un extremo distal a lo largo de un eje L longitudinal. Un extremo distal de la porción de cilindro 1202 puede incluir una porción de codo 1204 que se extiende sustancialmente 90 grados del eje L longitudinal. Un extremo distal de la porción de codo 1204 se acopla a una aguja de inyección 1206 que se extiende sustancialmente 90 grados del eje L longitudinal. Un experto habitual en la técnica reconocerá que los dispositivos automáticos de inyección a modo de ejemplo pueden incluir agujas de inyección que se extienden a lo largo del eje L longitudinal de la jeringa o que se extienden cualquier ángulo adecuado con respecto al eje L longitudinal de la jeringa. Los ángulos a modo de ejemplo pueden incluir, pero no se limitan a, aproximadamente 70 grados a aproximadamente 110 grados.

En algunas realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación, como se ilustra en las Figuras 13 y 14, una jeringa puede incluir una porción de cilindro y una aguja de inyección acoplada a un extremo distal de la porción de cilindro. La aguja de inyección se puede insertar en la piel de un paciente para administrar un agente terapéutico contenido en la porción de cilindro de la jeringa. La aguja de inyección se puede alinear cualquier ángulo adecuado con respecto al eje longitudinal de la porción de cilindro que varía desde aproximadamente 0 grados hasta aproximadamente 180 grados.

En algunas realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación, como se ilustra en las Figuras 13 y 14, una jeringa puede incluir una porción de cilindro y una aguja de inyección acoplada directa o indirectamente a un

extremo distal de la porción de cilindro. La aguja de jeringa puede transportar un agente terapéutico contenido en la porción de cilindro de la jeringa hasta la aguja de inyección, y la aguja de inyección puede administrar el agente terapéutico en la piel de un paciente. Se puede proporcionar un acoplamiento entre la aguja de jeringa y la aguja de inyección por uno o más componentes intermedios. Un componente de acoplamiento a modo de ejemplo puede incluir, por ejemplo, un adaptador, proporcionado entre el extremo distal de la porción de cilindro y la aguja de inyección.

La Figura 13 ilustra una jeringa 1300 a modo de ejemplo adecuada para su uso en un dispositivo automático de inyección a modo de ejemplo de la presente divulgación. La jeringa 1300 incluye una porción de cilindro 1302 configurada para extenderse desde un extremo proximal hasta un extremo distal a lo largo de un eje L longitudinal y configurada para contener una dosis de un agente terapéutico. Un extremo distal de la porción de cilindro 1302 se acopla a una jeringa de aguja hueca 1304. La aguja de jeringa 1304 se acopla, a su vez, a una aguja de inyección hipodérmica 1306 a través de un adaptador intermedio 1308 a modo de ejemplo. Más específicamente, una porción proximal del adaptador 1308 se acopla a la aguja de jeringa 1304 y una porción distal del adaptador 1308 se acopla a la aguja de inyección 1306. El adaptador 1308 puede establecer un alineamiento de sustancialmente 90 grados entre el eje L longitudinal de la porción de cilindro 1302 y la aguja de inyección hipodérmica 1306.

El adaptador 1308 a modo de ejemplo es un componente que incluye una primera porción 1310 que se extiende desde la porción de cilindro 1302 sustancialmente paralela al eje L longitudinal, y una segunda porción 1312 que se extiende desde la primera porción 1310 sustancialmente perpendicular al eje L longitudinal. Más específicamente, un extremo proximal de la primera porción 1310 se acopla a un extremo distal de la porción de cilindro 1302. En una realización a modo de ejemplo, el extremo proximal de la primera porción 1310 puede envolver el extremo distal de la porción de cilindro 1302. Un extremo distal de la primera porción 1310 se acopla a un extremo proximal de la segunda porción 1312. Un extremo distal de la segunda porción 1312 se acopla a un extremo proximal de la aguja de inyección 1306. En una realización a modo de ejemplo, la primera porción 1310 y la segunda porción 1312 del adaptador 1308 se pueden formar íntegramente.

Los adaptadores a modo de ejemplo se pueden formar de un material rígido que incluye, pero no se limita a, materiales de plástico, acero, y similares. Los adaptadores a modo de ejemplo se pueden formar alternativamente de un material flexible que incluye, pero no se limita a, goma y similares.

La configuración del adaptador 1308 acoplado a la aguja de inyección 1306 permite que la aguja de inyección 1306 se extienda aproximadamente 90 grados con respecto al eje L longitudinal de la jeringa. Esta configuración simplifica la fabricación del dispositivo automático de inyección portátil ya que elimina la necesidad de una aguja de inyección doblada. La aguja de inyección 1306 a modo de ejemplo mantiene un bajo perfil contra el paciente, mientras que permite la apropiada inserción dentro de la piel del paciente durante una inyección en un estado de inyección. Un experto habitual en la técnica reconocerá que las agujas de inyección a modo de ejemplo pueden ser dobladas desde el eje longitudinal de la jeringa hasta cualquier ángulo adecuado no limitado a aproximadamente 90 grados, por ejemplo, aproximadamente 70 grados a aproximadamente 110 grados.

En algunas realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación, se pueden disponer uno o más conductos de fluido entre la aguja de jeringa y la aguja de inyección para permitir un flujo del agente terapéutico de la porción de cilindro a la aguja de inyección a través de la aguja de jeringa. Se puede usar cualquier conducto de fluido o mecanismo de transferencia de fluidos adecuado para establecer el uno o más conductos de fluido entre la aguja de jeringa y la aguja de inyección. En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, un tabique perforable en su intacto estado puede separar la aguja de jeringa de la comunicación fluida de la aguja de inyección. Cuando la aguja de jeringa perfora el tabique durante una inyección en un estado de inyección, se puede establecer comunicación fluida entre la aguja de jeringa y la aguja de inyección a través del conducto de fluido.

La Figura 14 ilustra una porción de un dispositivo automático de inyección a modo de ejemplo de la presente divulgación en el que un conducto de fluido acopla una aguja de jeringa y una aguja de inyección. El dispositivo incluye un ensamblaje de jeringa o de cartucho que tiene una porción de cilindro 1400 que contiene una dosis de un agente terapéutico. Un extremo distal de la porción de cilindro 1400 se acopla a una aguja de jeringa 1402. Se proporciona un mecanismo de transferencia 1404 en contacto con o en la proximidad de la aguja de jeringa 1402, y también en contacto con o en la proximidad de una aguja de inyección (no representada). El mecanismo de transferencia 1404 incluye un conducto de fluido o pasadizo 1406 que establece comunicación fluida entre la aguja de jeringa 1402 y la aguja de inyección.

En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, el mecanismo de transferencia 1404 incluye un tabique perforable 1408 que separa la aguja de jeringa 1402 del conducto de fluido 1406 en el mecanismo de transferencia 1404 antes de una inyección en un estado pre-inyección. En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, durante una inyección en un estado de inyección, la jeringa o cartucho se pueden mover hacia el mecanismo de transferencia 1404 de manera que la aguja de jeringa 1402 perfora el tabique 1408 para crear una trayectoria de comunicación fluida entre la porción de cilindro 1400, el conducto de fluido 1406 del mecanismo de transferencia 1404 y la aguja de inyección. El agente terapéutico puede así salir de la porción de cilindro 1400 a través de la aguja de jeringa 1402 en el conducto de fluido 1406. El agente terapéutico se puede transmitir entonces

a través del conducto de fluido 1406 en la aguja de inyección para la administración del agente terapéutico a un paciente.

La Figura 15 ilustra un mecanismo de transferencia 1500 a modo de ejemplo para proporcionar un conducto de fluido 1502 entre una aguja de jeringa (no representada) y una aguja de inyección (no representada). El conducto de fluido 1502 puede incluir un canal que se extiende centralmente 1504 a través del que circula el agente terapéutico desde la aguja de jeringa hasta la aguja de inyección, y porciones de pared elevada 1506 que se extienden a lo largo de los bordes del canal 1504 para restringir el flujo al canal 1504. El conducto de fluido 1502 puede tomar cualquier forma y dimensión adecuadas. En la realización ilustrativa, el conducto de fluido 1502 tiene una primera porción sustancialmente recta 1508 alineada aproximadamente 90 grados desde una segunda porción sustancialmente recta 1510.

El conducto de fluido 1502 puede incluir una entrada de fluido 1512 para la entrada del agente terapéutico de la aguja de jeringa, y una salida de fluido 1514 para la salida del agente terapéutico en la aguja de inyección. La entrada de fluido 1512 puede acoplarse directa o indirectamente al extremo proximal de una aguja de jeringa. En una realización a modo de ejemplo, se puede proporcionar un tabique perforable (no representado) en la entrada de fluido 1512 para prevenir el flujo de fluidos de la aguja de jeringa cuando el tabique esté intacto, y para permitir el flujo de fluidos de la aguja de jeringa cuando el tabique se perfora por la aguja de jeringa. La salida de fluido 1514 puede acoplarse directa o indirectamente al extremo distal de la aguja de inyección para establecer una trayectoria de flujo de fluidos entre el conducto de fluido 1502 y la aguja de inyección.

Alternativamente, 1512 se puede usar como la salida de fluido y 1514 se puede usar como la entrada de fluido. En esta realización a modo de ejemplo, la entrada de fluido 1514 puede acoplarse directa o indirectamente a una aguja de jeringa, y la salida de fluido 1512 se puede acoplar directa o indirectamente a una aguja de inyección.

El mecanismo de transferencia 1500 se puede formar de dos porciones de carcasa 1516 y 1518 apiladas juntas. En una realización a modo de ejemplo, el conducto de fluido 1502 se puede formar sobre la superficie de la porción 1516, y la porción 1518 se puede apilar sobre el conducto de fluido 1502 de manera que selle los bordes del conducto de fluido 1502 para prevenir la fuga de fluidos del conducto de fluido. La compresión entre las dos porciones de carcasa 1516 y 1518 se puede proporcionar por uno o más mecanismos mecánicos de enclavamiento, por ejemplo, uno o más tornillos pasadores, broches, enlace químico, soldadura ultrasónica, y otros.

El conducto de fluido 1502 se puede formar sobre la superficie de la porción de carcasa 1516 usando cualquier tecnología adecuada. En una realización a modo de ejemplo, las porciones de pared elevada 1506 del conducto de fluido 1502 se pueden formar de un material de bajo módulo de elasticidad moldeado como un casquillo para sellar la trayectoria de flujo del agente terapéutico. En otra realización a modo de ejemplo, se puede usar soldadura láser para trazar una trayectoria alrededor del perímetro del canal 1504 para crear simultáneamente una junta alrededor del canal 1504 y unir juntas las dos porciones de carcasa 1516 y 1518.

La Figura 16 ilustra un mecanismo de transferencia 1600 a modo de ejemplo para proporcionar un conducto de fluido 1602 entre una jeringa con una aguja de jeringa 1604 acoplada a una porción de cilindro 1606 y una aguja de inyección (no representada). El mecanismo de transferencia 1600 puede incluir una primera porción 1608 que tiene un tabique 1610 proporcionado en la proximidad de la aguja de jeringa 1604.

La primera porción 1608 del mecanismo de transferencia 1600 puede incluir un espacio interno hueco para acomodar el agente terapéutico y un puerto de entrada 1612 acoplado a un extremo de un tubo hueco 1614. El otro extremo del tubo hueco 1614 se acopla directa o indirectamente (por ejemplo, a través de una segunda porción similar a la primera porción 1608) a la aguja de inyección. El tubo hueco 1614 proporciona una trayectoria de fluido de la aguja de jeringa 1604 a la aguja de inyección. El tubo hueco 1614 puede adoptar cualquier forma, alineamiento y dimensión adecuados. En la realización ilustrativa, el tubo hueco 1614 se extiende sustancialmente a ángulos rectos con respecto al eje longitudinal de la porción de cilindro 1606.

En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, el mecanismo de transferencia 1600 puede ser móvil hacia arriba y/o hacia abajo a lo largo del eje vertical. En esta realización, antes de una inyección en un estado pre-inyección (por ejemplo, cuando la aguja de jeringa se cubre por un cubreagujas), el mecanismo de transferencia 1600 puede estar en una posición verticalmente subida por encima de la aguja de jeringa 1604 de forma que la aguja de jeringa 1604 no esté alineada con el tabique 1610 en el mecanismo de transferencia 1600, previniendo así la comunicación fluida entre la aguja de jeringa 1604 y el mecanismo de transferencia 1600. Al principio de una inyección (por ejemplo, tras la retirada de la tapa de la jeringa de la aguja de jeringa 1604), el mecanismo de transferencia 1600 puede ser automáticamente bajado a una posición verticalmente bajada de forma que la aguja de jeringa 1604 se alinee con el tabique 1610 en el mecanismo de transferencia 1600, permitiendo así que la aguja de jeringa 1604 perfora el tabique 1610. Las realizaciones a modo de ejemplo pueden proporcionar cualquier mecanismo de actuación adecuado para bajar el mecanismo de transferencia 1600 desde la posición verticalmente subida hasta la posición verticalmente bajada al principio de una inyección.

En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, la aguja de jeringa 1604 puede estar inicialmente

5 acoplada a o se proporciona inmediatamente adyacente a la primera porción 1608. En otra realización de la presente divulgación, la jeringa puede estar en una posición de retracción dentro del dispositivo automático de inyección portátil y la aguja de jeringa 1604 puede estar inicialmente separada de la primera porción 1608 del mecanismo de transferencia 1600. En esta realización de la presente divulgación, antes de una inyección en un estado pre-inyección, la aguja de jeringa 1604 puede estar separada del tabique 1610 en la primera porción 1608 y puede no estar en comunicación fluida con el mecanismo de transferencia 1600. Al principio de una inyección, la jeringa se puede mover hacia adelante por un activador de cartucho o de jeringa hasta una posición extendida dentro del dispositivo, y la aguja de jeringa 1604 puede perforar el tabique 1610, permitiendo que el agente terapéutico circule desde la porción de cilindro 1606 hasta el mecanismo de transferencia 1600. Las realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación pueden proporcionar cualquier mecanismo de activación de jeringa o de cartucho adecuado para avanzar la porción de cilindro y/o el ensamblaje de cartucho dentro de la carcasa entre la posición retraída y la posición extendida para perforar el tabique y transportar el agente terapéutico a la piel del paciente a través de la aguja de inyección.

15 Una ventaja del mecanismo de transferencia 1600 a modo de ejemplo es que los movimientos de la aguja de jeringa 1604 y la aguja de inyección están desacoplados y son independientes entre sí. Por ejemplo, el mecanismo que acopla la aguja de jeringa 1604 al puerto de entrada 1612 no necesita tener en cuenta cómo este acoplamiento afectaría la salida del mecanismo de transferencia 1600 acoplado a la aguja de inyección.

20 La Figura 17 ilustra un mecanismo de transferencia 1700 a modo de ejemplo para proporcionar un conducto de fluido entre una jeringa que tiene una aguja de jeringa 1704 acoplada a una porción de cilindro 1706 y una aguja de inyección (no representada). El mecanismo de transferencia 1700 puede incluir una porción de entrada (no representada) acoplable a la aguja de jeringa 1704 y una porción de salida (no representada) acoplable a la aguja de inyección. Se puede usar un tubo hueco 1708, por ejemplo, un tubo de puente, para acoplar la porción de entrada del mecanismo de transferencia a la porción de salida del mecanismo de transferencia. El tubo hueco 1708 proporciona una trayectoria de fluido de la aguja de jeringa 1704 a la aguja de inyección. El tubo hueco 1708 puede adoptar cualquier forma, alineamiento y dimensión adecuados. En la realización ilustrativa, el tubo hueco 1708 se extiende sustancialmente en ángulos rectos con respecto al eje longitudinal de la porción de cilindro 1706.

30 En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, la porción de entrada del mecanismo de transferencia 1700 puede incluir un tabique (no representado) proporcionado en la proximidad de la aguja de jeringa 1704. La perforación del tabique por la aguja de jeringa 1704 puede establecer comunicación fluida entre la porción de cilindro 1706 y el mecanismo de transferencia 1700. En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, la porción de salida del mecanismo de transferencia puede incluir un tabique (no representado) proporcionado en la proximidad de la aguja de inyección. La perforación del tabique por la aguja de inyección puede establecer comunicación fluida entre el mecanismo de transferencia 1700 y la piel del paciente.

40 En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, el mecanismo de transferencia 1700 puede ser móvil hacia arriba y/o hacia abajo a lo largo del eje vertical. En esta realización de la presente divulgación, antes de una inyección en un estado pre-inyección (por ejemplo, cuando la aguja de jeringa se cubre por un cubreagujas), el mecanismo de transferencia 1700 puede estar en una posición verticalmente subida por encima de la aguja de jeringa 1704 de forma que la aguja de jeringa 1704 no esté alineada con el tabique en el mecanismo de transferencia 1700, previniendo así la comunicación fluida entre la aguja de jeringa 1704 y el mecanismo de transferencia 1700. Al principio de una inyección (por ejemplo, tras la retirada de la tapa de la jeringa de la aguja de jeringa 1704), el mecanismo de transferencia 1700 puede ser automáticamente bajado hasta una posición verticalmente bajada de forma que la aguja de jeringa 1704 se alinee con el tabique en el mecanismo de transferencia 1700, permitiendo así que la aguja de jeringa 1704 perfora el tabique. Las realizaciones a modo de ejemplo pueden proporcionar cualquier mecanismo de activación adecuado para bajar el mecanismo de transferencia 1700 desde la posición verticalmente subida hasta la posición verticalmente bajada al principio de una inyección.

55 En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, la aguja de jeringa 1704 puede estar inicialmente acoplada a o se proporciona inmediatamente adyacente a la primera porción 1708. En otra realización de la presente divulgación, la jeringa puede estar en una posición de retracción dentro del dispositivo automático de inyección portátil y la aguja de jeringa 1704 puede estar inicialmente separada del mecanismo de transferencia 1700. En esta realización de la presente divulgación, antes de una inyección en un estado pre-inyección, la aguja de jeringa 1704 puede estar separada del tabique y puede no estar en comunicación fluida con el mecanismo de transferencia 1700. Al principio de una inyección, la jeringa se puede mover hacia adelante por un activador de cartucho o de jeringa hasta una posición extendida dentro del dispositivo, y la aguja de jeringa 1704 puede perforar el tabique, permitiendo que el agente terapéutico circule desde la porción de cilindro 1706 hasta el mecanismo de transferencia 1700. Las realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación pueden proporcionar cualquier mecanismo de activación de jeringa o de cartucho adecuado para avanzar la porción de cilindro y/o el ensamblaje de cartucho dentro de la carcasa entre la posición retraída y la posición extendida para perforar el tabique y transportar el agente terapéutico a la piel del paciente a través de la aguja de inyección.

65 En las realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación ilustradas en 15-17, una trayectoria de fluido

estanca y fiable transporta el agente terapéutico de la porción de cilindro de una jeringa o cartucho a través de un tabique perforado y un tubo o canal en un mecanismo de transferencia y eventualmente en una aguja de inyección. Esta configuración permite que el ensamblaje de la aguja de jeringa y el ensamblaje de la aguja de inyección se muevan independientemente entre sí, que facilita la retracción de la aguja de inyección en la carcasa en un estado post-inyección después de realizar una inyección, mientras que deja la aguja de jeringa en una posición en la que perfora el tabique.

Las Figuras 18A y 18B ilustran un dispositivo automático de inyección portátil a modo de ejemplo de la presente divulgación que incluye una jeringa y un mecanismo de transferencia a modo de ejemplo. La Figura 18A ilustra una vista en perspectiva del dispositivo. La Figura 18B ilustra una vista desensamblada que muestra los componentes del dispositivo. El dispositivo automático de inyección 1800 incluye una porción de carcasa 1802 que incluye una capa de adhesivo 1804 en una región de contacto con el paciente que se puede retirar para unir el dispositivo al cuerpo de un paciente o ropa.

La porción de carcasa 1802 contiene una jeringa 1806 en un modo estacionario o móvil en el dispositivo 1800. La jeringa 1806 contiene una dosis de un agente terapéutico y que se acopla a una aguja de jeringa 1808 en su extremo distal. La aguja de jeringa 1808 se puede extender sustancialmente a lo largo del eje longitudinal de la jeringa 1806. En un estado pre-inyección envasado, la aguja de jeringa 1808 se puede cubrir por un cubreagujas de la jeringa 1805, que se puede retirar por un paciente antes una inyección. En un estado de inyección, la aguja de jeringa 1808 puede estar sin cubrir. En una realización a modo de ejemplo, la retirada de la capa de adhesivo 1804 también puede retirar el cubreagujas de la jeringa 1805.

Se proporciona un botón de inyección 1810 en la proximidad de la aguja de jeringa 1808. El botón de inyección 1810 incluye contiene una aguja de inyección 1812 a sustancialmente 90 grados con respecto a la aguja de jeringa 1808, e incluye un mecanismo de transferencia que proporciona un conducto de fluido entre la aguja de jeringa 1808 y la aguja de inyección 1812. En un estado pre-inyección envasado, la aguja de inyección 1812 se puede cubrir por una tapa de la aguja de inyección 1813, que se puede retirar por un paciente antes una inyección. En un estado de inyección, la aguja de inyección 1812 puede estar sin cubrir. En una realización a modo de ejemplo, la retirada de la capa de adhesivo 1804 también puede retirar la tapa de la aguja de inyección 1813.

El botón de inyección 1810 también incluye un tabique 1811 que previene que la aguja de jeringa 1808 establezca comunicación fluida con el conducto de fluido en el botón de inyección 1810. Se puede proporcionar una tapa 1813 para cubrir el tabique 1811 en un estado pre-inyección, que se puede retirar por un paciente antes de una inyección. En una realización a modo de ejemplo, la tapa del tabique 1813 y el cubreagujas de la jeringa 1805 se pueden acoplar de manera que la retirada de una también retire la otra.

En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, en un estado pre- y post-inyección, el cubreagujas de la jeringa 1805 puede cubrir la aguja de jeringa 1808, y el botón de inyección 1810 puede estar en una posición verticalmente subida a medida que se desplaza por el cubreagujas de la jeringa 1805 de forma que la aguja de inyección 1812 se retraiga dentro de la carcasa 1802. En este estado, el tabique 1811 del botón de inyección 1810 puede estar verticalmente por encima de la aguja de jeringa 1808. Además, la jeringa 1806 puede estar en una posición retraída a lo largo del eje longitudinal del ensamblaje 1806 separada del tabique 1811 del botón de inyección 1810.

Cuando el cubreagujas de la jeringa 1805 se retira de la aguja de jeringa 1808, el botón de inyección 1810 baja a una posición verticalmente bajada de forma que la aguja de inyección 1812 sobresalga fuera de la carcasa 1802 dentro de la región de contacto con el paciente. En una realización a modo de ejemplo, el botón de inyección 1810 puede ser automáticamente bajado por la retirada del cubreagujas de la jeringa 1805. En otra realización a modo de ejemplo, el botón de inyección 1810 se baja por el paciente empujando hacia abajo sobre el botón de inyección 1810.

En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, la bajada del botón de inyección 1810 alinea la aguja de jeringa 1808 con el tabique 1811 del botón de inyección 1810. La bajada del botón de inyección 1810 también activa un activador de la jeringa que avanza la jeringa 1806 a lo largo de su eje longitudinal hacia el tabique 1811 del botón de inyección 1810. Esto provoca que la aguja de jeringa 1808 perfora el tabique 1811 y establezca comunicación fluida con la aguja de inyección 1812.

Las Figuras 19A y 19B ilustran un dispositivo automático de inyección portátil a modo de ejemplo de la presente divulgación que incluye una jeringa y un mecanismo de transferencia a modo de ejemplo. La Figura 19A ilustra una vista lateral del dispositivo. La Figura 19B ilustra una vista en perspectiva que muestra los componentes del dispositivo. El dispositivo automático de inyección 1900 incluye una carcasa 1902 que contiene una jeringa 1904 en un modo estacionario o móvil con respecto a la carcasa 1902. Se proporciona un botón de inyección 1906 en la carcasa 1902 en la proximidad de la jeringa 1904 y soporta una aguja de inyección (no representada). La carcasa 1902 incluye una capa de adhesivo 1908 para la unión en una región de contacto con el paciente.

Otros componentes en el dispositivo 1900 similares a los componentes en el dispositivo 1800 se describen con

referencia a las Figuras 18A y 18B.

Las Figuras 20A-20C ilustran un dispositivo automático de inyección portátil a modo de ejemplo de la presente divulgación que incluye un ensamblaje de cartucho y un mecanismo de transferencia a modo de ejemplo. La Figura 20A ilustra una vista en perspectiva del dispositivo. La Figura 20B ilustra una vista desde arriba del dispositivo. La Figura 20C ilustra una vista lateral del mecanismo de transferencia del dispositivo. El dispositivo automático de inyección 2000 incluye una carcasa 2002 que tiene una capa de adhesivo 2003 para la unión en una región de contacto con el paciente. La carcasa 2002 contiene un cartucho 2004 en un modo estacionario o móvil con respecto a la carcasa 2002. El cartucho 2004 está configurada para contener una dosis de un agente terapéutico.

Se proporciona un botón de inyección 2006 en la carcasa 2002 en la proximidad del cartucho 2004. El botón de inyección 2006 puede soportar o estar acoplado a una aguja de inyección 2008 que se extiende sustancialmente 90 grados con respecto al eje longitudinal del cartucho 2004 y una aguja de jeringa 2010 que se extiende sustancialmente paralela al eje longitudinal del cartucho 2004. El botón de inyección 2006 puede formar o incluir un mecanismo de transferencia que establezca comunicación fluida entre el cartucho 2004 y la aguja de inyección 2008 a través de la aguja de jeringa 2010.

El botón de inyección 2006 puede incluir una porción de acoplamiento de carcasa 2012 que se acopla con una porción de carcasa 2014 cuando el botón de inyección 2006 se presiona durante una inyección en un estado de inyección. En una realización a modo de ejemplo ilustrada en la Figura 20C, el acoplamiento entre la porción de acoplamiento de carcasa 2012 y la porción de carcasa 2014 provoca que la porción de carcasa 2014 se mueva paralela al eje longitudinal del cartucho 2004 hacia el extremo distal del cartucho 2004, permitiendo así que la aguja de jeringa 2010 establezca comunicación fluida con la porción de cilindro del cartucho 2004. En otra realización a modo de ejemplo, el acoplamiento entre la porción de acoplamiento de carcasa 2012 y la porción de carcasa 2014 provoca que el cartucho 2004 se mueva paralelo al eje longitudinal del cartucho 2004 hacia la aguja de jeringa 2010, permitiendo así que la aguja de jeringa 2010 establezca comunicación fluida con la porción de cilindro del cartucho 2004.

Otros componentes en el dispositivo 2000 similares a los componentes en el dispositivo 1800 se describen con referencia a las Figuras 18A y 18B.

Las Figuras 21A-21C ilustran un dispositivo automático de inyección portátil a modo de ejemplo de la presente divulgación que incluye un ensamblaje de cartucho a modo de ejemplo. La Figura 21A ilustra una vista en perspectiva del dispositivo automático de inyección portátil a modo de ejemplo. La Figura 21B ilustra una vista en sección del ensamblaje de cartucho a lo largo de un eje longitudinal. La Figura 21C ilustra una vista desde arriba transparente del mecanismo de transferencia del dispositivo. El dispositivo automático de inyección 2100 incluye una carcasa 2102 que tiene una capa de adhesivo 2103 para la unión en una región de contacto con el paciente. La carcasa 2102 contiene un cartucho 2104 en un modo estacionario o móvil con respecto a la carcasa 2102. El cartucho 2104 está configurado para contener una dosis de un agente terapéutico. Un extremo proximal del cartucho 2104 incluye un tapón 2106 y un extremo distal del cartucho 2104 incluye un tabique 2108 que sellan conjuntamente la dosis dentro del cartucho 2104.

Se proporciona un botón de inyección 2110 en la carcasa 2102 en la proximidad del cartucho 2104. El botón de inyección 2110 contiene una aguja de inyección en un extremo proximal que se extiende sustancialmente 90 grados con respecto al eje longitudinal del cartucho 2104. El botón de inyección 2110 se acopla a un mecanismo de transferencia 2111 que contiene una aguja de jeringa 2112 en la proximidad del cartucho 2104. La aguja de jeringa 2112 se extiende sustancialmente paralela al eje longitudinal del cartucho 2104. El mecanismo de transferencia 2111 incluye un conducto de fluido para establecer comunicación fluida entre el cartucho 2104 y la aguja de inyección 2108 a través de la aguja de jeringa 2110. En un estado pre-inyección, la aguja de jeringa 2112 se puede extender parcialmente en un extremo distal del cartucho 2104, pero puede estar separada del tabique 2108. En un estado de inyección, el tapón 2106 se puede mover dentro del cartucho 2104 de forma que la presión del fluido en el cartucho 2104 mueva el tabique 2108 hacia adelante hacia la aguja de jeringa 2112. Esto provoca que la aguja de jeringa 2112 perfora el tabique 2108 y establezca comunicación fluida entre el cartucho 2104 y la aguja de inyección a través de la aguja de jeringa 2112.

Otros componentes en el dispositivo 2100 similares a los componentes en el dispositivo 1800 se describen con referencia a las Figuras 18A y 18B.

La Figura 22 ilustra un accionador de jeringa o de cartucho 2200 a modo de ejemplo que se puede usar para avanzar una jeringa 2202 o un ensamblaje de cartucho desde una posición de retracción hasta una posición extendida dentro de la carcasa de un dispositivo automático de inyección portátil de la presente divulgación. Se pueden acoplar un extremo proximal de la porción de cilindro y/o el ensamblaje de cartucho a un miembro de desviación 2204, por ejemplo, un resorte de accionamiento, que aplica una fuerza sobre la porción de cilindro del ensamblaje de jeringa y/o de cartucho para mover la porción de cilindro y/o el ensamblaje de cartucho hacia un tabique en un mecanismo de transferencia (no representado). El accionador de jeringa o de cartucho 2200 puede ser contrario a la fuerza de desviación del miembro de desviación, y puede soportar y bloquear la porción de cilindro

y/o el ensamblaje de cartucho en una posición retraída en un modo estable y fiable.

5 Cuando se activa, el accionador de jeringa o de cartucho 2200 puede permitir que la porción de cilindro y/o el ensamblaje de cartucho se muevan hacia adelante hacia el tabique bajo la fuerza del miembro de desviación. En una realización a modo de ejemplo, el accionador de jeringa o de cartucho 2200 se puede configurar y/o fijar a una cierta distancia para controlar el nivel de la fuerza de activación requerida para avanzar la porción de cilindro y/o el ensamblaje de cartucho de la posición retraída a la posición extendida.

10 Se puede usar cualquier mecanismo activador adecuado para activar los mecanismos de activación de la jeringa o cartucho. En una realización a modo de ejemplo, el mecanismo activador puede activar automáticamente el sistema de activación de la jeringa o cartucho cuando el dispositivo automático de inyección portátil se mueve desde un estado pre-inyección hasta un estado de inyección. En una realización a modo de ejemplo, el movimiento vertical descendente de un botón de inyección dentro de la carcasa para proporcionar una trayectoria de fluido entre el ensamblaje de jeringa o de cartucho y la aguja de inyección puede proporcionar una fuerza activadora para activar el sistema de activación del émbolo. En otra realización a modo de ejemplo, el movimiento hacia adelante del ensamblaje de jeringa o de cartucho dentro de la carcasa para establecer una trayectoria de fluido entre el ensamblaje de jeringa o de cartucho y la aguja de inyección puede proporcionar una fuerza activadora para activar el sistema de jeringa o de cartucho. En otra realización a modo de ejemplo, el sistema de jeringa o de cartucho puede ser manualmente activado por un usuario.

20 Antes de una inyección en un estado pre-inyección, un cubreagujas, por ejemplo, un ensamblaje de capuchón de aguja blando y rígido (no representado), proporcionado en el extremo distal de la jeringa puede cubrir protectoramente la aguja de jeringa. En esta etapa, puesto que la aguja de jeringa está cubierta con el cubreagujas, el extremo distal de la jeringa tiene un primer mayor diámetro. Como tal, el mecanismo de transferencia que incluye el tabique se mantiene en una posición verticalmente subida por encima del cubreagujas, y el tabique no está alineado con la aguja de jeringa. Cuando el cubreagujas se retira de la jeringa en preparación para una inyección (por ejemplo, manualmente por un usuario o por un mecanismo automático), se deja que el mecanismo de transferencia baje a una posición verticalmente bajada puesto que ya no se mantiene desplazado por el capuchón de aguja rígido, y el tabique en el mecanismo de transferencia está alineado con la aguja de jeringa. La retirada del cubreagujas baja así el mecanismo de transferencia desde su posición subida hasta su posición bajada. La bajada del mecanismo de transferencia, a su vez, aplica una fuerza activadora al accionador de jeringa o de cartucho 2200 y opera como el mecanismo activador para el accionador de jeringa o de cartucho 2200.

35 La Figura 23 ilustra un accionador de jeringa o de cartucho 2300 a modo de ejemplo que incluye una primera porción 2302, una segunda porción 2304 y una porción de bisagra 2306 proporcionada entre la primera y segunda porciones. La porción de bisagra 2306 permite que la primera y segunda porciones giren alrededor de la bisagra la una con respecto a la otra. En diferentes configuraciones rotacionales, la primera y segunda porciones pueden tener ángulos a modo de ejemplo de entre aproximadamente 0 grados y aproximadamente 180 grados entre sí. El activador 2300 se puede acoplar a la jeringa y al tabique y/o al mecanismo de transferencia. Cuando el tabique y/o mecanismo de transferencia está en su primera posición subida, el activador 2300 puede soportar la jeringa en su sitio en su posición retraída. Cuando el tabique y/o mecanismo de transferencia está en su segunda posición bajada, el activador 2300 puede liberar la jeringa de manera que el miembro de desviación puede empujar la jeringa hacia adelante a su posición extendida para perforar el tabique.

45 *IV. Sistemas de accionamiento de émbolo y sistemas de retracción de la aguja a modo de ejemplo*

50 Las realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación proporcionan sistemas de activación de émbolo para accionar un tapón en una porción de cilindro de un dispositivo automático de inyección portátil de manera que el tapón se mueva hacia adelante dentro de la porción de cilindro y expulse una dosis de un agente terapéutico contenido en la porción de cilindro. Se puede usar cualquier mecanismo activador adecuado para activar los sistemas de accionamiento de émbolo. En una realización a modo de ejemplo, el mecanismo activador puede activar automáticamente el sistema de accionamiento de émbolo cuando el dispositivo automático de inyección portátil se mueve desde un estado pre-inyección hasta un estado de inyección. En una realización a modo de ejemplo, el movimiento vertical descendente de un botón de inyección dentro de la carcasa para proporcionar una trayectoria de fluido entre el ensamblaje de jeringa o de cartucho y la aguja de inyección puede proporcionar una fuerza activadora para activar el sistema de accionamiento de émbolo. En otra realización a modo de ejemplo, el movimiento hacia adelante del ensamblaje de jeringa o de cartucho dentro de la carcasa para establecer una trayectoria de fluido entre el ensamblaje de jeringa o de cartucho y la aguja de inyección puede proporcionar una fuerza activadora para activar el sistema de accionamiento de émbolo. En otra realización a modo de ejemplo, el sistema de accionamiento de émbolo puede ser manualmente activado por un usuario.

65 Ciertas otras realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación proporcionan dispositivos de émbolo y sistemas de accionamiento que provocan el accionamiento de émbolo de la jeringa a una velocidad lenta para administrar el agente terapéutico a un paciente a una velocidad lenta. Las realizaciones lentas a modo de ejemplo pueden administrar volúmenes de agente terapéutico de aproximadamente 0,1 mililitros a aproximadamente 1 mililitro o más en aproximadamente cinco minutos a aproximadamente treinta minutos, aunque las velocidades de

administración a modo de ejemplo no se limitan a este intervalo a modo de ejemplo.

Las realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación pueden proporcionar un perfil de administración lineal para el agente terapéutico de manera que la velocidad de administración sea sustancialmente constante con el tiempo. En algunos casos, un perfil de administración lineal puede reducir la molestia experimentada por el paciente.

La Figura 24 ilustra un esquema de una porción de un dispositivo automático de inyección a modo de ejemplo de la presente divulgación 2400 que incluye un mecanismo de accionamiento de émbolo que emplea un caracol y un mecanismo de amortiguación viscoso. El dispositivo automático de inyección portátil 2400 incluye una carcasa 2402 que tiene una plataforma 2410 que es una estructura mecánica para soportar un ensamblaje de jeringa o de cartucho 2404 en su sitio dentro del dispositivo automático de inyección portátil 2400. La jeringa o cartucho 2404 incluye una porción de cilindro para soportar una dosis de un agente terapéutico y un tapón 2408 para sellar la dosis dentro de la porción de cilindro. Se proporciona un mecanismo de accionamiento de émbolo 2406 para mover el tapón 2408 dentro de la porción de cilindro para expulsar la dosis de la porción de cilindro. Se proporciona un mecanismo de amortiguación 2422, por ejemplo, un amortiguador viscoso, para regular el movimiento del tapón 2408 de manera que el agente terapéutico se administre de un modo lineal, es decir, a un caudal sustancialmente constante. Se puede proporcionar un tren de engranajes 2420 que incluye uno o más engranajes para acoplar el mecanismo de accionamiento de émbolo 2406 al mecanismo de amortiguación 2422. El tren de engranajes 2420 puede incluir cualquier número de engranajes adecuados para proporcionar cualquier relación de transmisión adecuada.

La plataforma 2410 del dispositivo automático de inyección portátil 2400 puede ser estacionaria o móvil. En una realización a modo de ejemplo, la plataforma 2410 puede ser una estructura sustancialmente con forma de caja o cilíndrica con un espacio interno para acomodar la jeringa o cartucho 2404. Las paredes periféricas que rodean el espacio interno se pueden configurar para soportar un ensamblaje de jeringa o de cartucho 2404 en su sitio. La plataforma 2410 puede incluir uno o más mecanismos de sujeción 2412 para soportar la jeringa o cartucho 2404 en su sitio. La plataforma 2410 también puede incluir un rodamiento con brida 2414 proporcionado en el extremo proximal de la jeringa o cartucho 2404. Una brida proporcionada en el extremo proximal de la jeringa o cartucho 2404 se puede deslizar hacia atrás contra el rodamiento con brida 2414.

En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, la plataforma 2410 puede soportar la jeringa o cartucho 2404 de forma estacionaria dentro de y con respecto a la plataforma 2410. En otra realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, la plataforma 2410 puede permitir que la jeringa o cartucho 2404 se mueva con respecto a la plataforma 2410, por ejemplo, hacia o lejos de un mecanismo de transferencia de fluidos (no representado). En esta realización a modo de ejemplo, el espacio interno de la plataforma 2410 puede incluir una o más ranuras, carriles o canales para facilitar el movimiento de la jeringa o cartucho 2404 dentro de la plataforma 2410. En una realización a modo de ejemplo, la plataforma 2410 puede incluir una ventana 2416, por ejemplo, un corte o una porción transparente, para permitir que el paciente vea la jeringa o cartucho 2404.

Se pueden proporcionar uno o más accionadores de émbolo 2406 en la proximidad de la jeringa o cartucho 2404 para almacenar la energía y proporcionar una fuerza para accionar un tapón 2408 dentro de la jeringa o cartucho 2404 hacia el extremo distal de la jeringa o cartucho 2404. En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, se puede usar un accionador de émbolo 2406, por ejemplo, un resorte de compresión helicoidal, para impulsar el tapón 2408. El accionador de émbolo 2406 se puede proporcionar al menos parcialmente dentro de la jeringa o cartucho 2404. Antes de una inyección en un estado pre-inyección, el accionador de émbolo 2406 se puede mantener en un estado comprimido. Al principio de una inyección o durante una inyección en un estado de inyección, se puede permitir que el accionador de émbolo 2406 se expanda desde el estado comprimido hasta un estado liberado. La expansión del accionador de émbolo 2406 puede empujar el tapón 2408 hacia el extremo distal de la jeringa o cartucho 2404, expulsando así el agente terapéutico de la jeringa o cartucho 2404. Ventajosamente, la configuración del accionador de émbolo 2406 dentro de la jeringa o cartucho 2404 no añade a la longitud de la carcasa requerida para soportar la jeringa o cartucho 2404. Sin embargo, en algunas realizaciones a modo de ejemplo, el accionador de émbolo 2406 puede no proporcionar una fuerza constante para impulsar el tapón 2408.

En otra realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, se puede usar un resorte en espiral para impulsar el tapón 2408. El resorte en espiral se puede proporcionar fuera de pero a lo largo de la jeringa o cartucho 2404 dentro de la plataforma 2410, que puede añadir al requisito de espacio de la carcasa 2402. Antes de una inyección en un estado pre-inyección, el resorte se puede mantener en un estado comprimido. Al principio de una inyección o durante una inyección en un estado de inyección, se puede permitir que el resorte se expanda desde el estado comprimido hasta un estado liberado. La expansión del resorte puede empujar el tapón 2408 hacia el extremo distal de la jeringa o cartucho 2404, expulsando así el agente terapéutico de la jeringa o cartucho 2404. Ventajosamente, el resorte en espiral puede proporcionar una fuerza sustancialmente constante para impulsar el tapón 2408.

Se pueden proporcionar uno o más mecanismos de amortiguación para regular la liberación de energía en el accionador de émbolo 2406 para controlar la velocidad de administración y/o el tiempo de administración para administrar el agente terapéutico. En una realización a modo de ejemplo, para lograr una liberación lenta y/o controlada, se previene que el accionador de émbolo 2406 acelere sin resistencia desde su estado comprimido

hasta un estado liberado. El movimiento del accionador de émbolo 2406 se puede mantener a una velocidad constante, por ejemplo, proporcionando valores lineales de amortiguación. Se puede usar cualquier mecanismo adecuado para proporcionar resistencia contra la aceleración del accionador de émbolo 2406. En una realización a modo de ejemplo, se puede usar un amortiguador viscoso giratorio 2422 para resistir la aceleración del accionador de émbolo 2406. El amortiguador viscoso 2422 puede usar uno o más fluidos viscosos, por ejemplo, grasa de silicio, para proporcionar la resistencia. El amortiguador viscoso 2422 puede incluir una carcasa estacionaria que contiene un elemento de rotación sólido denominado un "rotor." La circunferencia externa del rotor puede incluir una pluralidad de dientes configurados para ser acoplados por los dientes de un engranaje en el tren de engranajes 2420. El rotor puede estar rodeado por una película fina de un fluido viscoso que está sellado dentro de la carcasa. La rotación del rotor puede proporcionar resistencia contra la aceleración del accionador de émbolo 2406 por cizallamiento del fluido viscoso. En una realización a modo de ejemplo, el amortiguador viscoso 2422 se puede sustituir con un amortiguador viscoso diferente que proporciona un nivel diferente de amortiguación.

La fuerza requerida para girar el amortiguador viscoso giratorio 2422 se describe con referencia a un sistema de coordenadas x donde $x=0$ es en la longitud libre de un resorte. Si m es la inercia del sistema, c es el coeficiente de amortiguación, y k es la constante del resorte, entonces:

$$m\ddot{x} + c\dot{x} + kx = 0 \Rightarrow \ddot{x} = \frac{1}{m} [-c\dot{x} - kx] \quad (1)$$

$$\ddot{x} + 2\zeta\omega_0\dot{x} + \omega_0^2x = 0 \quad (2)$$

donde la frecuencia natural:

$$\omega_0 = \sqrt{\frac{k}{m}} \quad (3)$$

y donde la relación de amortiguación:

$$\zeta = \frac{c}{2\sqrt{mk}} \quad (4)$$

Si la amortiguación es impulsada por un amortiguador giratorio, se puede asumir que el par de fuerzas T requerido para girar el amortiguador es linealmente proporcional a la velocidad angular por cierta constante C :

$$T = C_\theta \dot{\theta} \quad (5)$$

Si el amortiguador giratorio se acopla al accionador de émbolo por un tren de engranajes de reducción N y una bobina de diámetro D , entonces:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \frac{D}{2N} \dot{\theta} \therefore \dot{\theta} = \frac{2N\dot{x}}{D} \quad \text{y} \\ T_{bobina} &= \frac{F_x D}{2} = NT = NC_\theta \dot{\theta} = \frac{2N^2 C_\theta}{D} \dot{x} \\ \therefore F_x &= \frac{4N^2 C_\theta}{D^2} \dot{x} \therefore c_x = \frac{4N^2 C_\theta}{D^2} \end{aligned} \quad (6)$$

En otra realización a modo de ejemplo de [la presente divulgación](#), se puede usar un escape para resistir la aceleración del accionador de émbolo 2406. El escape puede usar un periodo de oscilación conocido de una rueda de balance y un resorte de reloj en espiral para liberar gradualmente la energía de un resorte principal. Un escape puede proporcionar diseño que no es de fiar y linealidad en la liberación de la energía. En otra realización a modo de

ejemplo, se puede usar un escape fuera de control para resistir la aceleración del accionador de émbolo 2406. En otra realización a modo de ejemplo, se puede usar un escape de áncora suizo para resistir la aceleración del accionador de émbolo 2406.

5 Se puede proporcionar un tren de engranajes 2420 para acoplar el accionador de émbolo 2406 al dispositivo regulador 2422, es decir, el amortiguador viscoso o el escape. El tren de engranajes 2420 puede incluir un vástago 2424 que se puede acoplar a la carcasa 2402 del dispositivo automático de inyección portátil 2400 con un ajuste de deslizamiento fino. En una realización a modo de ejemplo, el vástago 2424 puede soportar una estructura cilíndrica 2426, por ejemplo, una bobina o un vástago, y un engranaje 2428 que se proporciona debajo de la bobina 2426. En
10 una realización a modo de ejemplo, la bobina 2426 puede ser una bobina de leva o un caracol. Se puede usar uno o más anillos elásticos 2430 para retener la bobina 2426 y el engranaje 2428 sobre el vástago 2424. La bobina 2426 y el engranaje 2428 se pueden proporcionar alrededor del vástago 2424 de forma que los centros de rotación de la bobina 2426 y el engranaje 2428 se alineen entre sí y con el vástago 2424. La bobina 2426 y el engranaje 2428 se puede acoplar conjuntamente entre sí y al vástago 2424 de forma que el engranaje 2428 y la bobina 2426 puedan girar juntos sobre el vástago 2424. En una realización a modo de ejemplo, la bobina 2426 y el engranaje 2428 se pueden quitar del vástago 2424 y recolocar con un conjunto diferente de bobinas y engranajes. El accionador de émbolo 2406 se puede acoplar al tren de engranajes, por ejemplo, la bobina 2426, usando una o más correas o cables 2442.

20 En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, la bobina 2426 puede ser cualquier mecanismo de rotación adecuado que incluye, pero no se limita a, una bobina de diámetro constante, una bobina de leva o caracol. Si se usa una leva o caracol, el diámetro externo de la leva o caracol puede variar con el desplazamiento lineal D. Tomando la ecuación para el coeficiente de amortiguación lineal y soportando la reducción de engranajes N y el coeficiente de amortiguación giratorio constante da:

25

$$c_x = \frac{4N^2 C_\phi}{D^2} = \frac{a}{D_x^2} \quad (7)$$

donde a es constante. Sustituyendo lo anterior en la ecuación del movimiento y suponiendo que la primera derivada de x es constante, da:

30

$$D_x = \sqrt{\frac{-ax}{k}} x^{-\frac{1}{2}} = C_1 x^{-b} + C_2 \quad (8)$$

donde C_1 , C_2 y b son constantes que se pueden variar para hacer la velocidad aproximadamente constante. Introduciendo esta variable en la ecuación del movimiento y resolviendo para x en función del tiempo, x se puede sustituir en la ecuación (8) para determinar D en función del tiempo, D_t . La velocidad instantánea se puede representar como:

35

$$\dot{x} = \frac{D_t}{2} \dot{\phi} \Rightarrow \dot{\phi} = \frac{2\dot{x}}{D_t} \Rightarrow \phi_t = \int_0^t \frac{2\dot{x}}{D_t} dt \quad (9)$$

40 donde ϕ es la posición angular de la leva o caracol. D_t y ϕ_t son las coordenadas polares del perfil de levas.

Las realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación pueden acoplar el accionador de émbolo 2406 a un tapón en la porción de cilindro de una jeringa o cartucho usando cualquier mecanismo adecuado. Si se usa un resorte de compresión como el accionador de émbolo 2406, se pueden usar una o más correas o cables para
45 acoplar el accionador de émbolo 2406 al tapón. Si se usa un resorte en espiral como el accionador de émbolo 2406, se puede usar engranaje de dientes rectos para acoplar el accionador de émbolo 2406 al tapón. El par de fuerzas generado por el resorte en espiral se puede acoplar al tapón usando un piñón para empujar un bastidor flexible alrededor de la esquina de la jeringa o cartucho.

50 En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, la bobina 2426 puede estar en contacto con y/o acoplada a una rueda dentada 2434 y trinquete 2436. Se puede proporcionar un resorte de torsión (no representado) debajo del trinquete 2436 para precargar el trinquete 2436 contra la rueda dentada 2434. Cuando la bobina 2426 está siendo enrollada durante el ensamblaje del dispositivo automático de inyección portátil 2400, el resorte de torsión se puede mantener en su sitio. Después de que la bobina 2426 se haya enrollado y antes de una inyección
55 en un estado pre-inyección, la rueda dentada 2434 y el trinquete 2436 pueden soportar la bobina 2426 en su sitio y prevenir el movimiento rotacional de la bobina 2426. Esto soporta la correa 2442 en su sitio que, a su vez, mantiene el accionador de émbolo 2406 en su estado comprimido, previniendo el movimiento del émbolo. Al principio de una

- inyección o durante una inyección en un estado de inyección, el trinquete 2436 se puede rotar para desacoplar la rueda dentada 2434, por ejemplo, por un usuario o automáticamente tras presionar un botón de inyección. Esto permite que la bobina 2426 gire bajo la fuerza de tracción de la correa 2442 provocada por la fuerza del resorte del accionador de émbolo 2406. La fuerza del resorte del accionador de émbolo 2406 tira de la correa 2442 hacia el extremo distal de la jeringa o cartucho 2404.
- Se pueden proporcionar uno o más engranajes adicionales en contacto con y/o acoplados al engranaje acoplado a la bobina 2426, formando así un tren de engranajes 2438. Cada engranaje en el tren de engranajes 2438 se puede proporcionar en un vástago correspondiente acoplado a la carcasa 2402 del dispositivo automático de inyección portátil 2400. En una realización a modo de ejemplo, los engranajes en el tren de engranajes 2438 pueden ser sacados de sus correspondientes vástagos y recolocados con un conjunto diferente de engranajes. Un experto habitual en la técnica reconocerá que otros dispositivos a modo de ejemplo pueden incluir menos o más engranajes.
- El tren de engranajes 2438 se puede acoplar al amortiguador viscoso 2422 o un escape que resista la aceleración del tapón 2408. Es decir, el tren de engranajes puede acoplar el amortiguador viscoso 2422 o un escape a la correa 2442 que contiene el tapón 2408 de manera que, cuando el tapón 2408 se mueva bajo la fuerza del accionador de émbolo 2406, la aceleración del accionador de émbolo 2406 sea resistida por el amortiguador viscoso 2422 o el escape.
- En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, el tren de engranajes 2438 se puede acoplar a un dispositivo codificador 2440, por ejemplo, un codificador giratorio, que detecta y registra el desplazamiento angular o la posición del tren de engranajes y el tiempo correspondiente. Se puede asociar un dispositivo de computación al dispositivo automático de inyección portátil para determinar la posición del émbolo de la jeringa basándose en los datos obtenidos por el dispositivo codificador 2440. El dispositivo de computación también puede determinar el caudal del agente terapéutico de la jeringa o cartucho 2404 y el tiempo correspondiente basándose en los datos obtenidos por el dispositivo codificador 2440. El dispositivo de computación se puede proporcionar íntegramente con el dispositivo codificador 2440 o por separado del dispositivo codificador 2440. Durante el ensamblaje y el ensayo del dispositivo automático de inyección portátil, el dispositivo codificador 2440 se puede usar para evaluar diferentes trenes de engranajes, amortiguadores viscosos y elementos de desviación, validar modelos matemáticos y explicar variables no tratadas en los modelos matemáticos. Durante el uso del dispositivo automático de inyección portátil para realizar una inyección, el dispositivo codificador 2440 se puede usar para indicar una o más condiciones al usuario, por ejemplo, el caudal del agente terapéutico, mal funcionamiento del dispositivo (por ejemplo, si el caudal es demasiado alto o demasiado bajo), y similares.
- En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación ilustrada en las Figuras 25 y 26, un dispositivo automático de inyección portátil puede incluir un ensamblaje de jeringa móvil con respecto a una plataforma en el dispositivo. El dispositivo automático de inyección portátil incluye una plataforma 2500, un carro deslizante 2502 acoplado a la plataforma 2500 y una jeringa 2504 montada sobre el carro deslizante 2502. Se puede acoplar un extremo distal de la jeringa 2504 a una aguja de jeringa 2512. La jeringa 2504 puede incluir una porción de cilindro 2506 que contiene una dosis de un agente terapéutico sellada por un tapón 2508. Se puede proporcionar un accionador de émbolo 2510 en la proximidad o en contacto con el tapón 2508 para mover el tapón 2508 hacia adelante dentro de la porción de cilindro 2506. En una realización a modo de ejemplo, el accionador de émbolo 2510 puede incluir un mecanismo de desviación acoplado por una correa a un tren de engranajes y así a un mecanismo de amortiguación.
- El dispositivo también puede incluir un botón de inyección que lleva una aguja de inyección (no representada) y que incluye un tabique perforable que puede ser perforado por la aguja de jeringa 2512. El tabique se puede acoplar directamente o a través de un conducto a la aguja de inyección de forma que, cuando se perfora por la aguja de jeringa 2512, el tabique establezca comunicación fluida entre la porción de cilindro 2506 y la aguja de inyección.
- En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, en un estado pre-inyección, la aguja de jeringa 2512 puede ya perforar el tabique y estar en comunicación fluida con la aguja de inyección.
- Durante una inyección en un estado de inyección, la dosis del agente terapéutico puede ser expulsada de la porción de cilindro 2506 cuando el accionador de émbolo 2510 se active para mover el tapón 2508 hacia adelante dentro de la porción de cilindro 2506. En esta realización, el carro 2502 puede estar estacionario sobre la plataforma 2500.
- En otra realización a modo de ejemplo, en un estado pre-inyección, la aguja de jeringa 2512 puede estar separada del tabique y puede no estar en comunicación fluida con la aguja de inyección. Durante una inyección en un estado de inyección, la jeringa 2504 se puede mover hacia adelante dentro de y con respecto a la plataforma 2500 hacia el tabique para perforar el tabique con la aguja de jeringa 2512. En esta realización a modo de ejemplo, el carro 2502 puede ser móvil y puede moverse con respecto a la plataforma 2500 hacia el tabique.
- En una realización a modo de ejemplo, se puede usar una correa 2516 para acoplar el accionador de émbolo 2510 a un tren de engranajes 2518. El tren de engranajes 2518 se puede acoplar a su vez a un mecanismo de amortiguación 2520 para proporcionar un perfil de administración lineal del agente terapéutico. En un estado pre-

inyección, un mecanismo de cierre 2522 puede soportar el tren de engranajes 2518 en su sitio y prevenir la rotación de los engranajes. Esto provoca que la correa 2516 soporte el accionador de émbolo 2510 en su sitio y prevenga la liberación del accionador de émbolo 2510, previniendo así el movimiento del tapón 2508. Durante una inyección en un estado de inyección, el mecanismo de cierre 2522 puede ser liberado, por ejemplo, manualmente por un usuario o automáticamente, permitiendo así que los engranajes 2518 giren bajo la fuerza de desviación del accionador de émbolo 2510. Esto puede permitir que el carro móvil 2502 se mueva automáticamente hacia el tabique, que da como resultado que la aguja de jeringa 2512 perfora el tabique. El tapón 2508 también se puede mover dentro de la porción de cilindro 2506 hacia el tabique bajo la fuerza de desviación del accionador de émbolo 2510 para expulsar la dosis a través de la aguja de jeringa 2512.

Las Figuras 27-29 ilustran un esquema de una porción de un dispositivo automático de inyección a modo de ejemplo que puede incluir un ensamblaje de jeringa que está estacionario con respecto a la carcasa del dispositivo. El dispositivo automático de inyección portátil 2800 incluye un mecanismo de accionamiento de émbolo para accionar automáticamente un tapón 2802 en una porción de cilindro 2804. La Figura 27 es una vista desde arriba a través de una tapa del dispositivo 2800. La Figura 28 es una vista lateral del dispositivo 2800. La Figura 29 es una vista en perspectiva a través de una tapa del dispositivo 2800.

El mecanismo de accionamiento de émbolo puede incluir un mecanismo de desviación 2806 que opera como el accionador de émbolo. En una realización a modo de ejemplo, se pueden usar una o más correas o cables 2812 para acoplar el mecanismo de desviación 2806 a un engranaje de 3 etapas 2810, por ejemplo un caracol, que se desenrolla para permitir que se expanda el mecanismo de desviación 2806. Un amortiguador de 1 etapa 2808, por ejemplo, un amortiguador viscoso o un escape, regula el movimiento del tapón 2802 durante una inyección en un estado de inyección para lograr un caudal lineal del agente terapéutico. Se pueden usar uno o más engranajes de 2 etapas y piñones 2814 para acoplar el engranaje de 3 etapas 2810 y el amortiguado de 1 etapa 2808.

La Tabla 7 resume características a modo de ejemplo de un amortiguador de 1 etapa a modo de ejemplo, un engranaje de 2 etapas a modo de ejemplo, un piñón de 2 etapas a modo de ejemplo y un engranaje de 3 etapas a modo de ejemplo que se pueden usar en los dispositivos automáticos de inyección a modo de ejemplo.

Tabla 7: Características a modo de ejemplo de componentes de accionamiento de émbolo a modo de ejemplo

	Engranaje de 3 etapas	Piñón de 2 etapas	Engranaje de 2 etapas	Amortiguador de 1 etapa
Paso diametral	72 dientes/pulg (72 dientes/2,54 cm)	72 dientes/pulg (72 dientes/2,54 cm)	31,75 dientes/pulg (31,75 dientes/2,54 cm)	31,75 dientes/pulg (31,75 dientes/2,54 cm)
Número de dientes	50 dientes	18 dientes	16 dientes	11 dientes
Anchura de cara	0,100 pulg (0,254 cm)	0,100 pulg (0,254 cm)	0,050 pulg (0,127 cm)	0,118 pulg (0,299 cm)
Perfil de dientes	14,5 grados	14,5 grados	14,5 grados	14,5 grados
Material	Nailon	Nailon	Nailon	Acetal
Diámetro de paso	0,694 pulg (1,762 cm)	0,250 pulg (0,635 cm)	0,504 pulg (1,28 cm)	0,346 pulg (0,878 cm)
Paso circular	0,044 pulg/diente (0,111 cm/diente)	0,044 pulg/diente (0,111 cm/diente)	0,099 pulg/diente (0,251 cm/diente)	0,099 pulg/diente (0,251 cm/diente)
Resistencia al estiramiento	11,8 ksi	11,8 ksi	11,8 ksi	10,2 ksi
Factor de forma de Lewis	0,346	0,270	0,255	0,192
Par de fueras	8,5 oz-pulg (671,5 g-cm)	3,1 oz-pulg (244,9 g-cm)	3,1 oz-pulg (244,9 g-cm)	2,1 oz-pulg (165,9 g-cm)
Fuerza tangencial	1,53 lbf (6,805 N)	1,53 lbf (6,805 N)	0,76 lbf (2,380 N)	0,76 lbf (2,380 N)
Fuerza radial	0,39 lbf (1,734 N)	0,39 lbf (1,734 N)	0,20 lbf (0,889 N)	0,20 lbf (0,889 N)
Factor de seguridad	3,71	2,90	6,25	9,62
Engranaje total	4,04			

Se realizó el análisis de fallos en el mecanismo de accionamiento de émbolo a modo de ejemplo. En una realización a modo de ejemplo, el tren de engranajes (incluyendo el engranaje de 2 etapas) se diseña suponiendo un modo de fallos por flexión de Lewis que supone que el diente del engranaje es una simple viga con contacto de dientes que ocurren en la punta. Los resultados del análisis de fallos resumidos en la Tabla 7 indican que el factor de seguridad mínimo para el tren de engranajes es 3 y que la relación de engranajes total es 4,04.

Se probaron diferentes combinaciones de diferentes tipos de accionadores de émbolo (resorte 1 y resorte 2), bobinas (bobina de diámetro constante o bobina de leva) y mecanismos de amortiguación (amortiguador viscoso o escape) para determinar su efecto sobre la velocidad de administración del agente terapéutico. La Figura 30 ilustra las coordenadas x e y (en pulgadas) de perfiles de leva para: (i) la combinación de resorte 1 y un amortiguador viscoso, (ii) la combinación de resorte 1 y un escape, (iii) la combinación de resorte 2 y un amortiguador viscoso, y (iv) la combinación de resorte 2 y un escape.

La Figura 31 ilustra un gráfico de caudales de agente terapéutico (en mililitros por minuto) frente al tiempo (en segundos) administrados por: (i) la combinación de resorte 1 y un amortiguador viscoso, (ii) la combinación de resorte 1, un amortiguador viscoso y una bobina de leva, (iii) la combinación de resorte 1 y un escape, (iv) la combinación de resorte 1, un escape y una bobina de leva, (v) la combinación de resorte 2 y un amortiguador viscoso, (vi) la combinación de resorte 2, un amortiguador viscoso y una bobina de leva, (vii) la combinación de resorte 2 y un escape, (viii) la combinación de resorte 2, un escape y una bobina de leva, y (ix) un caudal ideal en el que el agente terapéutico se administra a una velocidad sustancialmente constante. La Figura 32 ilustra un gráfico del volumen de agente terapéutico (en mililitros) frente al tiempo (en segundos) administrado por las combinaciones de los componentes de la Figura 31.

Las Figuras 31 y 32 muestran que se puede lograr un caudal sustancialmente lineal del agente terapéutico usando una bobina de leva o un caracol. Se puede usar el uso de un escape, frente a un amortiguador viscoso, para mejorar la linealidad del caudal. El tiempo de administración total del agente terapéutico se puede controlar configurando la relación de engranajes.

Se probaron diferentes combinaciones de amortiguadores a modo de ejemplo y relaciones de engranajes a modo de ejemplo en los mecanismos de accionamiento de émbolo a modo de ejemplo. Los amortiguadores a modo de ejemplo incluyeron: (i) mecanismo de amortiguación G, (ii) mecanismo de amortiguación B, (iii) mecanismo de amortiguación K y (iv) mecanismo de amortiguación V. Las relaciones de engranajes a modo de ejemplo incluyeron: (i) 4:1, (ii) 6,25:1, y (iii) 16:1. La Figura 33 ilustra un gráfico del volumen de agente terapéutico (en mililitros) frente al tiempo (en segundos) administrado usando: (i) un mecanismo de amortiguación G que tiene un coeficiente de amortiguación de aproximadamente 10,3 lbf*s/in (18,025 N·s/cm) con una relación de engranajes de 4:1, (ii) un mecanismo de amortiguación B que tiene un coeficiente de amortiguación de aproximadamente 15,1 lbf*s/in (26,440 N·s/cm) con una relación de engranajes de 4:1, (iii) un mecanismo de amortiguación K que tiene un coeficiente de amortiguación de aproximadamente 18,9 lbf*s/in (33,093 N·s/cm) con una relación de engranajes de 4:1, (iv) un mecanismo de amortiguación V que tiene un coeficiente de amortiguación de aproximadamente 24,9 lbf*s/in (43,599 N·s/cm) con una relación de engranajes de 4:1, (v) un mecanismo de amortiguación G que tiene un coeficiente de amortiguación de aproximadamente 25,1 lbf*s/in (43,950 N·s/cm) con una relación de engranajes de 6,25:1, (vi) un mecanismo de amortiguación B que tiene un coeficiente de amortiguación de aproximadamente 37,0 lbf*s/in (64,787 N·s/cm) con una relación de engranajes de 6,25:1, (vii) un mecanismo de amortiguación K que tiene un coeficiente de amortiguación de aproximadamente 46,2 lbf*s/in (80,896 N·s/cm) con una relación de engranajes de 6,25:1, (viii) un mecanismo de amortiguación V que tiene un coeficiente de amortiguación de aproximadamente 60,7 lbf*s/in (106,285 N·s/cm) con una relación de engranajes de 6,25:1, (ix) un mecanismo de amortiguación G que tiene un coeficiente de amortiguación de aproximadamente 164 lbf*s/in (287,16 N·s/cm) con una relación de engranajes de 16:1, (x) un mecanismo de amortiguación B que tiene un coeficiente de amortiguación de aproximadamente 242 lbf*s/in (423,74 N·s/cm) con una relación de engranajes de 16:1, (xi) un mecanismo de amortiguación K que tiene un coeficiente de amortiguación de aproximadamente 303 lbf*s/in (530,55 N·s/cm) con una relación de engranajes de 16:1, (xii) un mecanismo de amortiguación V que tiene un coeficiente de amortiguación de aproximadamente 398 lbf*s/in (696,89 N·s/cm) con una relación de engranajes de 16:1, y (xiii) un caudal ideal en el que el agente terapéutico se administra a una velocidad sustancialmente constante.

La Figura 33 muestra que aumentar el coeficiente de amortiguación para la misma relación de engranajes aumenta el tiempo de administración del mismo volumen de agente terapéutico. En algunos casos, aumentar el coeficiente de amortiguación hace la velocidad de administración más lineal. Por ejemplo, para la relación de engranajes 6:25:1, el coeficiente de amortiguación más alto de aproximadamente 60,7 lbf*s/in (106,28 N·s/cm) da velocidad de administración lineal que los coeficientes de amortiguación más bajos.

La Figura 34 ilustra un gráfico de pares de fuerzas del amortiguador a modo de ejemplo (que pueden ser extrapoladas del desplazamiento del accionador de émbolo) contra velocidades del amortiguador (en rpm) para los amortiguadores modelo G, B, K y V que tienen coeficientes de amortiguación crecientes. Los puntos indican los valores de pares de fuerzas reales y las líneas de puntos indican los valores de pares de fuerza de amortiguación asumidos por el fabricante, que indica que se subestimaron los valores del fabricante. Los datos indican que los valores de pares de fuerzas fueron sustancialmente lineales en el intervalo entre 0 y aproximadamente 20 rpm. Esto se demuestra por el alto coeficiente de correlación para las ecuaciones de ajuste lineal mostradas en el gráfico. El uso de las nuevas ecuaciones de ajuste lineal para el par de fuerzas del amortiguador proporcionadas por el ajuste lineal ajusta el coeficiente de amortiguación e incluye un valor de par de fuerzas estático. La sustitución de estos nuevos valores en un modelo informático permite una estrecha aproximación de la respuesta del sistema.

Puesto que el par de fuerzas estático se multiplica por la relación de engranajes y se resta directamente de la fuerza

del resorte, se puede desear elegir el amortiguador de velocidad más alta y la relación de engranajes más baja en una realización a modo de ejemplo, por ejemplo, el amortiguador modelo V y una relación de engranajes 4:1. La Figura 35 ilustra un gráfico del volumen de agente terapéutico (en mililitros) frente al tiempo (en segundos) administrado por diferentes jeringas a modo de ejemplo usando un amortiguador modelo V que tiene un coeficiente de amortiguación de aproximadamente 24,9 lbf*s/in (43,599 N*s/cm) y una relación de engranajes a modo de ejemplo de 4:1.

Después de ajustar los modelos informáticos para reflejar el par de fuerzas del amortiguador medido, se diseñó un caracol para linealizar la velocidad de administración del agente terapéutico. La Figura 36 ilustra un gráfico del volumen de agente terapéutico (en mililitros) administrado y el diámetro del caracol o bobina de leva (en pulgadas) frente al tiempo (en segundos). Puesto que el diámetro del caracol cambia durante la administración, los datos de posición angular se integraron numéricamente a lo largo de la curva del caracol para dar los datos de posición lineal del accionador de émbolo en cada punto de datos.

La Figura 36 muestra que la velocidad de administración medida real es aproximadamente 10 % más lenta que la predicha por el modelo, pero es casi constante como se demuestra por el alto coeficiente de correlación (0,9995). La discrepancia entre los datos medidos y predichos se puede explicar por ineficiencias en el engranaje, por ejemplo, áreas donde se une el engranaje se pueden observar como cambios nítidos en la pendiente en el gráfico. La discrepancia también se puede explicar por la correa que acopla el caracol al accionador de émbolo que no está perfectamente en línea con el accionador de émbolo, o la velocidad de resorte del accionador de émbolo que está más baja en realidad que la calculada. Independientemente de la fuente de error, el reducir aproximadamente 5 % la velocidad del resorte del accionador de émbolo puede producir una correlación casi perfecta (1,0).

Se probaron diferentes mecanismos de amortiguación a modo de ejemplo a diferentes temperaturas para determinar el efecto de la temperatura sobre el efecto de amortiguación, es decir, la linealidad de la administración del agente terapéutico. El par de fuerzas de la amortiguación giratoria viscosa depende de la viscosidad de la grasa de silicio dentro del amortiguador giratorio. La viscosidad de la grasa de silicio depende en parte de la temperatura del entorno circundante. También se probaron diferentes mecanismos de amortiguación a modo de ejemplo para determinar el efecto de la variabilidad de fabricación en los mecanismos de amortiguación sobre el efecto de amortiguación, es decir, la linealidad de la administración del agente terapéutico. Las variaciones en la fabricación del amortiguador pueden afectar el par de fuerzas de resistencia proporcionado por el amortiguador.

La Figura 37 ilustra un gráfico del volumen de agente terapéutico (en mililitros) administrado frente al tiempo (en segundos) logrado por: (i) un primer amortiguador a temperatura ambiente, (ii) el primer amortiguador a aproximadamente 40 grados Fahrenheit (4,4 °C) (en un refrigerador), (iii) un segundo amortiguador, (iv) el segundo amortiguador a aproximadamente 0 grados Fahrenheit (-17,8 °C) (en un congelador), (v) un tercer amortiguador que tiene variabilidad de fabricación con respecto al primer y segundo amortiguadores, y (vi) un cuarto amortiguador que tiene variabilidad de fabricación con respecto al primer y segundo amortiguadores.

La Figura 37 muestra que cambios en la temperatura no afectaron sustancialmente el efecto de amortiguación, es decir, la linealidad de la administración del agente terapéutico. Sin embargo, la velocidad de administración se afectó en algunos casos disminuyendo la temperatura, por ejemplo, para el primer amortiguador. Similarmente, la variabilidad de fabricación en los mecanismos de amortiguación no afectó sustancialmente el efecto de amortiguación, es decir, la linealidad de la administración del agente terapéutico. Sin embargo, la velocidad de administración se afectó en algunos casos por la variabilidad de fabricación. Los valores de amortiguador del par de fuerza variaron aproximadamente 5 % en el grupo de muestras probado.

Así, se pueden configurar uno o más factores para controlar la linealidad y/o la velocidad de administración del agente terapéutico que incluyen, pero no se limitan a, la relación de engranajes, el coeficiente de amortiguación, desviaciones de la fabricación en el amortiguador, desviaciones de la fabricación en el accionador de émbolo, y similares. Además, se pueden variar otras características del accionador de émbolo para controlar la linealidad y/o la velocidad de flujo del agente terapéutico.

La Figura 38 ilustra un esquema de una porción de un dispositivo automático de inyección a modo de ejemplo de la presente divulgación 2600 que emplea un caracol y un mecanismo de escape. El dispositivo 2600 incluye un mecanismo de accionamiento de émbolo para accionar automáticamente un tapón 2408 contenido en una jeringa o cartucho 2404. En el mecanismo de accionamiento de émbolo a modo de ejemplo, se puede usar un escape fuera de control 2602 para resistir la aceleración del accionador de émbolo 2406 proporcionando amortiguación lineal. En el escape fuera de control 2602 a modo de ejemplo, se proporciona una rueda de escape que tiene una pluralidad de dientes sobre su periferia circunferencial y se proporciona una paleta en la proximidad de la rueda de escape. En una realización a modo de ejemplo, la rueda de escape puede tener 30 dientes, aunque a modo de ejemplo las ruedas de escape no se limitan a 30 dientes. La rueda de escape se puede acoplar a la bobina 2426 mediante uno o más engranajes que forman un tren de engranajes. En una realización a modo de ejemplo, una relación de engranajes de 50:1 puede acoplar la bobina 2426 a la rueda de escape, pero se pueden usar otras relaciones de escape a modo de ejemplo. La paleta puede tener un momento de masa ajustable de inercia a modo de agujeritos que se pueden presentar con una o más espigas, por ejemplo, espigas de centrado de acero.

En operación, cuando se aplica el par de fuerzas a la rueda de escape, la rueda de escape gira y un diente de la rueda de escape confiere un par de fuerzas de impulso sobre la paleta de forma que se invierta la energía cinética de la paleta. El diente empuja a un lado un brazo de la paleta. Esto provoca que la paleta oscile, que libera el diente de la rueda de escape, llevando simultáneamente el brazo alterno de la paleta hacia interferencia con un segundo diente de la rueda de escape. Como tal, a medida que gira la rueda de escape, su movimiento se detiene por el impacto periódico con la paleta, permitiendo así que la rueda de escape gire solo cuando la paleta está libre para oscilar. A medida que aumenta el par de fuerzas aplicado a la rueda de escape, la rueda de escape confiere un impulso más fuerte a la paleta, aumentando así la velocidad de oscilación de la paleta y, por tanto, permitiendo que la rueda de escape se mueva más rápidamente.

Suponiendo que las colisiones entre los dientes de la rueda de escape y la paleta son perfectamente elásticos, la paleta absorbe, para cada impacto:

$$T = J\dot{\phi}^2$$

La disipación de potencia de la paleta es directamente proporcional a la frecuencia de oscilación de la paleta ω debido a que ocurren dos colisiones entre la rueda de escape y la paleta para cada oscilación de la paleta. Así:

$$P = 2\omega J\dot{\phi}^2$$

Suponiendo un tiempo de impulso de cero, puesto que las colisiones son perfectamente elásticas, se puede suponer que la magnitud de la velocidad angular $\dot{\phi}$ es constante y se relaciona con $\phi_{\text{máx}}$, la distancia angular entre colisiones (en radianes) se puede representar por:

$$\dot{\phi} = 2\omega\phi_{\text{máx}}$$

Así,

$$P = 8J\omega^3\phi_{\text{máx}}^2$$

La velocidad rotacional de la rueda de escape $\dot{\theta}$ está relacionada con el número de dientes n y la frecuencia de oscilación ω y se puede representar como:

$$\dot{\theta} = \frac{2\pi\omega}{n} \Rightarrow \omega = \frac{n\dot{\theta}}{2\pi}$$

Así,

$$P = \frac{J\phi_{\text{máx}}^2 n^3 \dot{\theta}^3}{\pi^3}$$

Puesto que $P = C_{\theta}\dot{\theta}^2$ para un amortiguador giratorio viscoso:

$$C_{\theta} = \frac{J\phi_{\text{máx}}^2 n^3 |\dot{\theta}|}{\pi^3}$$

$$\Rightarrow F_x = \left(\frac{2nN}{\pi D}\right)^3 J\phi_{\text{máx}}^2 |\dot{x}| * \dot{x} = C_x |\dot{x}| * \dot{x}$$

que crea una ecuación diferencial no lineal.

En otro mecanismo de accionamiento de émbolo a modo de ejemplo, se puede usar un escape de áncora suizo para resistir la aceleración del accionador de émbolo. Suponiendo un sistema de coordenadas en que $\theta=0$ está en el equilibrio de un resorte de bobina unido a una rueda de balance. Si la amortiguación es despreciable en este sistema, entonces:

$$J\ddot{\theta} + k\theta = 0$$

Donde k es la constante de resorte torsional del resorte de bobina y J es el momento de masa de inercia:

$$J = \int r^2 dm$$

Donde r es la distancia del centro de rotación y m es la masa, la frecuencia natural del sistema es:

$$\omega_0 = \sqrt{\frac{k}{J}}$$

Si la rueda de escape tiene n dientes y un tren de engranajes de espuela de reducción de velocidad N acopla la rueda de escape a una bobina de diámetro D, entonces la bobina gira a la velocidad angular:

$$\dot{\phi} = \frac{2\pi\omega_0}{nN}$$

Tomando la derivada de la ecuación que relaciona θ con x:

$$\frac{d}{dt} \left(\phi = \frac{2(x - x_0)}{D} \right)$$

que da:

$$\dot{\phi} = \frac{2\dot{x}}{D}$$

Así,

$$\dot{x} = \frac{\pi D \omega_0}{nN} = \frac{\pi D}{nN} \sqrt{\frac{k}{J}}$$

Los componentes ilustrados en la Figura 38 que son comunes a la Figura 24 se describen con referencia a la Figura 24.

La Figura 39 ilustra un mecanismo de accionamiento de émbolo 3900 a modo de ejemplo que emplea uno o más mecanismos de desviación lineal para proporcionar una fuerza para expulsar un agente terapéutico de la porción de cilindro 3902 de un dispositivo automático de inyección portátil. La porción de cilindro 3902 se extiende longitudinalmente entre un extremo proximal y un extremo distal, y está configurada para contener una dosis de un agente terapéutico. Un extremo distal de la porción de cilindro 3902 se acopla a una aguja de jeringa 3904. Un tapón 3906 se proporciona de forma móvil dentro de la porción de cilindro 3902 para sellar la dosis del agente terapéutico.

Se proporcionan uno o más resortes lineales 3908 para proporcionar una fuerza de desviación sobre el tapón 3906 para mover el tapón 3906 dentro de la porción de cilindro 3902 hacia la aguja de jeringa 3904 durante una inyección en un estado de inyección. Un extremo distal del resorte lineal 3908 está en la proximidad de y/o en contacto con un émbolo 3916 que tiene una pluralidad de dientes configurados para el acoplamiento con un mecanismo de amortiguación. El émbolo 3916 se puede proporcionar en la proximidad de y/o en contacto con un extremo distal de un mecanismo de transmisión de fuerza, por ejemplo, uno o más rodamientos de bolas 3910.

Un extremo distal de los rodamientos de bolas 3910 también puede estar en la proximidad de y/o en contacto con el tapón 3906 de forma que se transmita la fuerza de desviación del resorte 3908 al tapón 3906 a través de los rodamientos de bolas 3910. Los rodamientos de bolas 3910 se pueden encerrar en un carril encerrado 3912 que restringe el movimiento lateral o de lado de los rodamientos de bolas 3910. Es decir, la fuerza de desviación del resorte 3908 provoca que el émbolo 3916 y, a su vez, los rodamientos de bolas 3910 se muevan sustancialmente en un modo hacia atrás o hacia adelante, es decir, hacia o lejos del tapón 3906. El uso de los rodamientos de bolas 3910 permite la redirección de la fuerza de desviación al tapón 3906 y permite la minimización del tamaño del dispositivo. Cuando se acciona, el resorte 3908 ejerce una fuerza de desviación en la dirección del tapón 3906. La

fuerza de desviación se transmite por el émbolo 3916 y los rodamientos de bolas 3910 al tapón 3906 y provoca que el tapón 3906 se mueva hacia la aguja de jeringa 3904 dentro de la porción de cilindro 3902. Esto provoca que el agente terapéutico se expulse a través de la aguja de jeringa 3904 al exterior de la porción de cilindro 3902.

5 Se puede proporcionar un mecanismo de amortiguación 3914, por ejemplo, un amortiguador viscoso giratorio, y asociar al resorte 3908 y/o al émbolo 3916 para regular la velocidad de administración del agente terapéutico. El amortiguador 3914 puede incluir un cubo y una pluralidad de dientes que se extienden de una forma radial alrededor del cubo. Los dientes del amortiguador 3914 se pueden configurar para el acoplamiento con los dientes del émbolo 3916. El amortiguador 3914 puede proporcionar una fuerza proporcional a la velocidad de movimiento del émbolo
10 3916 para regular la velocidad de administración. Como tal, el sistema 3900 a modo de ejemplo se puede usar para proporcionar la lenta liberación controlada del agente terapéutico configurando la fuerza proporcionada por el resorte 3908 y/o las propiedades del amortiguador 3914.

15 La Figura 40 ilustra un mecanismo de accionamiento de émbolo 4000 a modo de ejemplo que emplea uno o más resortes de reloj para proporcionar una fuerza a un tapón en una porción de cilindro para expulsar un agente terapéutico de la porción de cilindro. Se proporciona un medio de desviación 4002 por un resorte de bobina helicoidal de compresión caracterizado por bobinas de resorte de diámetro progresivamente creciente, de forma que cuando el resorte se comprime, las bobinas anidan una dentro de la otra en el modo de un resorte de reloj, ocupando así el mínimo espacio. Una porción del resorte 4002 está en la proximidad de y/o en contacto con un
20 mecanismo de escape mecánico 4004 de manera que la fuerza de desviación giratoria del resorte 4002 se convierta en un desplazamiento lineal del mecanismo de escape mecánico 4004. El mecanismo de escape mecánico 4004 puede estar en la proximidad de y/o en contacto con el tapón de forma que la fuerza de desviación del resorte 4002 se transmita como un desplazamiento lineal al tapón a través del movimiento del mecanismo de escape mecánico 4004. Es decir, la fuerza de desviación del resorte 4002 provoca que el mecanismo de escape mecánico 4004 se
25 mueva sustancialmente en un modo hacia atrás o hacia adelante, es decir, hacia o lejos del tapón. El uso del mecanismo de escape mecánico 4004 permite la redirección de la fuerza de desviación al tapón y permite la minimización del tamaño del dispositivo.

30 Cuando se acciona, el resorte 4002 ejerce una fuerza de desviación que se convierte en una fuerza hacia adelante y hacia atrás por el mecanismo de escape mecánico 4004 en la dirección del tapón. La fuerza de desviación se transmite directa o indirectamente al tapón y provoca que el tapón se mueva hacia la aguja dentro de la porción de cilindro. Esto provoca que el agente terapéutico se expulse a través de la aguja al exterior de la porción de cilindro. Como tal, el sistema 4000 a modo de ejemplo se puede usar para proporcionar la lenta liberación controlada del agente terapéutico configurando la fuerza proporcionada por el resorte 4002 y/o el desplazamiento lineal
35 proporcionado por el mecanismo de escape mecánico 4004. El mecanismo de escape mecánico 4004 se puede configurar para controlar, por ejemplo, la cantidad de avance por ciclo. El resorte 4002 se puede dimensionar para predominar sobre las fuerzas de adhesión-deslizamiento.

40 Las Figuras 41 y 42 ilustran un dispositivo automático de inyección a modo de ejemplo de la presente divulgación 4100 que emplea un mecanismo de accionamiento de émbolo basado en fluido en el que se usan la presión del fluido y/o el movimiento de un fluido de trabajo para mover un tapón dentro de la porción de cilindro de una jeringa o cartucho. El mecanismo de accionamiento de émbolo incluye uno o más circuitos de fluido para proporcionar una fuerza a un tapón para expulsar una dosis de un agente terapéutico de una porción de cilindro 4104 de una jeringa o cartucho. La Figura 41 es un esquema del dispositivo automático de inyección 4100 a modo de ejemplo y la
45 Figura 40 es una vista en perspectiva del dispositivo automático de inyección 4100 a modo de ejemplo. El dispositivo automático de inyección portátil 4100 puede incluir un elemento de presión 4106 que almacena un fluido de trabajo incompresible que proporciona una presión de fluido. Los fluidos de trabajo a modo de ejemplo pueden incluir, pero no se limitan a, agua, aire, aceite, y similares. Los elementos de presión 4106 a modo de ejemplo pueden incluir, pero no se limitan a, una vesícula elástica, un cilindro maestro, una jeringa de resorte cargado, y similares.

50 El elemento de presión 4106 se puede acoplar a un limitador de flujo 4108 mediante una tubería 4110. El limitador de flujo 4108 puede restringir el flujo del fluido de trabajo de manera que la presión del fluido aguas arriba del limitador de flujo sea mayor que la presión del fluido aguas abajo del limitador de flujo. El limitador de flujo 4108 puede incluir un orificio de diámetro que varía desde aproximadamente 0,001 pulgadas (0,00254 cm) hasta
55 aproximadamente 0,01 pulgadas (0,0254 cm), pero los diámetros de los orificios de limitadores de flujo a modo de ejemplo no se limitan a este intervalo a modo de ejemplo. El orificio del limitador de flujo 4108 puede tener longitudes que varían desde aproximadamente 10 mm hasta aproximadamente 50 mm, pero las longitudes de los orificios de limitadores de flujo a modo de ejemplo no se limitan a este intervalo a modo de ejemplo.

60 Las realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación pueden configurar varias características del sistema de administración para controlar el tiempo de administración total del agente terapéutico. Las realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación también pueden configurar varias características del sistema de administración basándose en la viscosidad del fluido de trabajo y/o el agente terapéutico. Las características a modo de ejemplo pueden incluir, pero no se limitan a, el diámetro del orificio, la longitud del orificio, la viscosidad del fluido de trabajo, y similares. Por ejemplo, se puede disminuir el diámetro del orificio del limitador de flujo para aumentar el
65 tiempo de administración total.

El limitador de flujo 4108 también se puede acoplar al tapón mediante una tubería 4112. Cuando el fluido de trabajo se libera del elemento de presión 4106 mediante el limitador de flujo 4108, la presión del fluido de trabajo impulsa el tapón hacia adelante dentro de la porción de cilindro 4104 para expulsar la dosis del agente terapéutico de la porción de cilindro 4104.

5 En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, antes de una inyección en un estado pre-inyección, el fluido de trabajo puede no liberarse del elemento de presión 4106. En esta realización a modo de ejemplo, se puede acoplar un activador de la administración (no representado) al elemento de presión 4106 de manera que, tras la activación del activador de la administración, el fluido de trabajo se libere del elemento de presión 4106 en las tuberías 4110 y 4112. La presión de fluido del fluido de trabajo avanza el tapón dentro de la porción de cilindro 4104, inyectando así la dosis dentro de la piel del paciente. Así, el circuito de fluido establecido por el flujo del fluido de trabajo y el limitador de flujo puede proporcionar una fuerza regulada al tapón.

15 En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, la dosis se administra en un perfil de administración lineal, es decir, a una velocidad de administración sustancialmente constante. La linealidad del perfil de administración se puede lograr por la alta presión del fluido de trabajo proporcionada por el elemento de presión 4106 aguas arriba del limitador de flujo 4108 y el efecto de amortiguación proporcionado por el limitador de flujo 4108. La presión aguas arriba del limitador de flujo 4108 se puede mantener a un alto nivel con respecto a las fuerzas de adhesión-deslizamiento proyectadas de forma que se logre un sistema altamente amortiguado. Para que el tapón se mueva hacia adelante dentro de la porción de cilindro 4104, el tapón necesitaría extraer un vacío en el fluido de trabajo entre el limitador de flujo 4108 y la porción de cilindro 4104, que es difícil de lograr a un grado apreciable debido a que el fluido de trabajo es esencialmente incompresible.

25 Los circuitos de administración hidráulica amortiguados a modo de ejemplo permiten el movimiento del tapón mediante dosificación volumétrica, en vez de por una aplicación directa de fuerza, minimizando así los fenómenos de adhesión-deslizamiento en el perfil de administración del agente terapéutico.

30 En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, se puede administrar un volumen a modo de ejemplo de 0,8 mililitros de agente terapéutico a una presión de administración a modo de ejemplo de aproximadamente 16,5 psi (1,15 kg/cm²) dentro de una duración a modo de ejemplo de aproximadamente 12 minutos. En otra realización a modo de ejemplo, se puede administrar un volumen a modo de ejemplo de 0,8 mililitros de agente terapéutico a una presión de administración a modo de ejemplo de aproximadamente 5 psi (0,35 kg/cm²) dentro de una duración a modo de ejemplo de aproximadamente 17 minutos.

35 La Figura 43 ilustra un gráfico de la cantidad acumulada de agente terapéutico (en gramos) frente al tiempo (en segundos) como se administra por un sistema de administración a modo de ejemplo a una presión de administración a modo de ejemplo de aproximadamente 16,5 psi (1,15 kg/cm²). La Figura 44 ilustra un gráfico del volumen acumulado de agente terapéutico (en mililitros) frente al tiempo (en segundos) como se administra por un sistema de administración a modo de ejemplo que incluye un primer limitador de flujo a modo de ejemplo que tiene un diámetro a modo de ejemplo de aproximadamente 0,008 pulgadas (0,020 cm) y una longitud a modo de ejemplo de aproximadamente 34,3 mm. El tiempo de administración total para administrar aproximadamente 1 mililitro de un agente terapéutico fue aproximadamente veinte segundos. La Figura 45 ilustra un gráfico del volumen acumulado de agente terapéutico (en mililitros) frente al tiempo (en segundos) como se administra por un sistema de administración a modo de ejemplo que incluye un segundo limitador de flujo a modo de ejemplo que tiene un diámetro a modo de ejemplo de aproximadamente 0,002 pulgadas (0,005 cm) y una longitud a modo de ejemplo de aproximadamente 34,3 mm. El tiempo de administración total para administrar aproximadamente 1 mililitro de un agente terapéutico fue aproximadamente 15 minutos. En los gráficos ilustrativos, el perfil de administración es sustancialmente lineal, es decir, sustancialmente constante con el tiempo, y no muestra un bolo inicial o cambio abrupto o inflexión representativos de velocidades de administración incoherentes.

50 La Figura 46 es un dibujo esquemático de un dispositivo automático de inyección 4600 a modo de ejemplo que emplea uno o más circuitos de fluido para proporcionar una fuerza para expulsar un agente terapéutico de un ensamblaje de cartucho. La Figura 47 es una vista desde arriba del dispositivo 4600 a modo de ejemplo. El dispositivo automático de inyección 4600 a modo de ejemplo incluye una porción de cilindro 4602 que contiene una dosis de un agente terapéutico. Se proporciona un extremo distal de la porción de cilindro 4602 en la proximidad de o acoplado a una aguja de jeringa (escondida por un cubreagujas 4604) que se cubre protectoramente por un cubreagujas 4604. El dispositivo 4600 incluye un botón de inyección que incluye un tabique y lleva una aguja de inyección (no representada). En una realización a modo de ejemplo, el dispositivo 4600 puede incluir un portaguas de inyección 4606 para contener la aguja de inyección. En una realización a modo de ejemplo, la aguja de inyección se puede extender sustancialmente ortogonalmente al plano del dispositivo como se ilustra, y se puede mantener en su sitio por el portador de aguja 4606. Se puede proporcionar un bloqueo de la aguja 4608 para prevenir que la aguja de inyección salga de la carcasa una vez acoplada y se puede localizar en la carcasa cerca de la aguja de inyección.

65 En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, se puede proporcionar un accionador de jeringa o de cartucho 4610 para avanzar la porción de cilindro 4602 dentro de la carcasa hacia el tabique. Se puede

proporcionar un activador para la activación del accionador de jeringa o de cartucho 4610, por ejemplo, cuando el botón de inyección se presiona o cuando se retira el cubreagujas 4604.

5 En esta realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, se proporciona un cilindro maestro 4612 que contiene un fluido de trabajo para proporcionar una presión de fluido para accionar un tapón 4614 dentro de la porción de cilindro 4602. El cilindro maestro 4612 se puede acoplar a un activador de la administración 4616 que, cuando se activa, libera el fluido de trabajo en comunicación fluida con el tapón 4614 y permite que la presión del fluido avance el tapón 4614 dentro de la porción de cilindro 4602.

10 Las realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación también proporcionan sistemas de retracción de la aguja para retraer una aguja de inyección desde una posición verticalmente bajada (o una posición extendida o desplegada) fuera de la carcasa del dispositivo en la región de contacto con el paciente hasta una posición verticalmente subida (o una posición retraída) dentro de la carcasa del dispositivo. El dispositivo automático de inyección portátil 4600 incluye un mecanismo de retracción que sube automáticamente el botón de inyección desde una posición verticalmente pulsada dentro de la carcasa durante una inyección en un estado de inyección hasta una posición verticalmente subida dentro de la carcasa en un estado post-inyección después de una inyección. En una realización a modo de ejemplo, el mecanismo de retracción puede ser un elemento telescópico. El cilindro maestro 4612 se puede acoplar a un activador de la retracción que, cuando se activa, libera el fluido de trabajo en comunicación fluida con el activador de la retracción y permite que la presión del fluido active el mecanismo de retracción.

20 La Figura 48 ilustra una vista desde arriba del dispositivo 4600 que muestra un conducto 4802 que acopla el cilindro maestro 4612 a un limitador de flujo 4804, un conducto 4806 que acopla el limitador de flujo 4804 al tapón en la porción de cilindro del dispositivo, y un conducto 4808 que acopla el cilindro maestro 4612 a un mecanismo de retracción 4810 mediante una válvula 4812, por ejemplo, una válvula de control. La Figura 49 ilustra un diagrama esquemático del dispositivo 4600.

25 La válvula de control 4812 puede tener una presión de apertura adecuada a la cual o por encima de la cual la válvula de control 4812 permite el fluido en el conducto 4808 acoplado al mecanismo de retracción 4810. En una realización a modo de ejemplo, la presión de apertura es superior a la máxima presión del fluido en el conducto 4806 requerida para impulsar el tapón durante una inyección en un estado de inyección. De otro modo, no deseablemente, el proceso de retracción de la aguja puede empezar durante o incluso antes de la inyección. En una realización a modo de ejemplo, la presión en el conducto 4806 al final del movimiento del tapón durante una inyección en un estado de inyección es superior a la presión de apertura. De otro modo, al final del movimiento del tapón, la presión en el conducto 4808 puede ser insuficiente para activar el mecanismo de retracción 4810. El volumen del fluido de trabajo en el cilindro maestro 4612 es suficiente para administrar la dosis entera del agente terapéutico y para activar el mecanismo de retracción 4810.

30 En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, el mecanismo de retracción 4810 y la válvula de control 4812 se pueden proporcionar por separado. En otra realización a modo de ejemplo, el mecanismo de retracción 4810 y la válvula de control 4812 se pueden proporcionar como un único elemento, por ejemplo, como un diafragma de inversión.

35 La Figura 50 ilustra un gráfico de la presión después de la válvula de control y detrás del tapón (en psi) frente al tiempo (en segundos) en una realización a modo de ejemplo. En una realización a modo de ejemplo, la presión de apertura de la válvula de control puede ser aproximadamente 7,5 psi (0,527 kg/cm²) y el diámetro del orificio del limitador de flujo puede ser aproximadamente 0,008 pulgadas (0,020 cm).

40 Durante una inyección en un estado de inyección, el limitador de flujo 4804 puede provocar que la presión en el conducto 4802 sea aproximadamente 10 a aproximadamente 15 psi (0,703 - 1,054 kg/cm²), mientras que la presión en el conducto 4806 puede ser aproximadamente 5 a aproximadamente 6 psi (0,351 - 0,421 kg/cm²). La válvula de control 4812 previene así que cualquier flujo del fluido de trabajo entre en el conducto 4808 mientras que el tapón se está moviendo durante la inyección. Una vez deja de moverse el tapón al final de la inyección, es decir, cuando la dosis se ha expulsado completamente de la porción de cilindro, la presión en el conducto 4806 aumenta más allá de 7,5 psi (0,527 kg/cm²). Esto provoca que se abra la válvula de control 4812, permitiendo que el fluido de trabajo circule en el conducto 4808 que activa el mecanismo de retracción 4810. El mecanismo de retracción 4810 desbloquea a su vez el bloqueo de la aguja y retrae el botón de inyección/portador 4606 que lleva la aguja de inyección. Debido a que se basa en la ecualización de la presión en el circuito hidráulico, el proceso de retracción de la aguja garantiza que la dosis entera se administre antes de que se retraiga la aguja de inyección, maximice la utilización del agente terapéutico y minimice el sobrellenado requerido en la porción de cilindro 4602.

45 Se puede usar cualquier mecanismo activador adecuado para activar los sistemas de retracción de la aguja. En una realización a modo de ejemplo, el mecanismo activador puede activar automáticamente el sistema de retracción de la aguja cuando el dispositivo automático de inyección portátil se mueve desde un estado de inyección hasta un estado post-inyección. En una realización a modo de ejemplo, el fin de la administración de una dosis terapéuticamente eficaz del agente terapéutico puede activar el sistema de retracción de la aguja. En otra realización

a modo de ejemplo, la retirada del dispositivo del paciente antes del fin de la administración de una dosis terapéuticamente eficaz del agente terapéutico puede activar el sistema de retracción de la aguja. En otra realización a modo de ejemplo, el sistema de retracción de la aguja puede ser manualmente activado por un usuario.

5 La Figura 51 ilustra una vista lateral de un dispositivo automático de inyección 5100 a modo de ejemplo en el que la carcasa 5102 del dispositivo automático de inyección portátil 5100 incluye un pie sensor de piel 5104, que es una estructura en una realización a modo de ejemplo alojada debajo o en la porción de la carcasa 5102 proximal al sitio de inyección. En una realización a modo de ejemplo, antes de la inyección del agente terapéutico y durante la inyección, el pie sensor de piel 5104 es retenido dentro de o forma una porción de la parte inferior de la carcasa 10 5102. Cuando el dispositivo automático de inyección portátil 5100 se une al sitio de inyección y se activa, el pie sensor de piel 5104 puede estar libre para moverse, pero puede estar restringido por el sitio de inyección. En una realización a modo de ejemplo, cuando el dispositivo automático de inyección portátil 5100 se retira del sitio de inyección, independientemente de si se completó la administración de fármaco, el pie sensor de piel 5104 ya no está restringido, y se extiende y proyecta fuera de la periferia de la carcasa 5102. Esto, a su vez, activa un activador de la retracción. Cuando se activa el activador de la retracción, un mecanismo de retracción retrae la aguja de inyección que puede también subir el botón de inyección desde la posición verticalmente bajada hasta la posición verticalmente subida, de manera que el botón de inyección sobresalga de la parte superior de la carcasa 5102 y la aguja de inyección se retrae dentro de la carcasa 5102.

20 *V. Sistemas de protección de la aguja a modo de ejemplo*

Las realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación proporcionan diferentes sistemas de protección de la aguja a modo de ejemplo para mantener la aguja de inyección dentro del dispositivo automático de inyección portátil en un estado post-inyección después de una inyección. La protección de la aguja previene que pinchazos 25 accidentales de la aguja lesionen al paciente o cualquier otro ser humano en la proximidad del dispositivo automático de inyección portátil.

Las Figuras 52A y 52B ilustran un sistema de protección de la aguja 5200 a modo de ejemplo que mantiene una aguja de inyección 5202 en una posición retraída dentro de una carcasa 5204 de un sistema automático de inyección. La aguja de inyección 5202 es móvil con respecto a la carcasa 5204 lejos de o hacia la piel del paciente. Cuando la aguja 5202 está en una posición dentro de la carcasa 5204 más alejada de la piel del paciente, la aguja 5202 está en una posición retraída y no sobresale fuera de la carcasa 5204. Cuando la aguja 5202 está en una posición dentro de la carcasa 5204 más próxima a la piel del paciente, la aguja 5202 está en una posición insertada o desplegada y sobresale completa o parcialmente de la carcasa 5204. La carcasa 5204 se puede proporcionar con una abertura 5206 a través de la que la aguja 5202 puede sobresalir fuera de la carcasa 5204.

El sistema de protección de la aguja 5200 emplea un mecanismo de barrera 5208 que previene que la aguja 5202 sobresalga de la carcasa 5204 en un estado pre-inyección antes de una inyección y en un estado post-inyección después de una inyección cuando la aguja 5202 está en la posición retraída. La Figura 52A ilustra el sistema 5200 en el que la aguja 5202 está en una posición insertada o desplegada y sobresale completa o parcialmente a través de la abertura 5206 fuera de la carcasa 5204, por ejemplo, durante una inyección en un estado de inyección. En este caso, el mecanismo de barrera 5208 se desplaza lejos de la abertura 5206 de manera que la abertura 5206 esté abierta al exterior de la carcasa 5204, y la aguja 5202 esté libre para sobresalir a través de la abertura 5206 al exterior de la carcasa 5204. La Figura 52B ilustra el sistema 5200 en el que la aguja 5202 está en una posición 45 retraída y no sobresale de la carcasa 5204, por ejemplo, en un estado pre-inyección y un estado post-inyección. En este caso, el mecanismo de barrera 5208 está alineado con y cubre la abertura 5206 de manera que la abertura 5206 ya no esté abierta al exterior de la carcasa 5204, y la aguja 5202 no esté libre para sobresalir a través de la abertura 5206 al exterior de la carcasa 5204. En una realización a modo de ejemplo, el mecanismo de barrera 5208 se puede mover giratoriamente alrededor de un punto de rotación entre una primera posición en la que expone la abertura 5206 (en la Figura 52A) y una segunda posición en la que cubre la abertura 5206 (en la Figura 52B).

Las Figuras 53A y 53B ilustran otro sistema de protección de la aguja 5300 a modo de ejemplo proporcionado en la carcasa 5302 de un sistema automático de inyección. El sistema automático de inyección incluye una aguja de inyección 5304 que es móvil con respecto a la carcasa 5302 lejos de o hacia la piel del paciente. Cuando la aguja 5304 está en una posición dentro de la carcasa 5302 más alejada de la piel del paciente, la aguja 5304 está en una posición retraída y no sobresale fuera de la carcasa 5302. Cuando la aguja 5304 está en una posición dentro de la carcasa 5302 más próxima a la piel del paciente, la aguja 5304 está en una posición insertada o desplegada y sobresale completa o parcialmente de la carcasa 5302.

El sistema de protección de la aguja 5300 incluye un manguito de bloqueo de la aguja 5306 proporcionado en la proximidad de la aguja de inyección 5304 para bloquear la aguja de inyección en la posición retraída en un estado pre-inyección y un estado post-inyección. El manguito de bloqueo de la aguja 5306 se puede acoplar a un perno 5308 dispuesto en una hendidura 5310. El perno 5308 puede estar en una primera posición (ilustrada en la Figura 53A) con respecto a la hendidura 5310 en la que el manguito de bloqueo de la aguja 5306 bloquea la aguja de inyección 5304 en la posición retraída dentro de la carcasa 5302. El perno 5308 puede estar en una segunda posición (ilustrada en la Figura 53B) con respecto a la hendidura 5310 en la que el manguito de bloqueo de la aguja 60 65

5306 permite que la aguja de inyección 5304 sobresalga fuera de la carcasa 5302.

En una realización a modo de ejemplo de la presente invención, un activador de la retracción de retirada temprana 5312 que, cuando se activa, activa un mecanismo de retracción que retrae la aguja de inyección 5304 en la carcasa 5302. El activador de la retracción de retirada temprana 5312 se puede activar cuando el dispositivo automático de inyección portátil 5300 se retira del sitio de inyección antes de que se administre completamente la dosis terapéuticamente eficaz de agente terapéutico. En una realización a modo de ejemplo, el activador de la retracción de retirada temprana 5312 puede incluir un pestillo 5314, por ejemplo, un gancho flexible de plástico, que se suelta tras la retirada del dispositivo automático de inyección portátil 5300 del sitio de inyección. La Figura 53A muestra el activador de la retracción de retirada temprana 5312 en el que el pestillo 5314 se acopla a una porción del manguito de cierre 5306 cuando el dispositivo de inyección portátil se acopla al sitio de inyección. La Figura 53B muestra el activador de la retracción de retirada temprana 5312 en el que el pestillo 5314 se libera de la porción del manguito de cierre 5306 cuando el dispositivo de inyección portátil se retira del dispositivo de inyección. La liberación del pestillo 5314 de la porción del manguito de cierre 5306 activa el mecanismo de retracción. Un mecanismo de retracción a modo de ejemplo puede ser sensible a un activador de la retracción de fin de dosis y sensible al activador de la retracción de retirada temprana 5310 para retraer automáticamente la aguja de inyección 5304 del sitio de inyección.

La Figura 54 ilustra un sistema de protección de la aguja 5400 a modo de ejemplo que mantiene una aguja de inyección sostenida por un portador de la inyección 5402 en una posición retraída dentro de una carcasa 5404 de un sistema automático de inyección. La aguja de inyección es móvil con respecto a la carcasa 5404 lejos de o hacia la piel del paciente. Cuando la aguja de inyección está en una posición dentro de la carcasa 5404 más alejada de la piel del paciente, la aguja está en una posición retraída y no sobresale fuera de la carcasa 5404. Cuando la aguja está en una posición dentro de la carcasa 5404 más próxima a la piel del paciente, la aguja está en una posición insertada o desplegada y sobresale completa o parcialmente de la carcasa 5404. La carcasa 5404 se puede proporcionar con una abertura a través de la que la aguja puede sobresalir fuera de la carcasa 5404.

El sistema de protección de la aguja 5400 incluye un bloqueo de la aguja 5408 proporcionado en la proximidad de o en contacto con el portador de la aguja 5402. En una realización a modo de ejemplo, el bloqueo de la aguja 5408 puede ser un miembro pivotante o de giro que puede pivotar o girar alrededor de un punto pivotante o interfase. Se puede proporcionar un mecanismo de liberación del bloqueo de la aguja 5410 en la proximidad de o en contacto con el bloqueo de la aguja 5408. El mecanismo de liberación del bloqueo de la aguja 5410 puede estar en una primera posición cuando la aguja de inyección está en una posición verticalmente bajada y sobresale fuera de la carcasa 5404 (en un estado de inyección), y en una segunda posición cuando la aguja de inyección está en una posición verticalmente subida o retraída dentro de la carcasa 5404 (en un estado pre-inyección o un estado post-inyección)

Cuando el mecanismo de liberación del bloqueo de la aguja 5410 está en la primera posición (es decir, cuando la aguja de inyección está en una posición de inyección verticalmente bajada), el bloqueo de la aguja 5408 puede estar en una posición desbloqueada en la que no bloquea la aguja de inyección en la posición verticalmente subida en la carcasa 5404. Alternativamente, el bloqueo de la aguja 5408 puede estar en una posición bloqueada en la que bloquea la aguja de inyección 5408 en la posición verticalmente bajada en la carcasa 5404. En una realización a modo de ejemplo (es decir, cuando la aguja de inyección está en una posición de inyección verticalmente bajada), la retracción de la aguja de inyección y/o el portador de la aguja 5402 a la posición verticalmente subida dentro de la carcasa 5404 puede activar el mecanismo de liberación del bloqueo de la aguja 5410, es decir, mover el mecanismo de liberación desde la primera posición hasta la segunda posición. Cuando el mecanismo de liberación del bloqueo de la aguja 5410 se mueve hasta la segunda posición, el bloqueo de la aguja 5408 puede pivotar o girar, bloqueando así la aguja de inyección y/o el portador de la aguja 5402 en la posición verticalmente subida en la carcasa 5404.

La Figura 55 ilustra un sistema de protección de la aguja 5500 a modo de ejemplo que mantiene una aguja de inyección sostenido por un portador de la inyección 5502 en una posición retraída dentro de una carcasa 5504 de un sistema automático de inyección. La aguja de inyección es móvil con respecto a la carcasa 5504 lejos de o hacia la piel del paciente. Cuando la aguja de inyección está en una posición dentro de la carcasa 5504 más alejada de la piel del paciente, la aguja está en una posición retraída y no sobresale fuera de la carcasa 5504. Cuando la aguja está en una posición dentro de la carcasa 5504 más próxima a la piel del paciente, la aguja está en una posición insertada o desplegada y sobresale completa o parcialmente de la carcasa 5504. La carcasa 5504 se puede proporcionar con una abertura a través de la que la aguja puede sobresalir fuera de la carcasa 5504.

El sistema de protección de la aguja 5500 incluye un bloqueo de la aguja 5508 proporcionado en la proximidad de o en contacto con el portador de la aguja 5502. En una realización a modo de ejemplo, el bloqueo de la aguja 5508 puede ser un miembro pivotante o de giro que puede pivotar o girar alrededor de un punto pivotante o interfase. El bloqueo de la aguja 5508 puede incluir un mecanismo de desviación 5506 que aplica una fuerza de resorte rotacional al portador de la aguja 5502 alrededor de un eje longitudinal del mecanismo de desviación. En una realización a modo de ejemplo, el bloqueo de la aguja 5508 se puede proporcionar de una manera simétrica alrededor del portador de la aguja 5502 de forma que la fuerza rotacional se aplique por el mecanismo de desviación 5506 sustancialmente simétricamente alrededor del portador de la aguja 5502.

Se puede proporcionar un mecanismo de liberación del bloqueo de la aguja 5510 en la proximidad de o en contacto con el bloqueo de la aguja 5508. El mecanismo de liberación del bloqueo de la aguja 5510 puede estar en una primera posición cuando la aguja de inyección está en una posición verticalmente bajada y sobresale fuera de la carcasa 5504 (en un estado de inyección), y en una segunda posición cuando la aguja de inyección está en una posición verticalmente subida o retraída dentro de la carcasa 5504 (en un estado pre-inyección o un estado post-inyección)

Cuando el mecanismo de liberación del bloqueo de la aguja 5510 está en la primera posición (es decir, cuando la aguja de inyección está en una posición de inyección verticalmente bajada), el mecanismo de desviación 5506 puede aplicar una fuerza de resorte al portador de la aguja 5502 en la dirección en el sentido de las agujas del reloj hacia el cuerpo del paciente de forma que el portador de la aguja 5502 se sostenga en la posición verticalmente bajada. Cuando el mecanismo de liberación del bloqueo de la aguja 5510 está en la segunda posición (es decir, cuando la aguja de inyección está en un estado pre- o post-inyección verticalmente subida), el mecanismo de desviación 5506 puede aplicar una fuerza de resorte al portador de la aguja 5502 en la dirección en el sentido en contra de las agujas del reloj lejos del cuerpo del paciente de forma que el portador de la aguja 5502 se suba y se mantenga en la posición verticalmente subida.

En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, la retracción de la aguja de inyección y/o el portador de la aguja 5502 a la posición verticalmente subida dentro de la carcasa 5504 puede activar el mecanismo de liberación del bloqueo de la aguja 5510, es decir, mover el mecanismo de liberación desde la primera posición hasta la segunda posición. Cuando el mecanismo de liberación del bloqueo de la aguja 5510 se mueve hasta la segunda posición, el bloqueo de la aguja 5508 puede pivotar o girar bajo la fuerza del miembro de desviación 5506 en la dirección en el sentido en contra de las agujas del reloj lejos del cuerpo del paciente, bloqueando así la aguja de inyección y/o el portador de la aguja 5502 en la posición verticalmente subida en la carcasa 5504.

VI. Agentes terapéuticos para su uso en los dispositivos automáticos de inyección a modo de ejemplo

Los dispositivos automáticos de inyección a modo de ejemplo se pueden usar para administrar esencialmente cualquier sustancia o agente terapéutico que sea adecuado para administración por inyección. Normalmente, la sustancia o agente terapéutico estará en una forma fluida, por ejemplo, líquida, aunque también pueden ser adecuadas medicaciones en otras formas tales como geles o semi-sólidos, suspensiones, soluciones de partículas, etc., para su uso si el dispositivo automático de inyección portátil se diseña para permitir la administración de dicha forma de la medicación.

Las medicaciones preferidas son agentes biológicos, tales como anticuerpos, citocinas, vacunas, proteínas de fusión y factores de crecimiento. Se han descrito anteriormente los métodos de preparación de anticuerpos.

Ejemplos no limitantes de otros agentes biológicos que se pueden usar como la medicación en el dispositivo automático de inyección incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos para o antagonistas de citocinas humanas o factores de crecimiento, por ejemplo, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-15, IL-16, IL-18, IL-21, IL-23, interferones, EMAP-II, GM-CSF, FGF y PDGF; anticuerpos para moléculas de la superficie celular tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80 (B7.1), CD86 (B7.2), CD90, CTLA o sus ligandos que incluyen CD154 (gp39 o CD40L); inhibidores de la enzima convertora de TNF α (TACE); inhibidores de IL-1 (inhibidores de la enzima convertora de interleucina-1, IL-1RA, etc.); interleucina 11; antagonistas de IL-18 que incluyen anticuerpos IL-18 o receptores solubles de IL-18, o proteínas de unión de IL-18; inhibidores anti-CD4 no supresores; antagonistas de la vía coestimulante CD80 (B7.1) o CD86 (B7.2) que incluyen anticuerpos, receptores solubles o ligandos antagonistas; agentes que interfieren con la señalización por pro-citocinas inflamatorias tales como TNF α o IL-1 (por ejemplo, IRAK, NIK, IKK, inhibidores de cinasas p38 o MAP); inhibidores de la enzima convertora (ICE) de IL-1; inhibidores de la señalización de linfocitos T tales como inhibidores de cinasas; inhibidores de la metaloproteínasa; inhibidores de la enzima convertora de angiotensina; receptores de citocinas solubles y sus derivados (por ejemplo, receptores solubles de p55 o p75 TNF y los derivados p75TNFRlgG (Enbrel™ y p55TNFRlgG (Lenercept)), sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R); citocinas antiinflamatorias (por ejemplo, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 y TGF-beta); Rituximab; IL-1 TRAP; MRA; CTLA4-Ig; IL-18 BP; anti-IL-18; anti-IL15; IDEC-CE9,1/SB 210396 (anticuerpo anti-CD4 primatzado no supresor; IDEC/SmithKline; véase por ejemplo, *Arthritis & Rheumatism* (1995) Vol. 38; S185); DAB 486-IL-2 y/o DAB 389-IL-2 (proteínas de fusión de IL-2; Seragen; véase, por ejemplo, *Arthritis & Rheumatism* (1993) Vol. 36; 1223); Anti-Tac (anti-IL-2Ra humanizada; Protein Design Labs/Roche); IL-4 (citocina antiinflamatoria; ADN/Schering); IL-10 (SCH 52000; IL-10 recombinante, citocina antiinflamatoria; DNAX/Schering); agonistas de IL-10 y/o IL-4 (por ejemplo, anticuerpos agonistas); IL-1RA (antagonista de receptores de IL-1; Synergen/Amgen); anakinra (Kineret®/Amgen); TNF-bp/s-TNF (proteína de unión a TNF soluble; véanse por ejemplo, *Arthritis & Rheumatism* (1996) 39(9, suplemento); S284; *Amer. J. Physiol. - Heart and Circulatory Physiology* (1995) 268:37-42); R973401 (inhibidor de la fosfodiesterasa tipo IV; véase, por ejemplo, *Arthritis & Rheumatism* (1996) 39(9, suplemento); S282); MK-966 (inhibidor de COX-2; véase por ejemplo, *Arthritis & Rheumatism* (1996) 39(9, suplemento); S81); Iloprost (véase, por ejemplo, *Arthritis & Rheumatism* (1996) 39(9, suplemento); S82); inhibidor de zap-70 y/o lck (inhibidor de la tirosina cinasa zap-70 o lck); inhibidor de VEGF y/o inhibidor de VEGF-R (inhibidores del factor de crecimiento celular endotelial vascular o receptor del factor de crecimiento celular endotelial vascular; inhibidores de angiogénesis); inhibidores de TNF-convertasa; anticuerpos

anti-IL-12; anticuerpos anti-IL-18; interleucina-11 (véase, por ejemplo, *Arthritis & Rheumatism* (1996) 39(9, suplemento), S296); interleucina-13 (véase, por ejemplo, *Arthritis & Rheumatism* (1996) 39(9, suplemento), S308); inhibidores de interleucina-17 (véase, por ejemplo, *Arthritis & Rheumatism* (1996) 39(9, suplemento), S120); globulina antitimocito; anticuerpos anti-CD4; CD5-toxinas; oligodesoxinucleótidos de fosforotioato antisentido ICAM-1 (ISIS 2302; Isis Pharmaceuticals, Inc.); receptor 1 del complemento soluble (TP10; T Cell Sciences, Inc.); y anticuerpos anti-IL2R.

VII. Inhibidores de TNF α para su uso en dispositivos automáticos de inyección a modo de ejemplo

Según una realización de la invención, el dispositivo automático de inyección ilustrativo se puede usar para administrar una dosis de un inhibidor de TNF usado para tratar artritis y otras enfermedades. En una realización, el contenido de solución en la jeringa contiene 40 u 80 miligramos de medicamento (bloqueante o inhibidor de TNF α)/1 ml, por ejemplo, 40 u 80 mg de adalimumab, 4,93 mg de cloruro sódico, 0,69 mg de fosfato de sodio monobásico deshidratado, 1,22 mg de fosfato de sodio dibásico deshidratado, 0,24 mg de citrato de sodio, 1,04 mg de ácido cítrico monohidratado, 9,6 mg de manitol, 0,8 mg de polisorbato 50 y agua para inyección, con hidróxido sódico USP añadido según sea necesario para ajustar el pH para que sea aproximadamente 5,2.

La presente invención se puede usar para administrar una dosis de una sustancia, tal como un fármaco líquido, por ejemplo, un inhibidor de TNF α , a un paciente. En una realización, la dosis administrada por el dispositivo automático de inyección de la invención comprende un anticuerpo contra TNF α humano, o su porción de unión al antígeno.

En una realización, el inhibidor de TNF usado en los métodos y las composiciones de la presente divulgación incluye anticuerpos humanos aislados, o sus porciones de unión al antígeno, que se unen a TNF α humano con alta afinidad y una baja constante de disociación, y tienen una alta capacidad neutralizante. Preferentemente, los anticuerpos humanos de la presente divulgación son anticuerpos anti-TNF α humanos neutralizantes recombinantes, tales como, por ejemplo, el anticuerpo neutralizante recombinante denominado D2E7, también denominado HUMIRA[®] o adalimumab (Abbott Laboratories; la secuencia de aminoácidos de la región VL de D2E7 se muestra en SEQ ID NO: 1 de la patente de EE.UU. N° 6.090.382, la secuencia de aminoácidos de la región VH de D2E7 se muestra en SEQ ID NO: 2 de la patente de EE.UU. N° 6.090.382). Las propiedades de D2E7 se han descrito en Salfeld et al., patentes de EE.UU. N° 6.090.382, 6.258.562 y 6.509.015. Otros ejemplos de inhibidores de TNF α incluyen anticuerpos anti-hTNF α murinos quiméricos y humanizados que se han sometido a ensayos clínicos para el tratamiento de artritis reumatoide (véanse, por ejemplo, Elliott et al. (1994) *Lancet* 344:1125-1127; Elliot et al. (1994) *Lancet* 344:1105-1110; y Rankin et al. (1995) *Br. J. Rheumatol.* 34:334-342).

Un anticuerpo anti-TNF α (también denominado en el presente documento un anticuerpo TNF α), o su fragmento de unión al antígeno, incluye anticuerpos quiméricos, humanizados y humanos. Ejemplos de anticuerpos TNF α que se pueden usar en la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, infliximab (Remicade[®], Johnson and Johnson; descrito en la patente de EE.UU. N° 5.656.272, incorporada como referencia en el presente documento), CDP571 (un anticuerpo anti-TNF-alfa IgG4 monoclonal humanizado), CDP 870 (un fragmento de anticuerpo anti-TNF-alfa monoclonal humanizado), un dAb anti-TNF (Peptech) y CNTO 148 (golimumab; Medarex and Centocor, véase el documento de patente WO 02/12502). Anticuerpos TNF adicionales que se pueden usar en la presente divulgación se describen en las patentes de EE.UU. N° 6.593.458; 6.498.237; 6.451.983; y 6.448.380.

Otros ejemplos de inhibidores de TNF α que se pueden usar en los métodos y composiciones de la presente divulgación incluyen etanercept (Enbrel, descrito en los documentos de patente WO 91/03553 y WO 09/406476), receptor de TNF soluble de tipo I, un receptor de TNF soluble pegilado de tipo I (PEGs TNF-R1), p55TNFR1gG (Lenercept) y proteína de unión de TNF recombinante (r-TBP-I) (Serono).

En una realización, las realizaciones a modo de ejemplo proporcionan usos y composiciones mejorados para tratar un trastorno en el que TNF α es perjudicial, por ejemplo, artritis reumatoide, con un inhibidor de TNF α , por ejemplo, un anticuerpo TNF α humano, o su porción de unión al antígeno, a través de un dispositivo automático de inyección portátil.

Un inhibidor de TNF α incluye cualquier agente (o sustancia) que interfiera con la actividad de TNF α . En una realización preferida, el inhibidor de TNF α puede neutralizar la actividad de TNF α , particularmente la actividad de TNF α perjudicial que se asocia a trastornos en los que es perjudicial la actividad de TNF α , que incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, psoriasis y artritis psoriásica.

VIII. Composiciones farmacéuticas para su uso en dispositivos automáticos de inyección a modo de ejemplo

Las composiciones farmacéuticas se pueden cargar en el dispositivo automático de inyección de la invención para la administración a un paciente. En una realización, los anticuerpos, porciones de anticuerpo, así como otros inhibidores de TNF α , se pueden incorporar en composiciones farmacéuticas adecuadas para administración a un paciente usando el dispositivo de la invención. Normalmente, la composición farmacéutica comprende un anticuerpo, porción de anticuerpo, u otro inhibidor de TNF α , y un vehículo farmacéuticamente aceptable. "Vehículo

farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retraso de la absorción, y similares que son fisiológicamente compatibles. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen uno o más de agua, solución salina, solución salina tamponada con fosfato, dextrosa, glicerol, etanol y similares, así como sus combinaciones. En muchos casos, es preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol, o cloruro sódico, en la composición. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden comprender además cantidades menores de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, conservantes o tampones, que potencian la estabilidad en almacén o eficacia del anticuerpo, porción de anticuerpo, u otro inhibidor de TNF α .

Las composiciones para su uso en los métodos y composiciones de la presente divulgación pueden estar en una variedad de formas según la administración mediante el dispositivo de la invención, que incluyen, por ejemplo, soluciones líquidas (por ejemplo, soluciones inyectables e infusibles), dispersiones o suspensiones. En una realización preferida, el anticuerpo u otro inhibidor de TNF α se administran por inyección subcutánea usando el dispositivo de la invención. En una realización, el paciente se administra el inhibidor de TNF α , que incluye, pero no se limita a, anticuerpo TNF α , o su porción de unión al antígeno, a sí mismo/a usando el dispositivo de la invención.

Las composiciones terapéuticas normalmente deben ser estériles y estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento. La composición se puede formular como una solución, microemulsión, dispersión, liposoma, u otra estructura ordenada adecuada a alta concentración de fármaco. Se pueden preparar soluciones inyectables estériles incorporando el compuesto activo (es decir, el anticuerpo, porción de anticuerpo, u otro inhibidor de TNF α) en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de los componentes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido por esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros componentes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son secado a vacío y liofilización que da un polvo del principio activo más cualquier componente deseado adicional de su disolución previamente esterilizada por filtración. Se puede mantener la fluidez apropiada de una solución, por ejemplo, usando un recubrimiento tal como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partículas requerido en el caso de dispersión y usando tensioactivos. Se pueden provocar la absorción prolongada de las composiciones inyectables incluyendo en la composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, sales de monoestearato y gelatina.

En una realización, las realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación proporcionan un dispositivo automático de inyección portátil, por ejemplo, pluma autoinyectora, que comprende un inhibidor de TNF α eficaz y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Así, la presente divulgación proporciona un dispositivo automático de inyección precargable y/o precargado que comprende un inhibidor de TNF α .

En una realización, el anticuerpo o porción de anticuerpo para su uso en los métodos de la presente divulgación se incorpora en una formulación farmacéutica como se describe en el documento de patente PCT/IB03/04502 y la publicación de patente de EE.UU. N° 2004/0033228. Esta formulación incluye una concentración 50 mg/ml del anticuerpo D2E7 (adalimumab), en la que un dispositivo automático de inyección portátil contiene 40 mg de anticuerpo para inyección subcutánea. En una realización, el dispositivo automático de inyección de la presente divulgación (o más específicamente la jeringa del dispositivo) comprende una formulación de adalimumab que tiene la siguiente fórmula: adalimumab, cloruro sódico, fosfato de sodio monobásico dihidratado, fosfato de sodio dibásico dihidratado, citrato de sodio, ácido cítrico monohidratado, manitol, polisorbato 80 y agua, por ejemplo, agua para inyección. En otra realización, el dispositivo automático de inyección comprende un volumen de adalimumab que incluye 40 mg de adalimumab, 4,93 mg de cloruro sódico, 0,69 mg de fosfato de sodio monobásico dihidratado, 1,22 mg de fosfato de sodio dibásico dihidratado, 0,24 mg de citrato de sodio, 1,04 mg de ácido cítrico monohidratado, 9,6 mg de manitol, 0,8 mg de polisorbato 80 y agua, por ejemplo, agua para inyección. En una realización, se añade hidróxido sódico según sea necesario para ajustar el pH.

La cantidad de dosis del inhibidor de TNF α en el dispositivo automático de inyección puede variar según el trastorno para el que se usa el inhibidor de TNF α para el tratamiento. En una realización, la presente divulgación incluye un dispositivo automático de inyección portátil que comprende una dosis de adalimumab de aproximadamente 20 mg de adalimumab; 40 mg de adalimumab; 80 mg de adalimumab; y 160 mg de adalimumab. Se debe observar que para todos los intervalos descritos en el presente documento, que incluyen los intervalos de dosis, todos los números intermedios a los valores citados están incluidos en la presente divulgación, por ejemplo, 36 mg de adalimumab, 48 mg de adalimumab, etc. Además, los intervalos citados usando dichos números también están incluidos, por ejemplo 40 a 80 mg de adalimumab. Los números citados en el presente documento no pretenden limitar el alcance de la presente divulgación.

Los anticuerpos TNF α e inhibidores usados en la presente divulgación también se pueden administrar en forma de formulaciones de cristales de proteína que incluyen una combinación de cristales de proteína encapsulada dentro de un vehículo polimérico para formar partículas recubiertas. Las partículas recubiertas de la formulación de cristales de proteína pueden tener una morfología esférica y ser microesferas de hasta 500 micrómetros de diámetro o pueden tener alguna otra morfología y ser micropartículas. La concentración potenciada de cristales de proteína permite que

5 el anticuerpo de la presente divulgación se administre por vía subcutánea. En una realización de la presente divulgación, los anticuerpos TNF α de la presente divulgación se administran mediante un sistema de administración de proteínas, en el que una o más de una formulación de cristales de proteína o composición se administra a un paciente con un trastorno relacionado con TNF α . Las composiciones y métodos de preparación de formulaciones estabilizadas de cristales de anticuerpos completos o cristales de fragmentos de anticuerpos también se describen en el documento de patente WO 02/072636.

10 En una realización, una formulación que comprende los fragmentos cristalizados de los anticuerpos descritos en la solicitud de patente internacional N° PCT/IB03/04502 y la publicación de patente de EE.UU. N° 2004/0033228 se usa para tratar artritis reumatoide usando los métodos de la presente divulgación.

15 También se pueden incorporar compuestos activos complementarios en las composiciones. En ciertas realizaciones de la presente divulgación, un anticuerpo o porción de anticuerpo para su uso en los métodos de la presente divulgación se co-formula con y/o se co-administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales, que incluyen un inhibidor o antagonista de la artritis reumatoide. Por ejemplo, se puede co-formular y/o co-administrar un anticuerpo anti-hTNF α o porción de anticuerpo con uno o más anticuerpos adicionales que se unen a otras dianas asociadas a trastornos relacionados con TNF α (por ejemplo, anticuerpos que se unen a otras citocinas o que se unen a moléculas de la superficie celular), una o más citocinas, receptor de TNF α soluble (véase, por ejemplo, la publicación PCT N° WO 94/06476) y/o uno o más agentes químicos que inhiben la producción o actividad de hTNF α (tales como derivados de ciclohexan-ilideno como se describen en la publicación PCT N° WO 93/19751) o cualquier combinación de los mismos. Además, se pueden usar uno o más anticuerpos de la presente divulgación en combinación con dos o más de los agentes terapéuticos anteriores. Dichas terapias de combinación pueden utilizar ventajosamente menores dosificaciones de los agentes terapéuticos administrados, evitando así los posibles efectos secundarios, complicaciones o el bajo nivel de respuesta por el paciente asociados a las diversas monoterapias. Los agentes adicionales que se pueden usar en combinación con un anticuerpo TNF α o porción de anticuerpo se describen en la solicitud de patente de EE.UU. N° 11/800531.

X. Equivalentes

30 En la descripción de las realizaciones a modo de ejemplo, se usa terminología específica por motivos de claridad. Para los fines de descripción, cada término específico pretende incluir al menos todos los equivalentes técnicos y funcionales que operan de una manera similar para lograr un fin similar. Además, en algunos casos donde una realización particular a modo de ejemplo incluya una pluralidad de elementos de sistema o etapas de método, los elementos o etapas se pueden sustituir con un único elemento o etapa. Asimismo, un único elemento o etapa se puede sustituir con una pluralidad de elementos o etapas que sirven al mismo fin. Además, donde se especifiquen parámetros para diversas propiedades en el presente documento para las realizaciones a modo de ejemplo, los parámetros se pueden ajustar a la alza o a la baja por 1/20, 1/10, 1/5, 1/3, 1/2, etc., o por sus aproximaciones redondeadas, a menos que se especifique de otro modo. Además, aunque se han mostrado y descrito realizaciones a modo de ejemplo con referencia a sus realizaciones particulares, los expertos habituales en la técnica entenderán que se pueden hacer en la misma diversas sustituciones y alteraciones en forma y detalles sin apartarse del alcance de la invención.

45 Se proporcionan en el presente documento diagramas de flujo a modo de ejemplo para fines ilustrativos y son ejemplos no limitantes de métodos. Un experto habitual en la técnica reconocerá que los métodos a modo de ejemplo pueden incluir más o menos etapas que las ilustradas en los diagramas de flujo a modo de ejemplo, y que las etapas en los diagramas de flujo a modo de ejemplo se pueden realizar en un orden diferente al mostrado.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo automático de inyección portátil (100, 600, 1800, 2400, 2800, 4100, 5100) libre de una batería para proporcionar una inyección subcutánea de un agente terapéutico en un paciente, comprendiendo el dispositivo automático de inyección portátil:
- una carcasa (102, 202, 635, 735, 1802, 2002, 2102, 2402, 5102, 5204, 5302, 5404, 5504) que comprende una porción de contacto con el paciente que se puede fijar al paciente;
 - un ensamblaje de inyección dispuesto de forma móvil en la carcasa que contiene una aguja de inyección hipodérmica (118, 218, 625, 725, 1206, 1306, 1812, 2008, 5202, 5304) para la inserción dentro del paciente, el ensamblaje de inyección móvil entre una posición retraída en la que la aguja de inyección no sobresale fuera de la carcasa y una posición extendida en la que la aguja de inyección sobresale fuera de la carcasa;
 - un recipiente (106, 206, 605, 705, 1102, 1202, 1302, 1400, 1606, 1706, 2004, 2506, 2804, 2902, 4104, 4602) proporcionado en la carcasa para contener el agente terapéutico;
 - un émbolo (110, 210, 615, 715, 2408, 2508, 2802, 3916) dispuesto de forma móvil en el recipiente para expulsar el agente terapéutico del recipiente en el ensamblaje de inyección;
 - un mecanismo de accionamiento de émbolo (112, 212, 630, 730, 2406, 2510, 3900, 4000) para accionar el émbolo usando un mecanismo mecánico o hidráulico dentro del recipiente;
 - un activador de la retracción (5312, 5314) sensible a un cambio de estado del dispositivo automático de inyección portátil desde un estado de inyección hasta un estado post-inyección, en el que el dispositivo automático de inyección portátil entra en el estado post-inyección tras completarse la administración de una dosis terapéuticamente eficaz del agente terapéutico y entra en el estado post-inyección tras la retirada del dispositivo automático de inyección portátil del paciente antes de finalizar la administración de la dosis terapéuticamente eficaz del agente terapéutico; y
 - un mecanismo de retracción (4810) para retraer automáticamente el ensamblaje de inyección desde la posición extendida en el estado de inyección hasta la posición retraída en el estado post-inyección tras la activación por el activador de la retracción.
2. El dispositivo automático de inyección portátil de la reivindicación 1, en el que el recipiente comprende una jeringa, comprendiendo la jeringa:
- una porción de cilindro (106, 1102, 1202, 1302, 1400, 1606, 1706, 2506, 2804, 3902, 4104) para contener el agente terapéutico; y
 - una aguja de jeringa (120, 1304, 1402, 1604, 1704, 3904) acoplada a un extremo distal de la porción de cilindro para establecer comunicación fluida entre la porción de cilindro de la jeringa y la aguja de inyección (118, 1306).
3. El dispositivo automático de inyección portátil de la reivindicación 2, en el que el ensamblaje de inyección comprende:
- un tabique (114, 1408, 1610, 1811) que es perforable por la aguja de jeringa (120, 1304, 1402, 1604, 1704, 1808, 2512, 3904) de la jeringa; y
 - un conducto de fluido (1406, 1602, 1700) que se extiende entre la aguja de inyección y el tabique, en el que la perforación del tabique por la aguja de jeringa (120, 1402, 1604, 1808) de la jeringa acopla la porción de cilindro (106, 1102, 1202, 1302, 1400, 1606, 1706, 2506, 2804, 3902, 4104) de la jeringa y la aguja de inyección;
- en el que la aguja de jeringa (120, 1402, 1604, 1808) de la jeringa se separa del tabique (114, 1408, 1610, 1811) cuando el dispositivo está en un estado pre-inyección, y en el que la aguja de jeringa (120, 1402, 1604, 1808) perfora el tabique (114, 1408, 1610, 1811) cuando el dispositivo está en el estado de inyección.
4. El dispositivo automático de inyección portátil de la reivindicación 1, en el que el recipiente comprende un cartucho (610, 710, 2004, 2104), comprendiendo el cartucho:
- una porción de cilindro (206, 605, 705, 1400, 1606, 2004, 4104, 4602) para contener el agente terapéutico; y
 - un tabique (1610, 2108) que es perforable por una aguja de perforación (220, 1304, 1402, 1604, 2010, 2112).
5. El dispositivo automático de inyección portátil de la reivindicación 4, en el que el ensamblaje de inyección comprende:
- la aguja de perforación (220, 1304, 1402, 1604, 2010, 2112) para establecer comunicación fluida entre la porción de cilindro (206, 605, 705, 1400, 1606, 2004, 4104, 4602) del cartucho y la aguja de inyección (218, 1306); y
 - un conducto de fluido (1502) proporcionado entre la aguja de inyección y la aguja de perforación para establecer comunicación fluida entre la aguja de inyección y la porción de cilindro del cartucho;
- en el que el tabique (1610, 2108) del cartucho (610, 710, 2004, 2104) se separa de la aguja de perforación del ensamblaje de inyección cuando el dispositivo está en un estado pre-inyección, y en el que la aguja de perforación perfora el tabique cuando el dispositivo está en el estado de inyección; y

en el que la perforación del tabique por la aguja de perforación del ensamblaje de inyección establece comunicación fluida entre la porción de cilindro del cartucho y la aguja de inyección.

5 6. El dispositivo automático de inyección portátil de la reivindicación 1, en el que el recipiente (106, 206, 605, 705, 1102, 1202, 1302, 1400, 1606, 1706, 2004, 2506, 2804, 2902, 4104, 4602) es móvil dentro de la carcasa (102, 202, 635, 735, 1802, 2002, 2102, 2402, 5102, 5204, 5302, 5404, 5504) entre una primera posición en un estado pre-inyección y una segunda posición en el estado de inyección, en el que el dispositivo automático de inyección portátil comprende además un accionador de recipiente para accionar automáticamente el recipiente desde la primera posición hasta la segunda posición, en el que se establece una vía de fluido entre la aguja de inyección y el
10 recipiente cuando el ensamblaje de inyección está en la posición extendida y el recipiente está en la segunda posición en el estado de inyección.

15 7. El dispositivo automático de inyección portátil de la reivindicación 1, en el que el mecanismo de accionamiento de émbolo expulsa el agente terapéutico dentro del paciente a una velocidad controlada en el que un volumen del agente terapéutico que varía desde 0,8 mililitros hasta 1 mililitro se administra por el dispositivo durante un periodo de tiempo que varía desde 5 minutos hasta 30 minutos.

20 8. El dispositivo automático de inyección portátil de la reivindicación 1, en el que el mecanismo de accionamiento de émbolo comprende:

un caracol (2810, 2426); y
una correa (2812 2442, 2516) que acopla el mecanismo de desviación al caracol y el émbolo.

25 9. El dispositivo automático de inyección portátil de la reivindicación 8, en el que el mecanismo de accionamiento de émbolo comprende además:

un mecanismo de amortiguación (2808, 2422, 2520, 3914) acoplado al caracol para regular el movimiento del caracol; y
30 un tren de engranajes (2420, 2438, 2518, 2814) que incluye uno o más engranajes para acoplar el caracol al mecanismo de amortiguación.

10. El dispositivo automático de inyección portátil de la reivindicación 1, en el que el mecanismo de accionamiento de émbolo (3900) comprende:

un mecanismo de desviación (3908);
35 uno o más rodamientos de bolas (3910) para acoplar el mecanismo de desviación al émbolo; y
un mecanismo de amortiguación (3914) acoplado al mecanismo de desviación y los rodamientos de bolas para regular el movimiento de los rodamientos de bolas.

40 11. El dispositivo automático de inyección portátil de la reivindicación 1, en el que el mecanismo de accionamiento de émbolo comprende además:

una fuente (4106) de un fluido de trabajo para proporcionar una presión hidráulica para expulsar el agente
45 terapéutico del recipiente; y
un conducto de fluido (4110, 4112) proporcionado entre la fuente del fluido de trabajo y el émbolo.

12. El dispositivo automático de inyección portátil de la reivindicación 11, en el que el mecanismo de accionamiento de émbolo comprende además:

50 un mecanismo de amortiguación (4108) acoplado al recipiente y la fuente del fluido de trabajo para regular la expulsión del agente terapéutico del recipiente.

13. El dispositivo automático de inyección portátil de la reivindicación 12, en el que el mecanismo de amortiguación comprende un limitador de flujo (4108) para mantener la presión hidráulica aguas abajo del limitador de flujo hacia el
55 recipiente a una presión más baja que la presión hidráulica aguas arriba del limitador de flujo hacia la fuente del fluido de trabajo, y en el que el limitador de flujo se acopla al activador de la retracción y en el que la administración del agente terapéutico en el recipiente provoca que el limitador de flujo active el activador de la retracción.

14. El dispositivo automático de inyección portátil de la reivindicación 1, que comprende además: un mecanismo de
60 bloqueo de la aguja (4608, 5408, 5508) para bloquear automáticamente la aguja de inyección en la posición retraída dentro de la carcasa en el estado post-inyección.

15. El dispositivo automático de inyección portátil de la reivindicación 14, en el que el mecanismo de bloqueo de la
65 aguja comprende:

un mecanismo de barrera (5208) dispuesto de forma móvil sobre una abertura de la aguja de inyección (5206) en

la carcasa;

en el que la abertura de la aguja de inyección está abierta y permite que la aguja de inyección (5202) sobresalga fuera de la carcasa cuando el mecanismo de barrera está en una primera posición; y

5 en el que la abertura de la aguja de inyección se cierra y previene la aguja de inyección (5202) sobresalga fuera de la carcasa cuando el mecanismo de barrera está en una segunda posición.

16. El dispositivo automático de inyección portátil de la reivindicación 14, en el que el mecanismo de bloqueo de la aguja comprende:

10 un mecanismo de liberación del bloqueo de la aguja (5410, 5510) sensible a la retracción del ensamblaje de inyección desde la posición extendida en el estado de inyección hasta la posición de retracción en el estado post-inyección; y

15 un miembro pivotante (5508) acoplado a la aguja de inyección y al mecanismo de liberación del bloqueo de la aguja;

en el que la activación del mecanismo de liberación del bloqueo de la aguja provoca que el miembro pivotante pivote la aguja de inyección lejos de una abertura de la aguja de inyección en la carcasa.

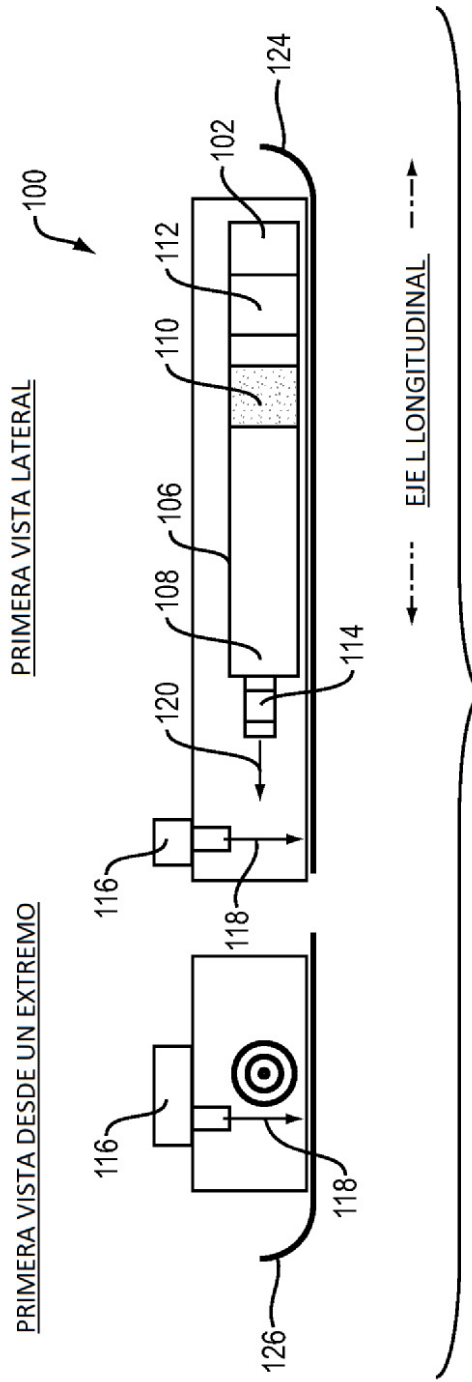
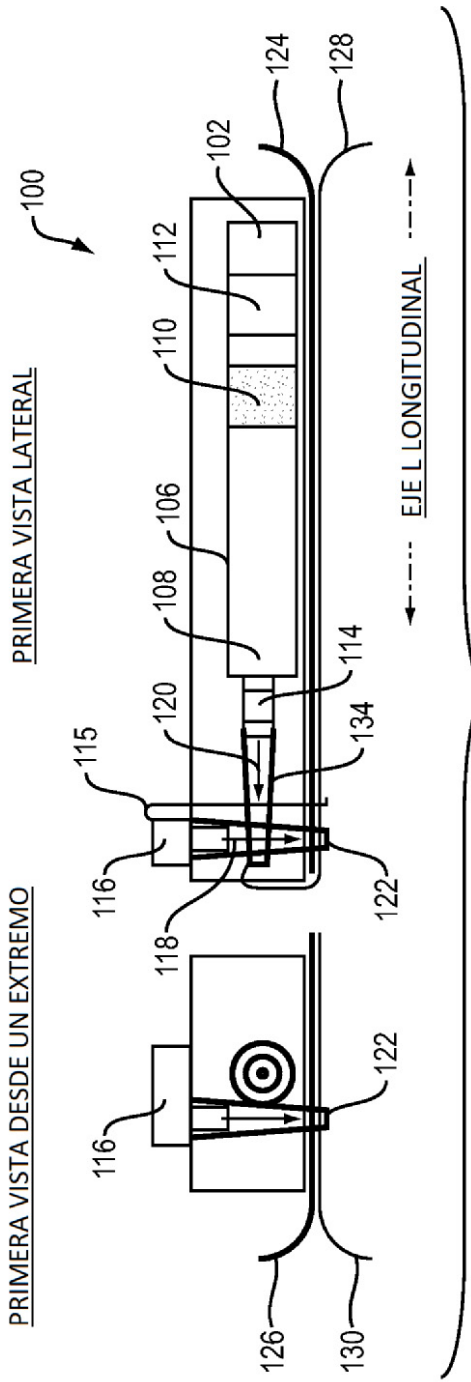
17. El dispositivo automático de inyección portátil de la reivindicación 1, en el que el activador de la retracción (5312, 5314) se activa tras completarse la administración de una dosis terapéuticamente eficaz del agente terapéutico o tras la retirada del dispositivo automático de inyección portátil del paciente antes de finalizar la administración de una dosis terapéuticamente eficaz del agente terapéutico.

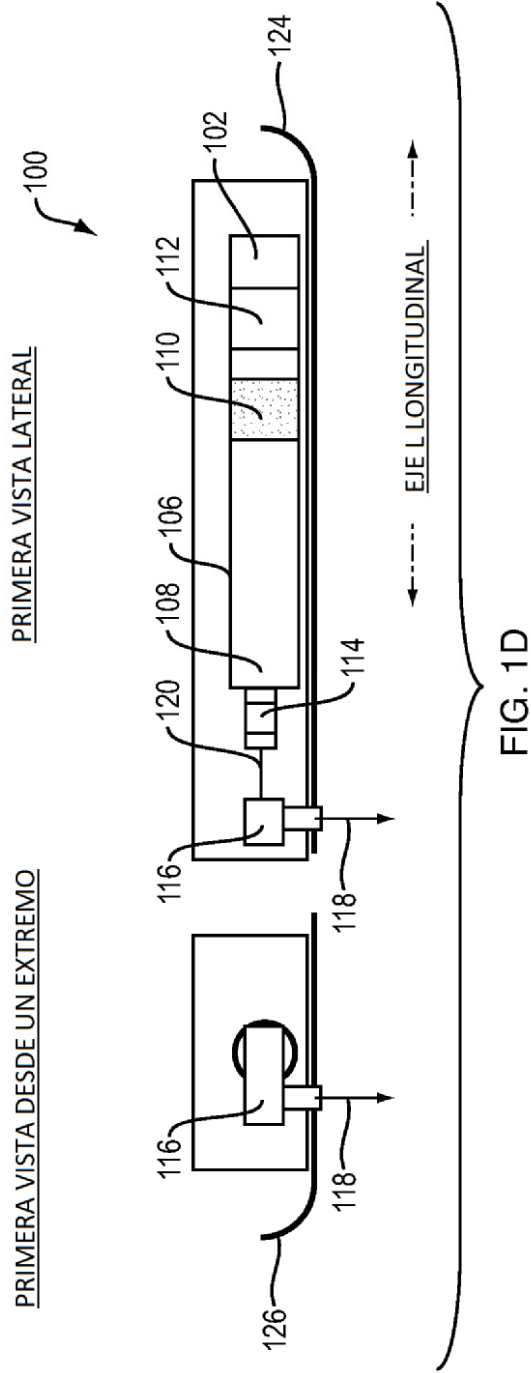
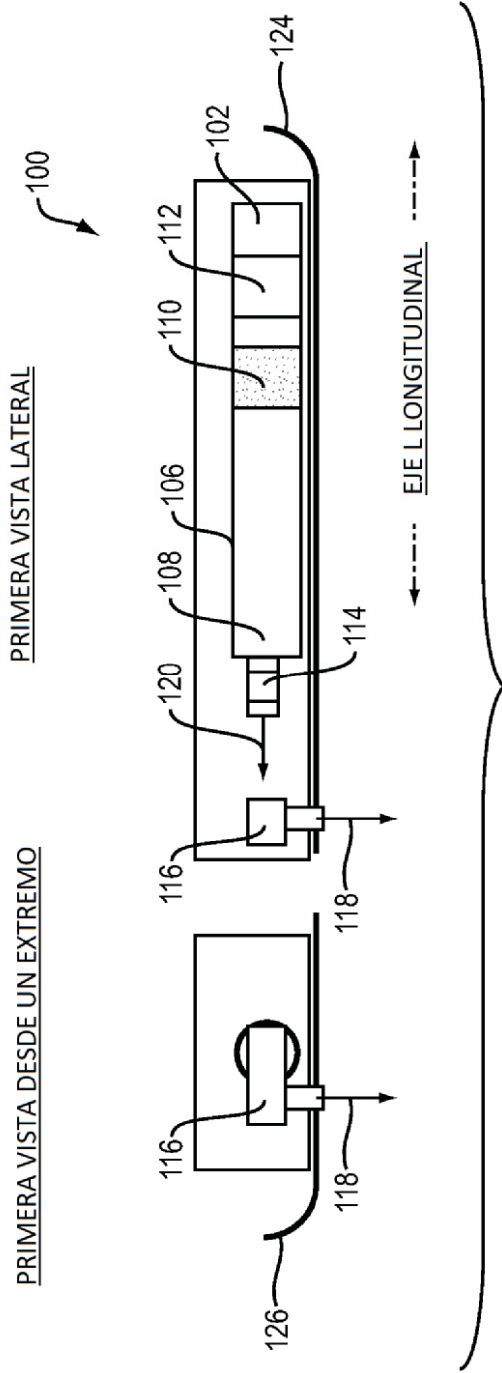
18. El dispositivo automático de inyección portátil de la reivindicación 1, en el que el agente terapéutico comprende un inhibidor de TNF α .

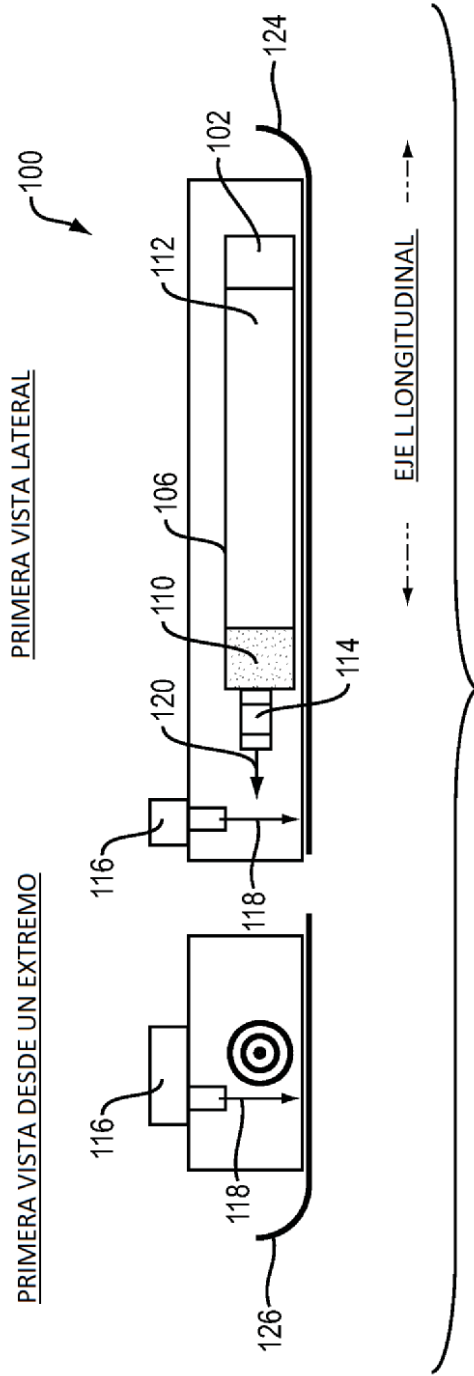
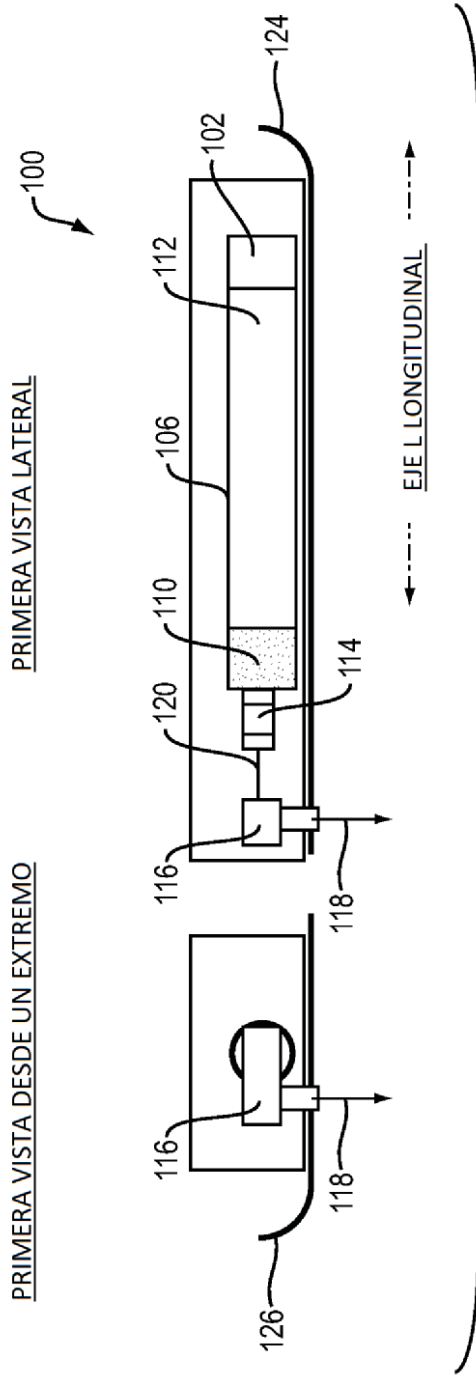
19. El dispositivo automático de inyección portátil de la reivindicación 1, en el que el agente terapéutico comprende cualquiera de una proteína de fusión, una enzima, un anticuerpo, o su fragmento de unión al antígeno en una solución.

20. El dispositivo automático de inyección portátil de la reivindicación 1, en el que, tras la activación por el activador de la retracción, el mecanismo de retracción eleva automáticamente verticalmente un botón de inyección (116, 216, 2006,) que contiene la aguja de inyección en el ensamblaje de inyección.

21. El dispositivo automático de inyección portátil de la reivindicación 1, en el que el activador de la retracción se acopla al mecanismo de accionamiento de émbolo o a un pie sensor (132, 232) proporcionado en la parte inferior de la carcasa.







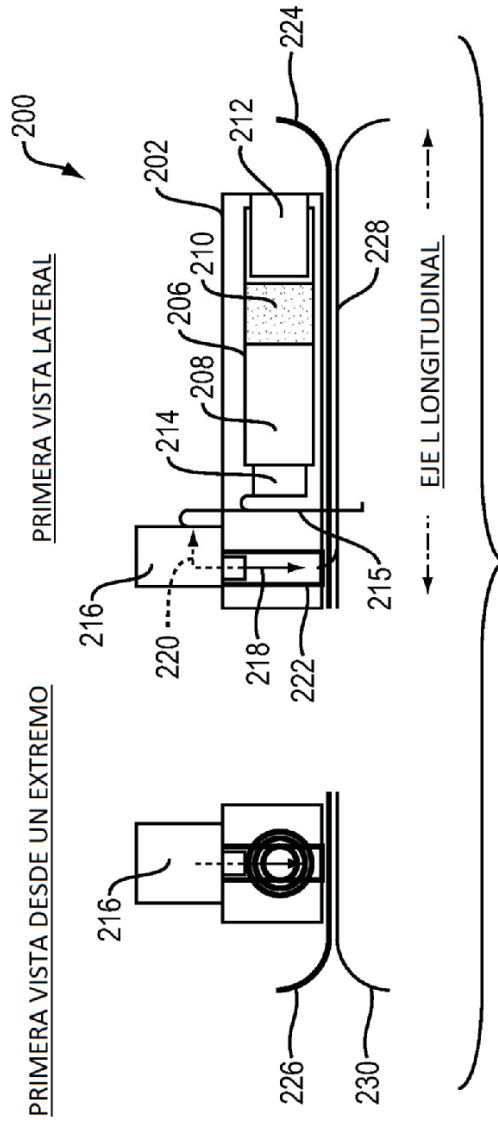


FIG. 2A

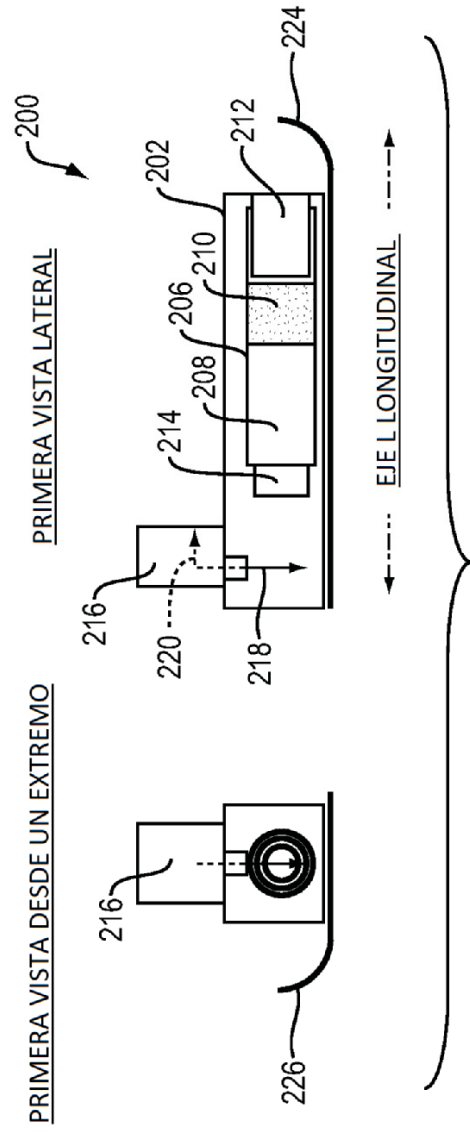
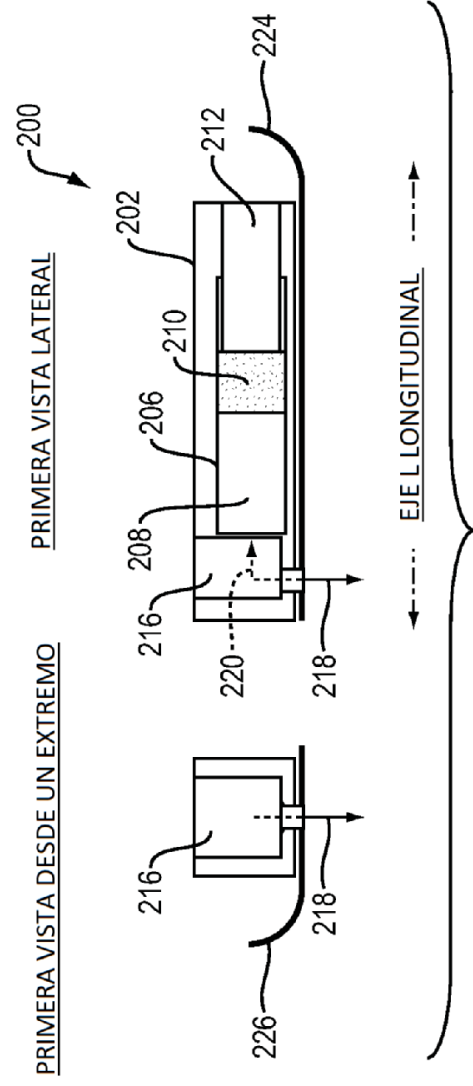
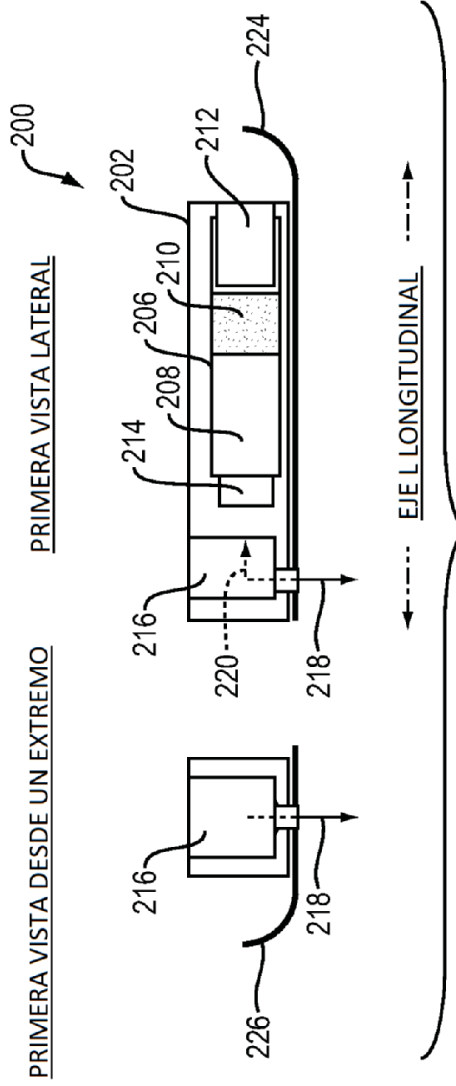
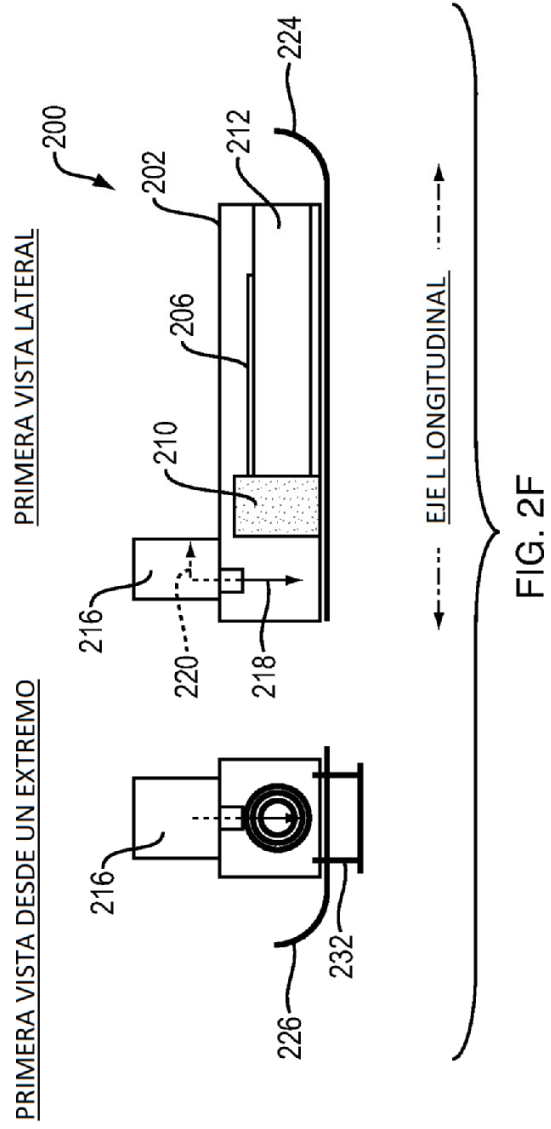
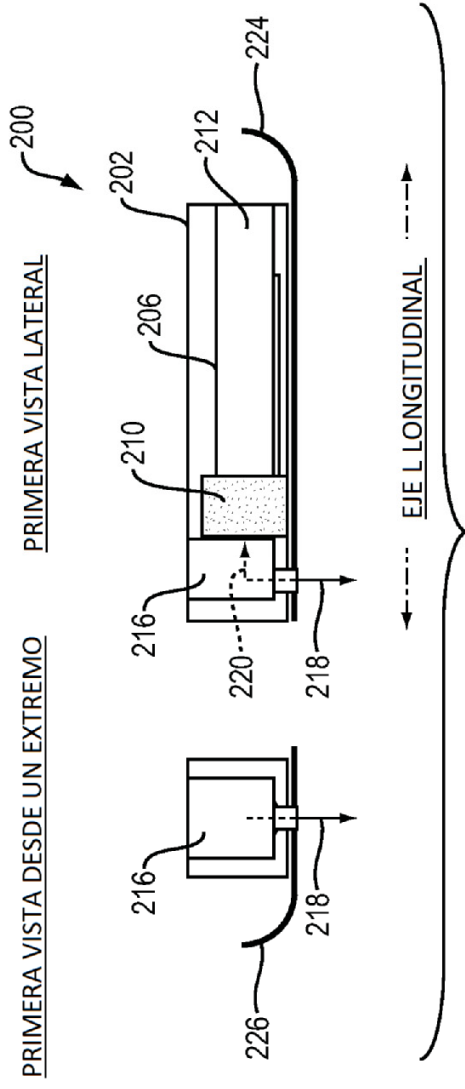


FIG. 2B





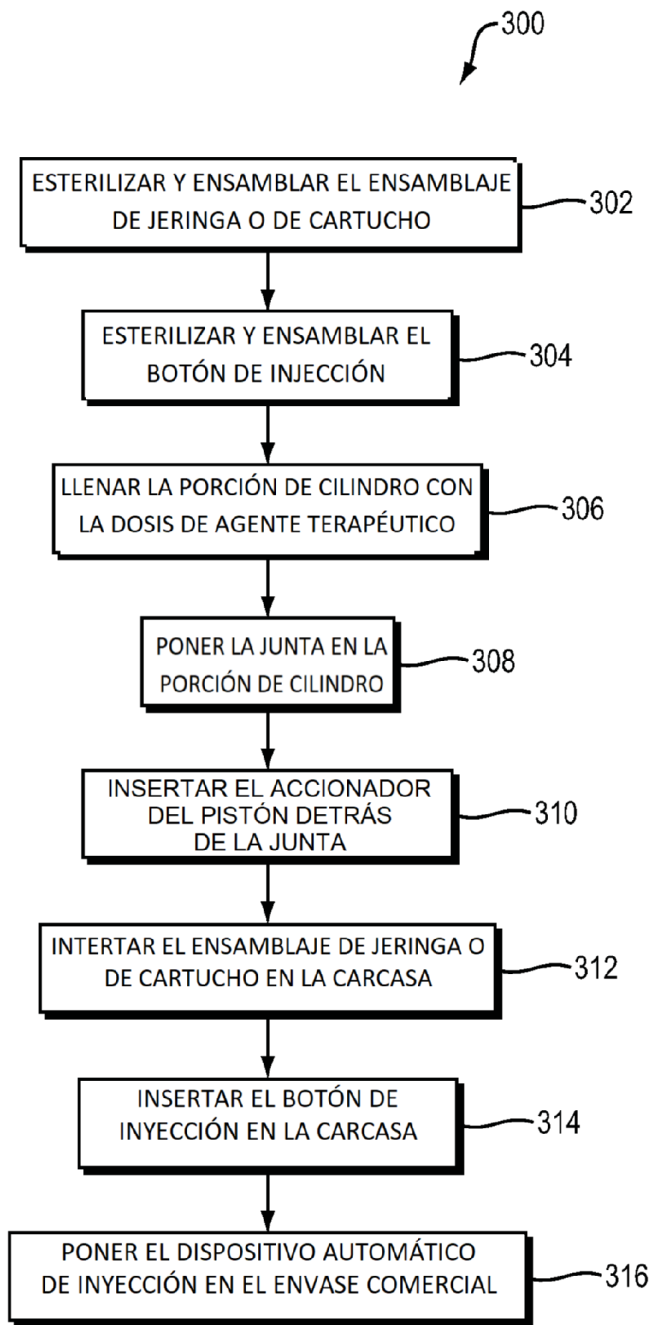


FIG. 3

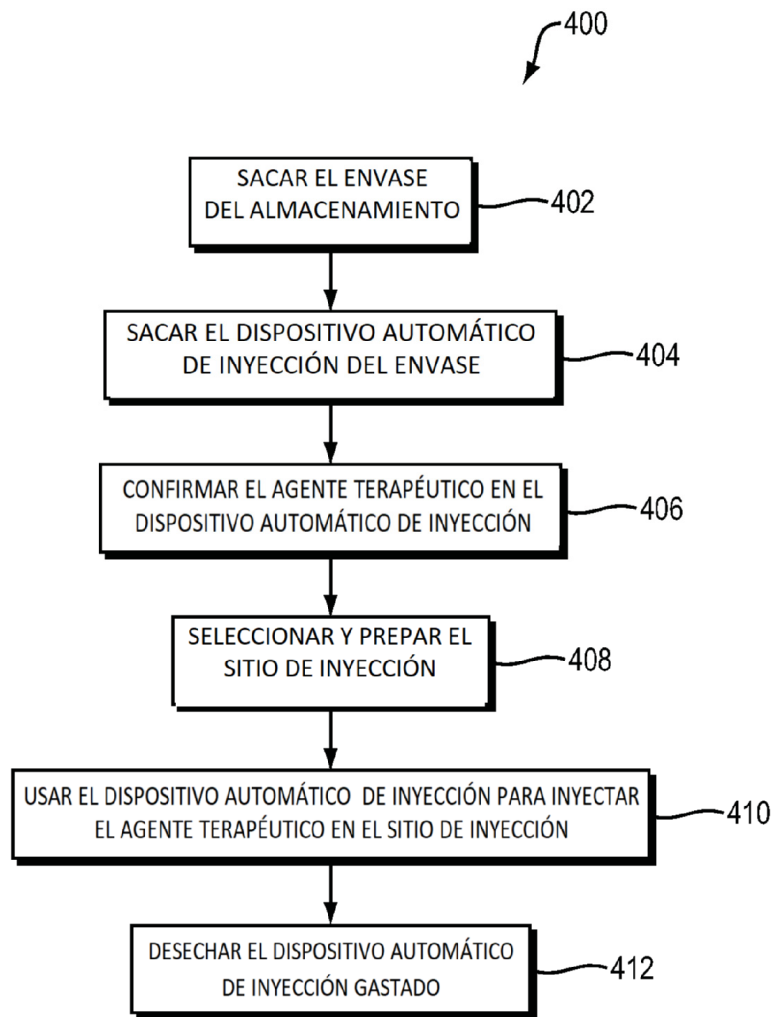


FIG. 4

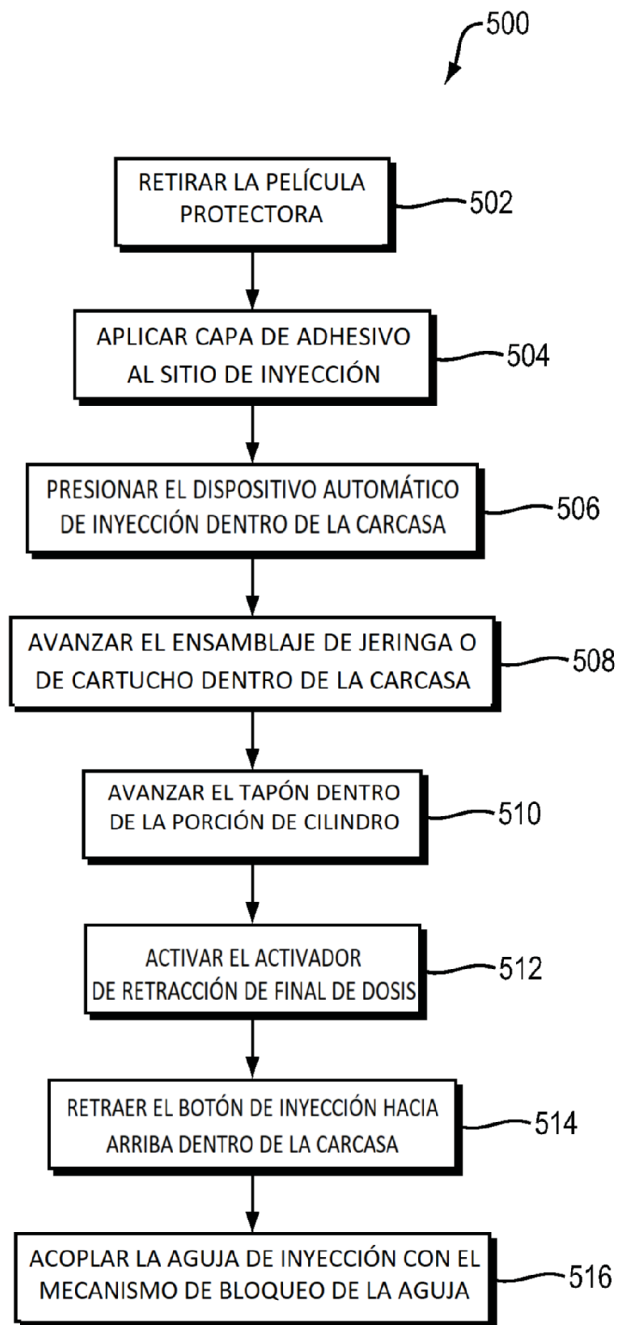


FIG. 5

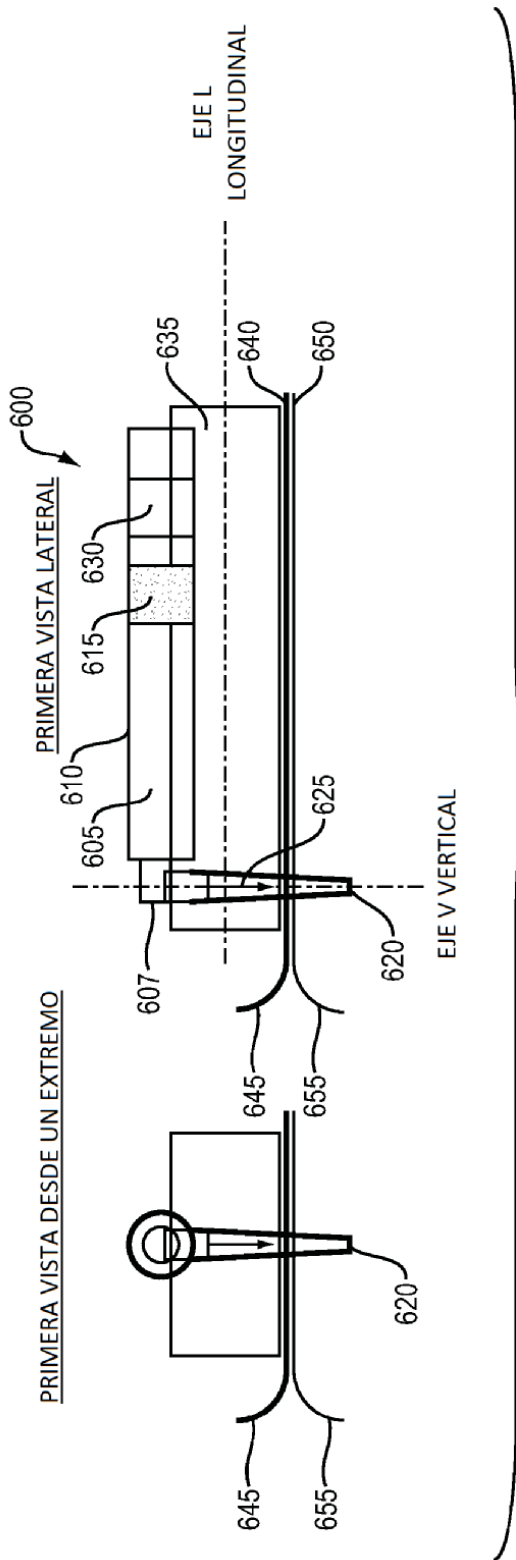


FIG. 6A

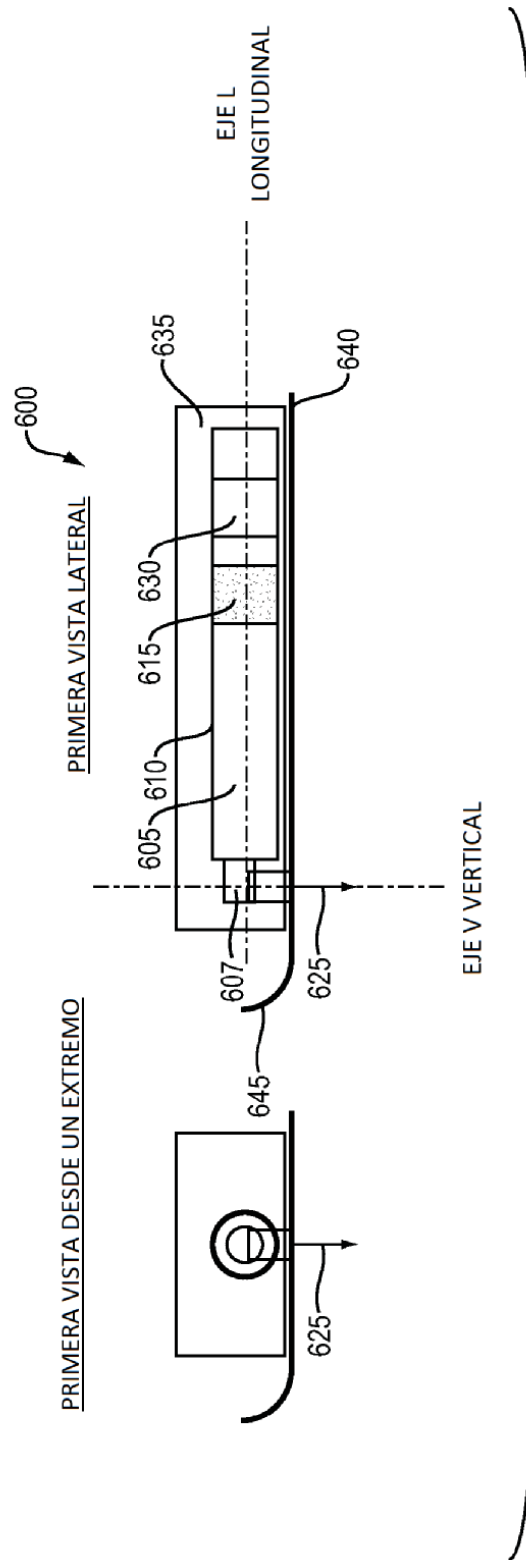
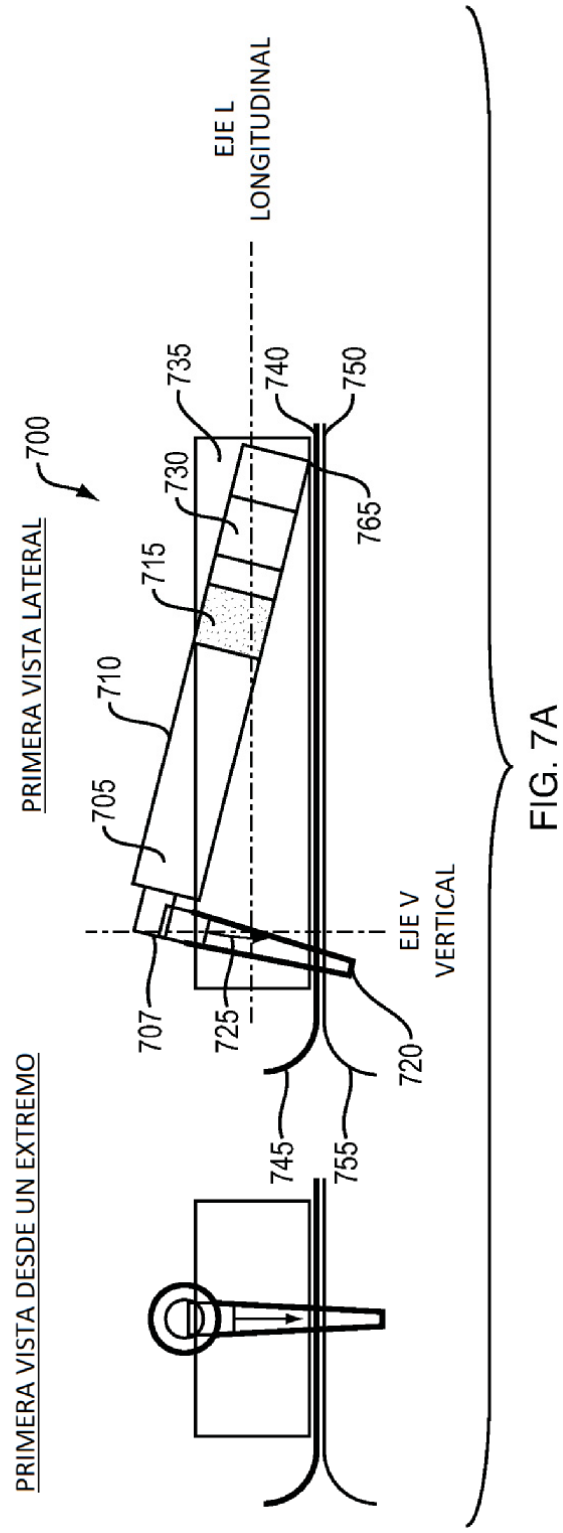
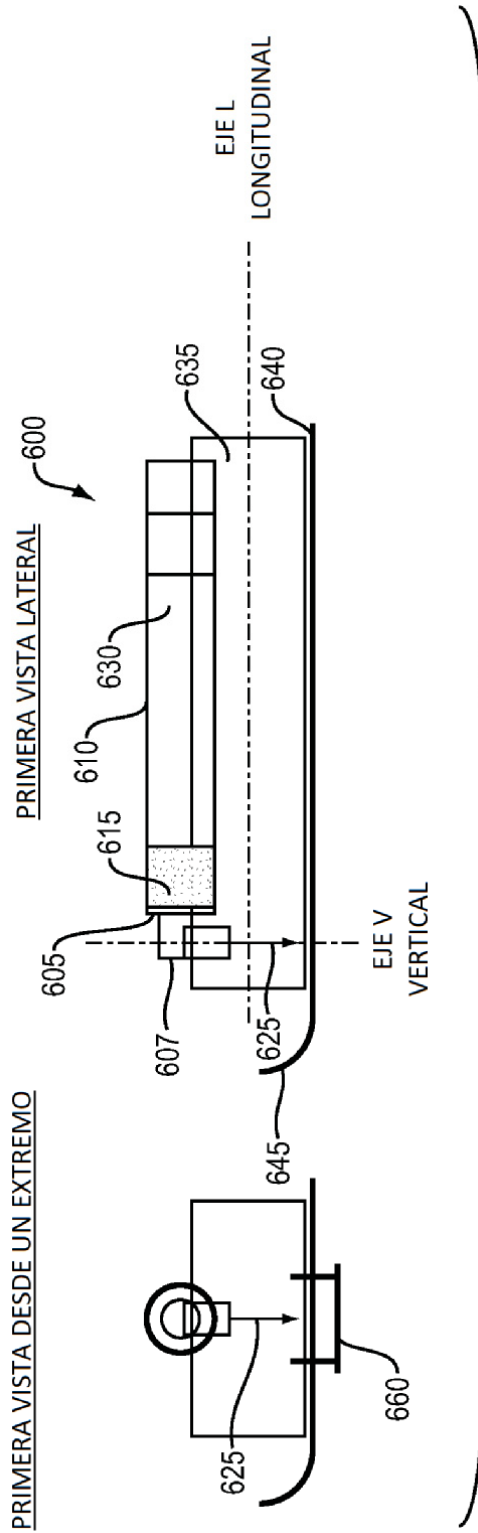
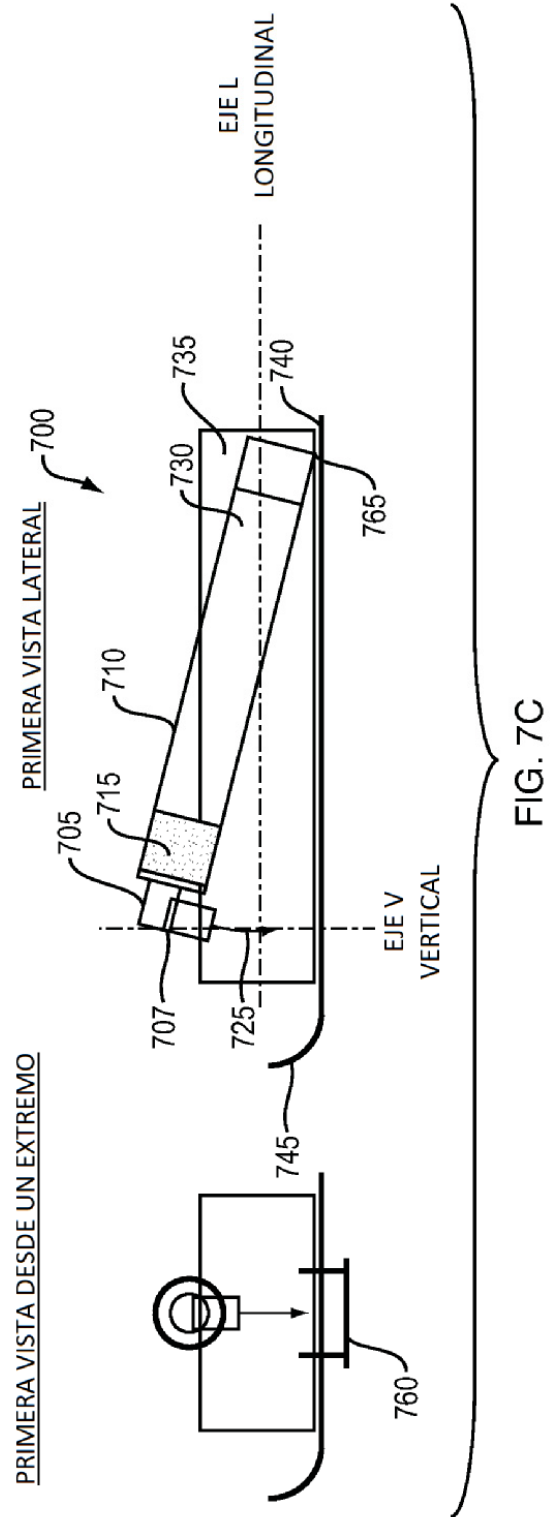
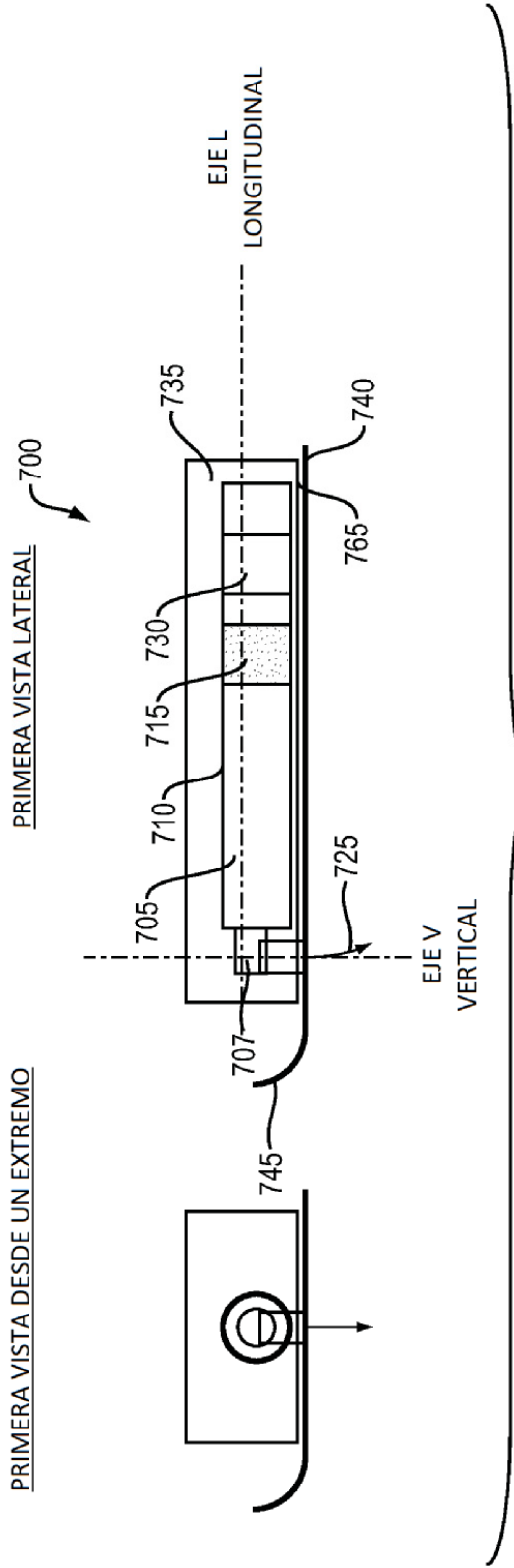


FIG. 6B





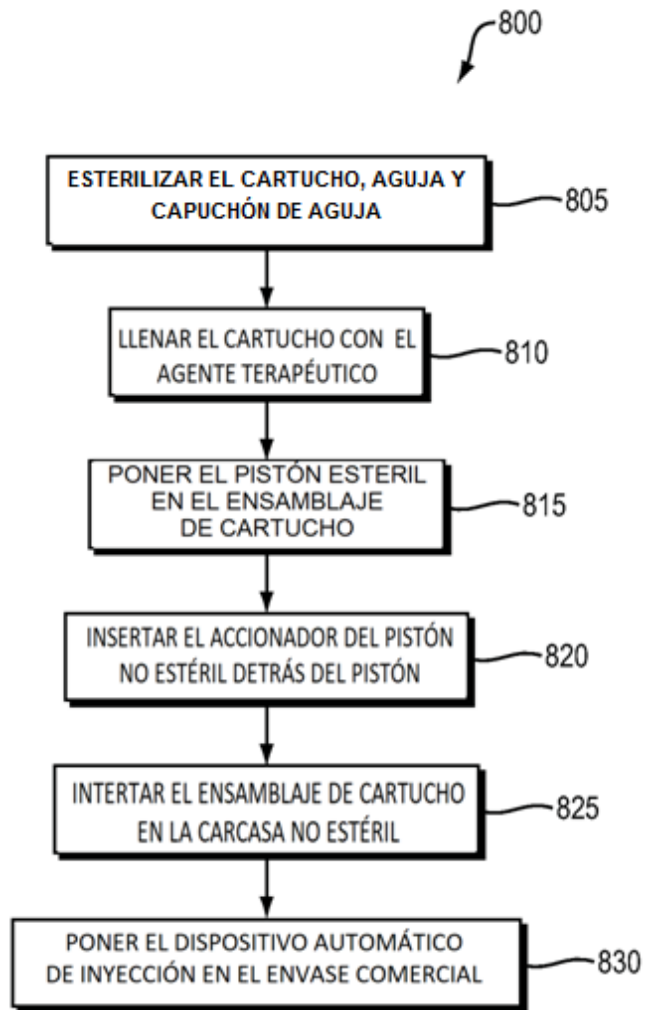


FIG. 8

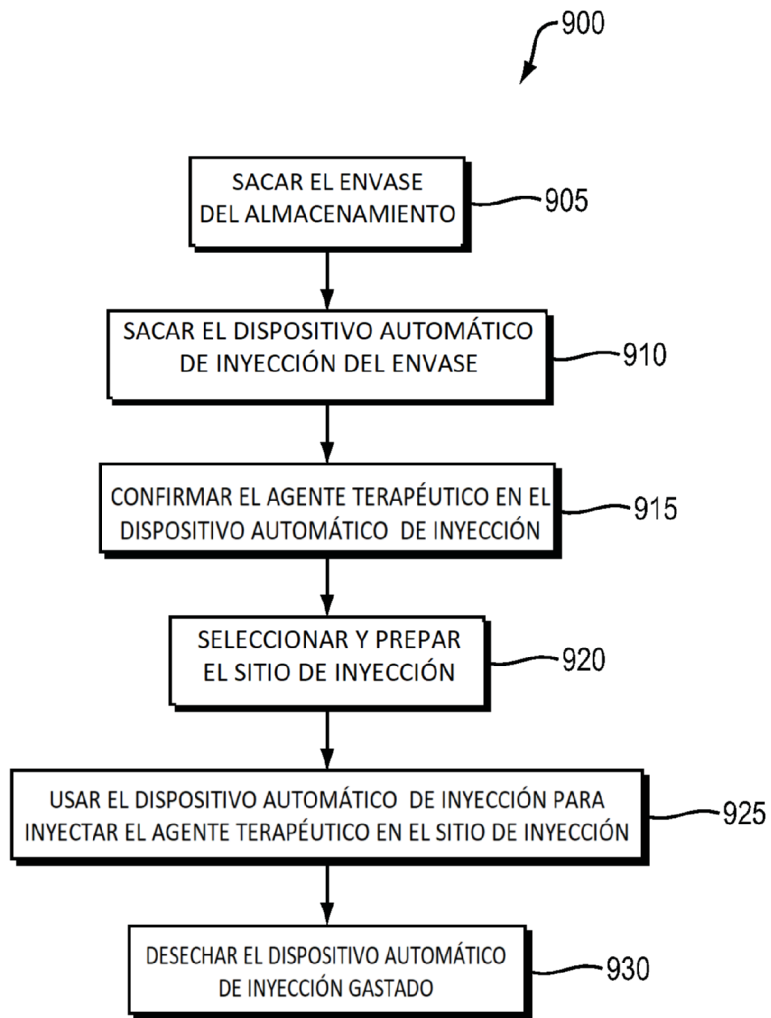


FIG. 9

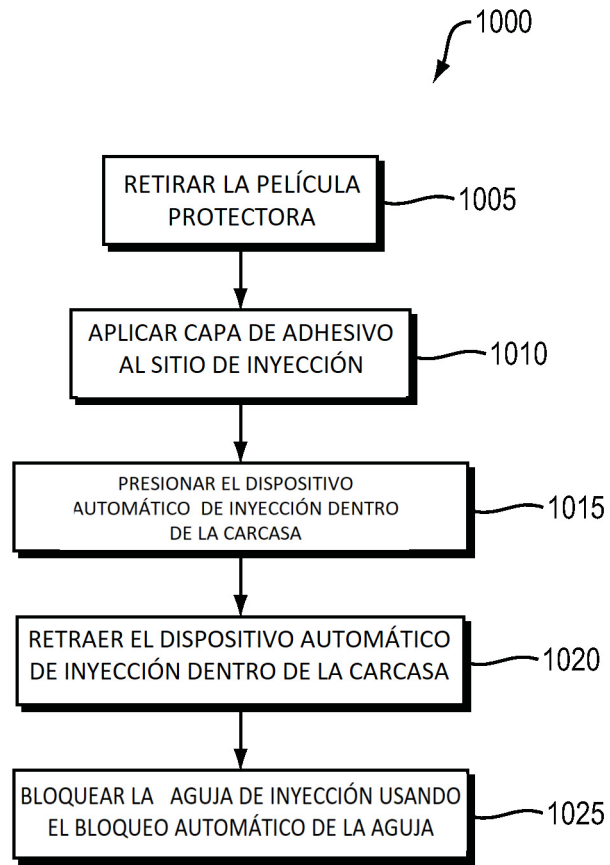


FIG. 10

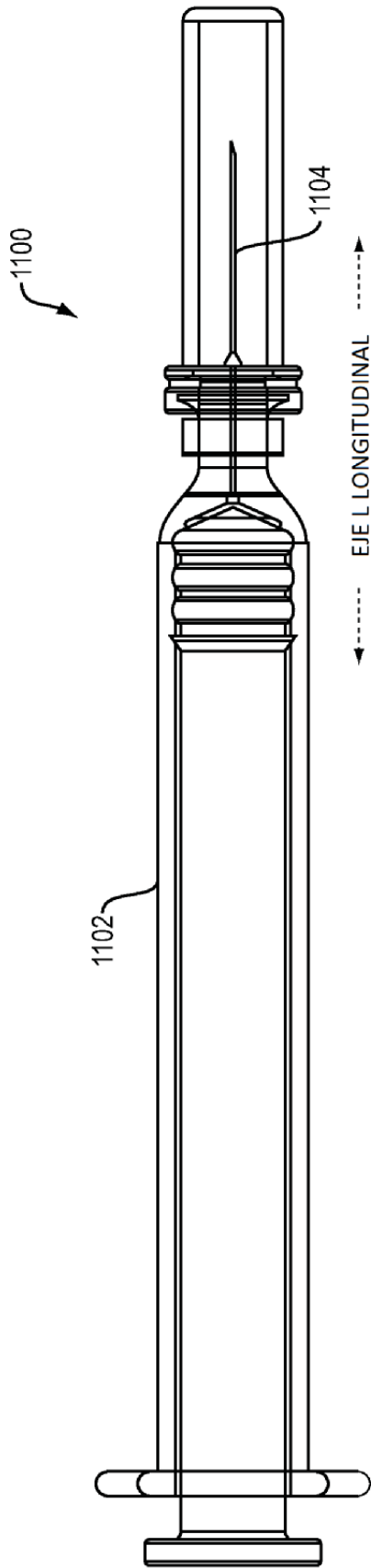


FIG. 11

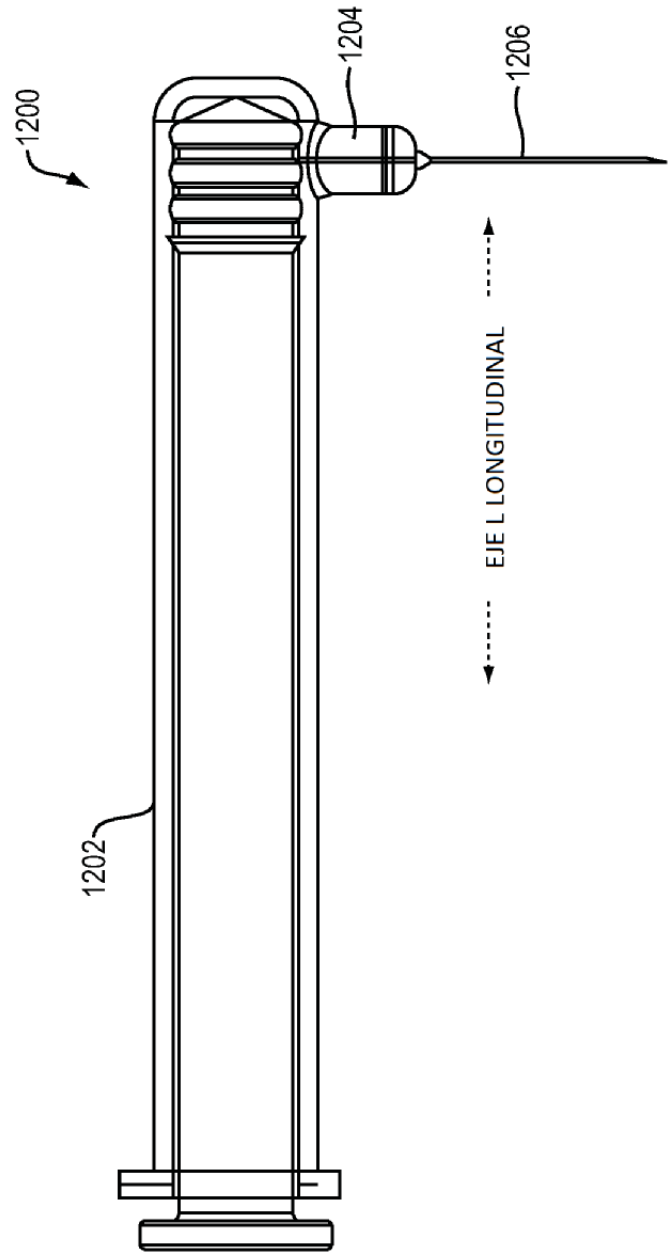


FIG. 12

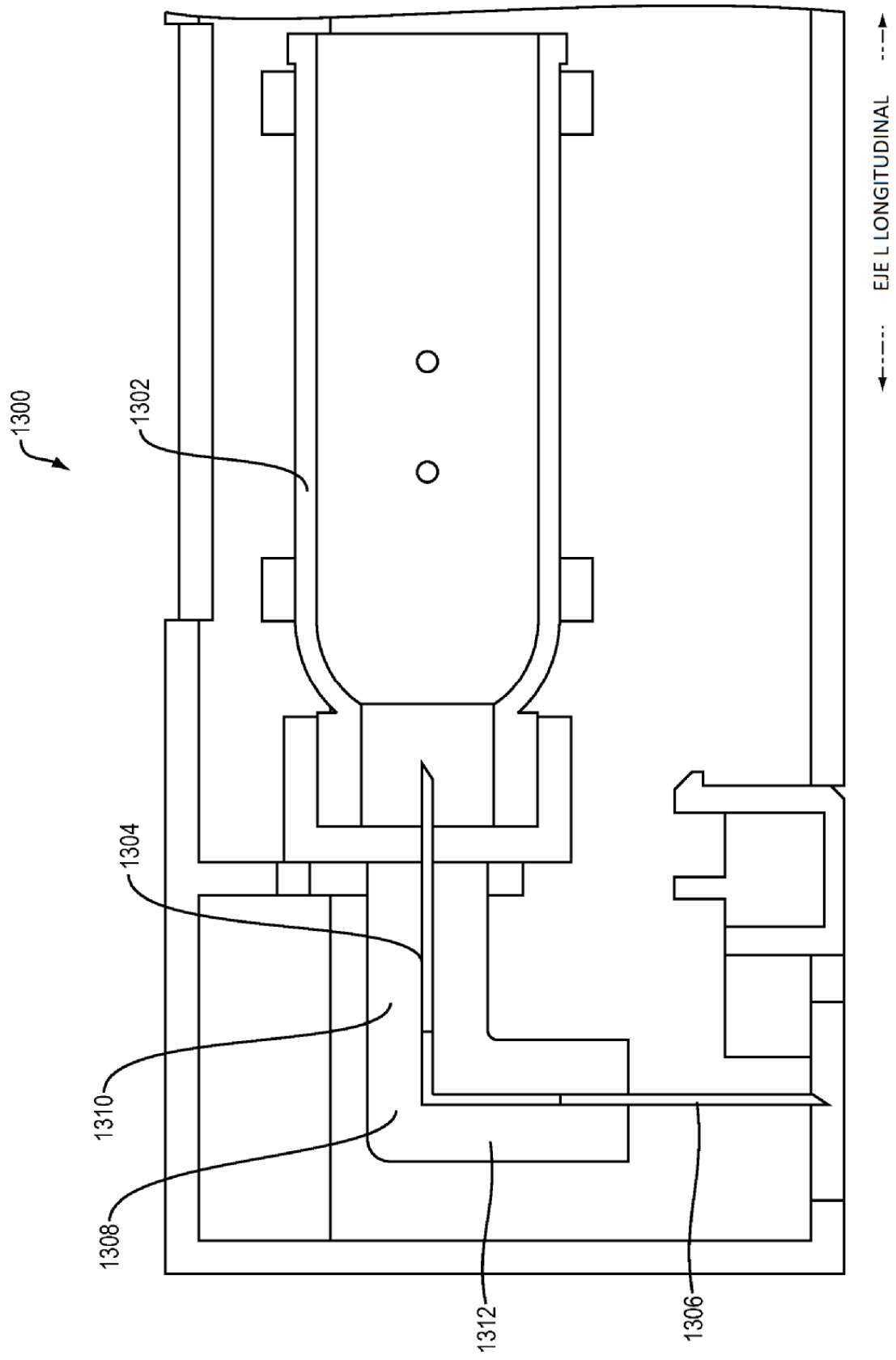


FIG. 13

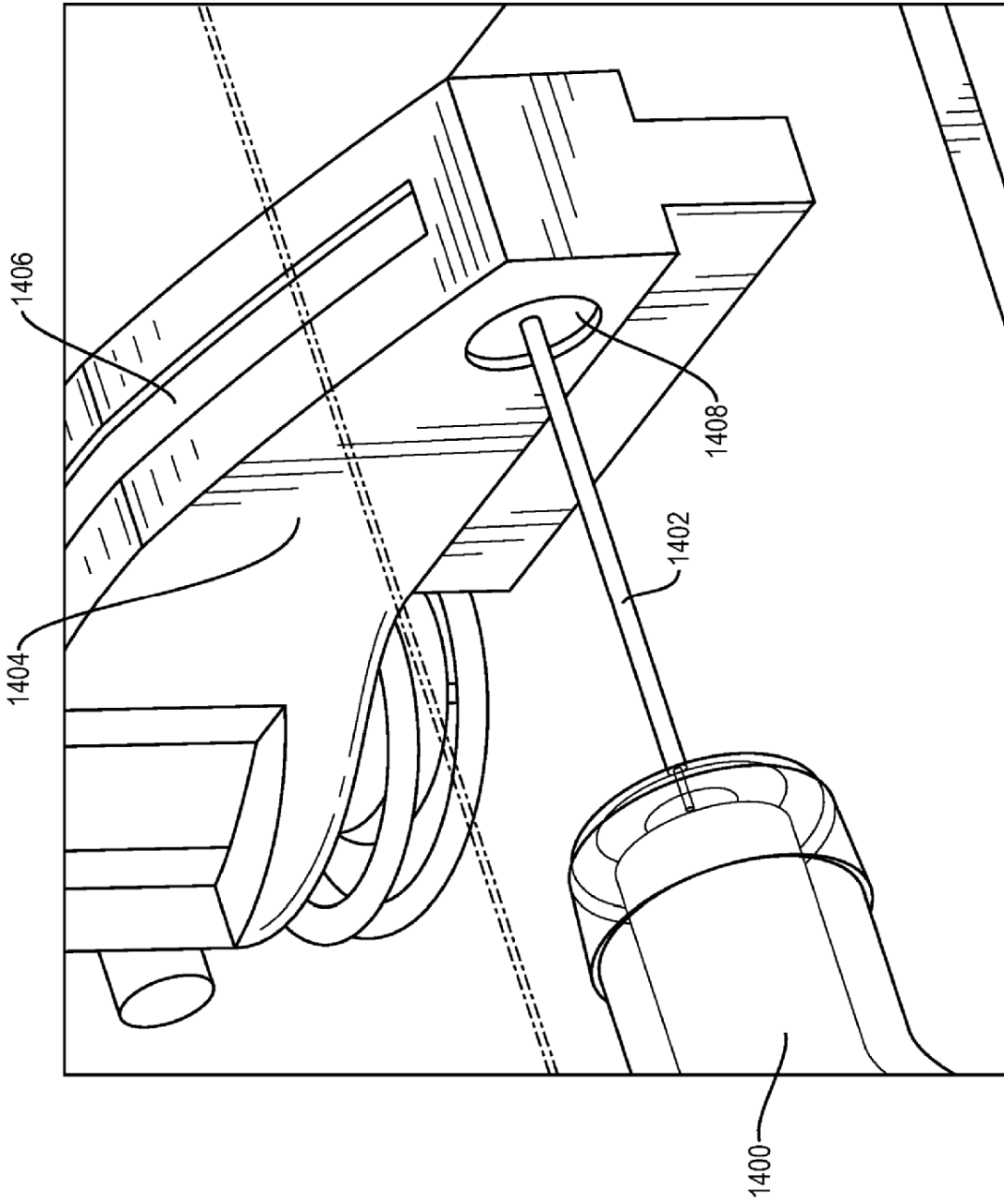


FIG. 14

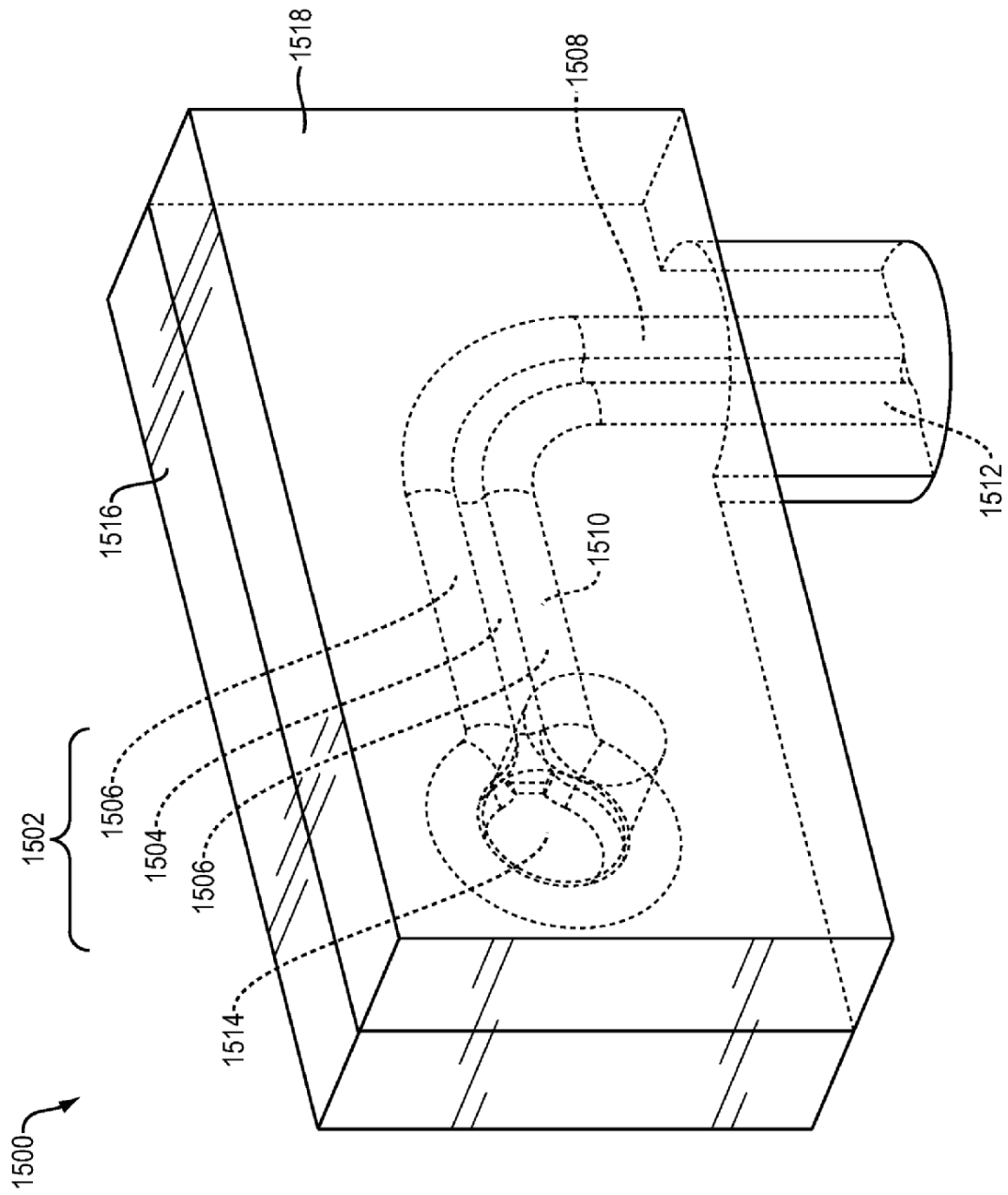


FIG. 15

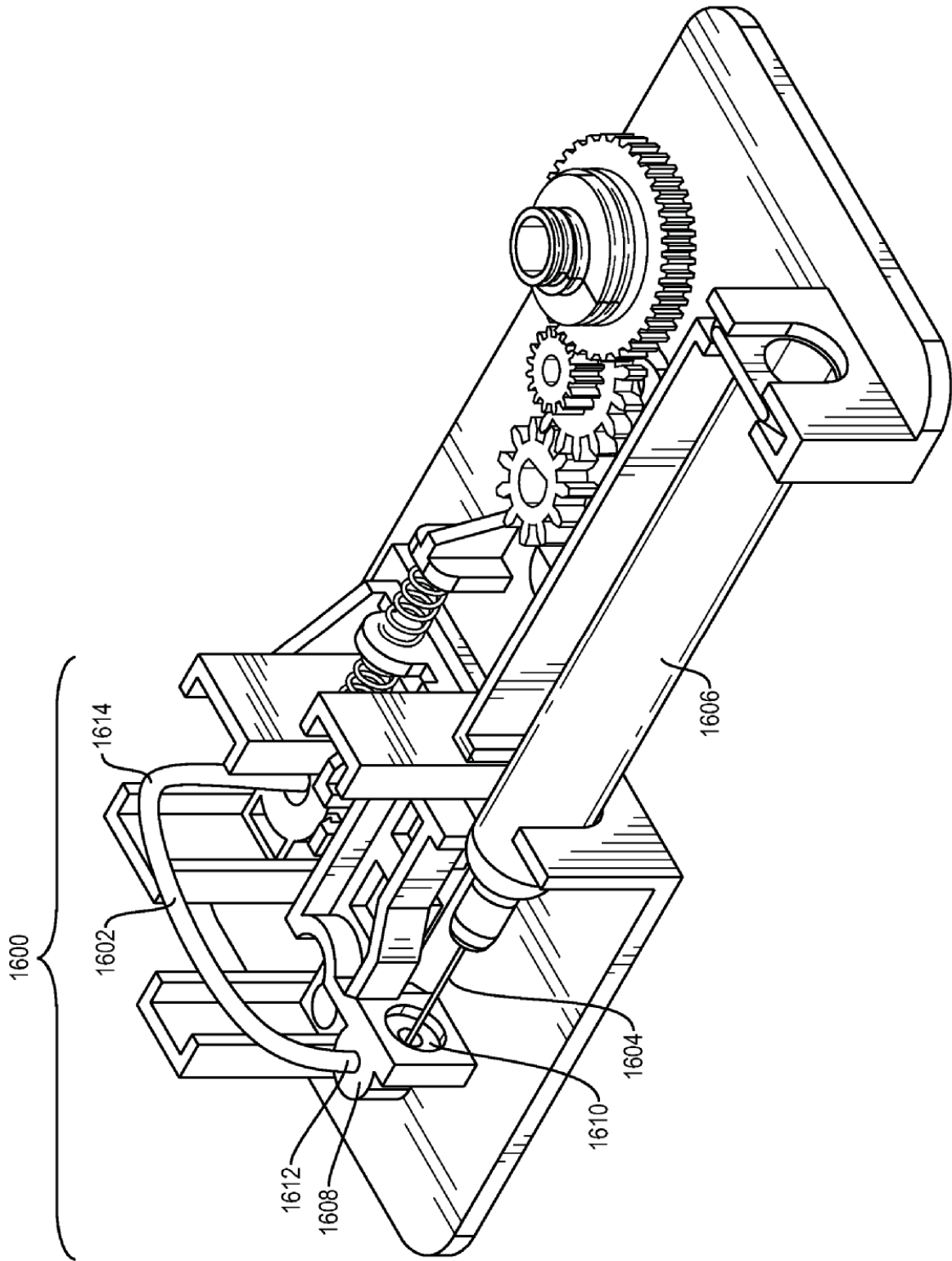


FIG. 16

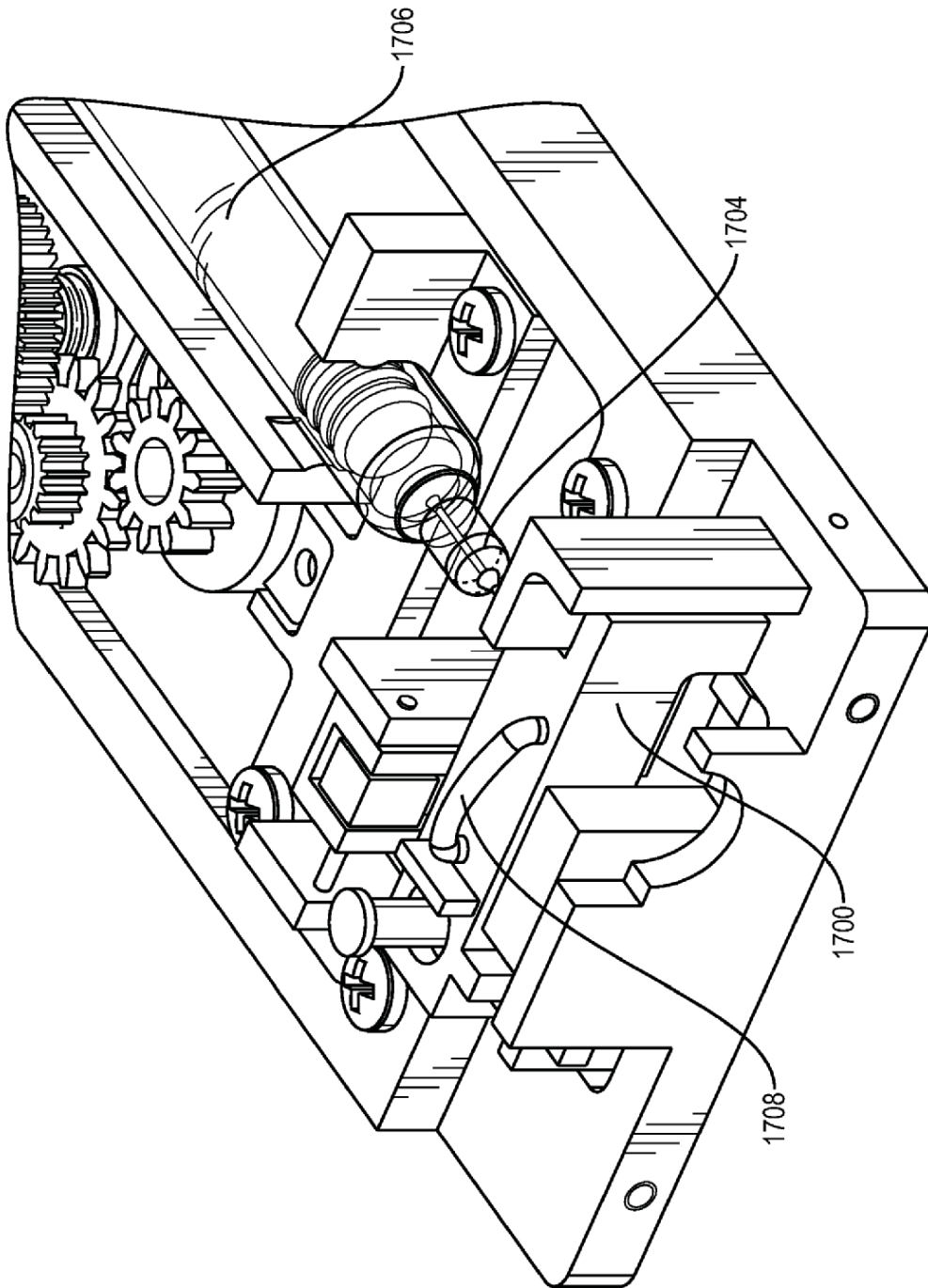


FIG. 17

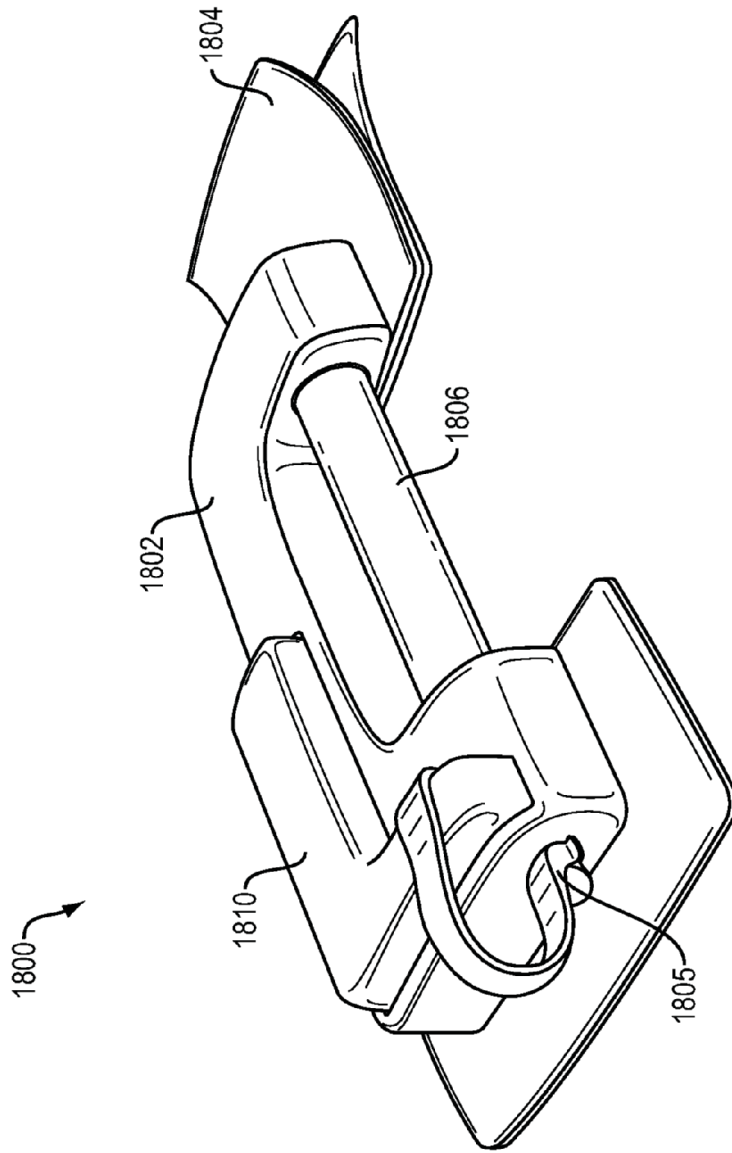


FIG. 18A

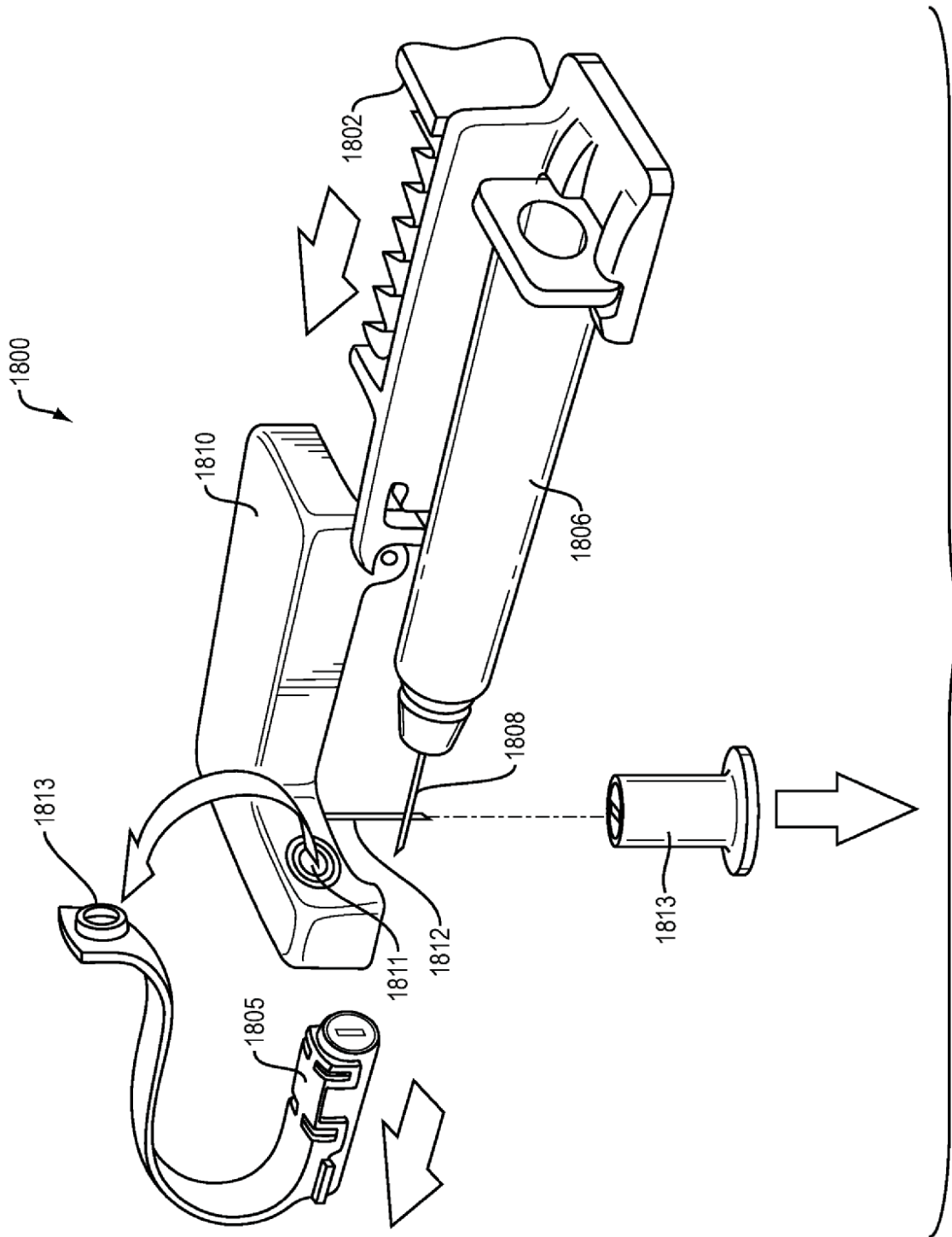


FIG. 18B

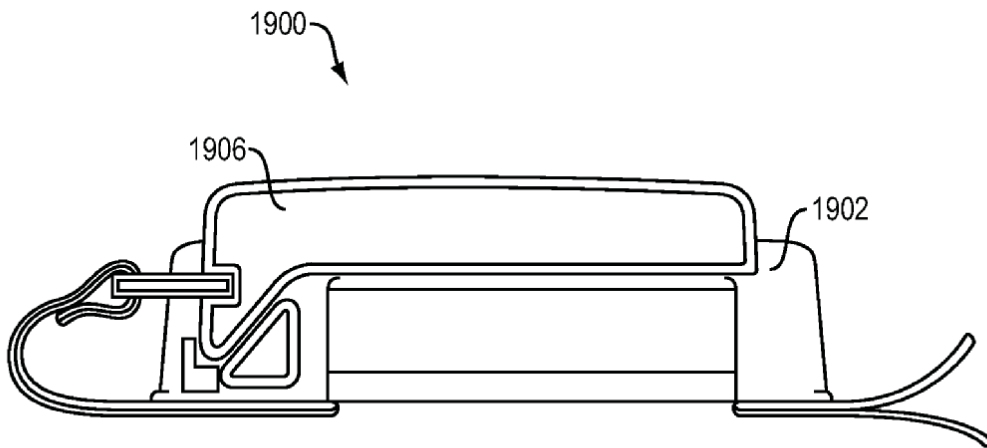


FIG. 19A

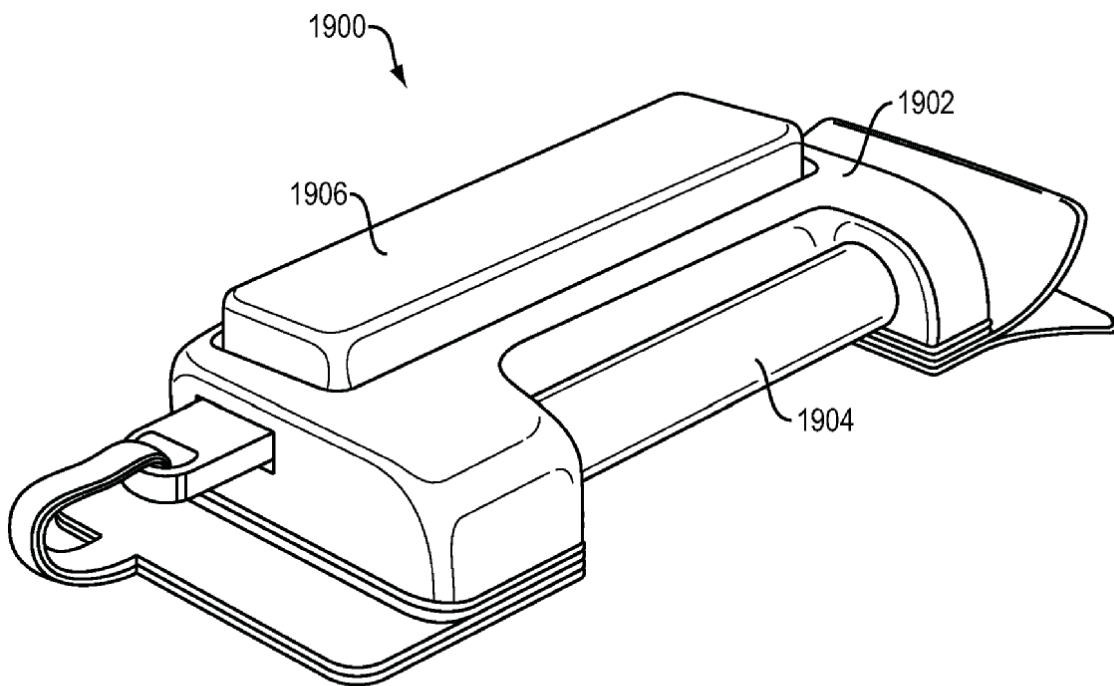


FIG. 19B

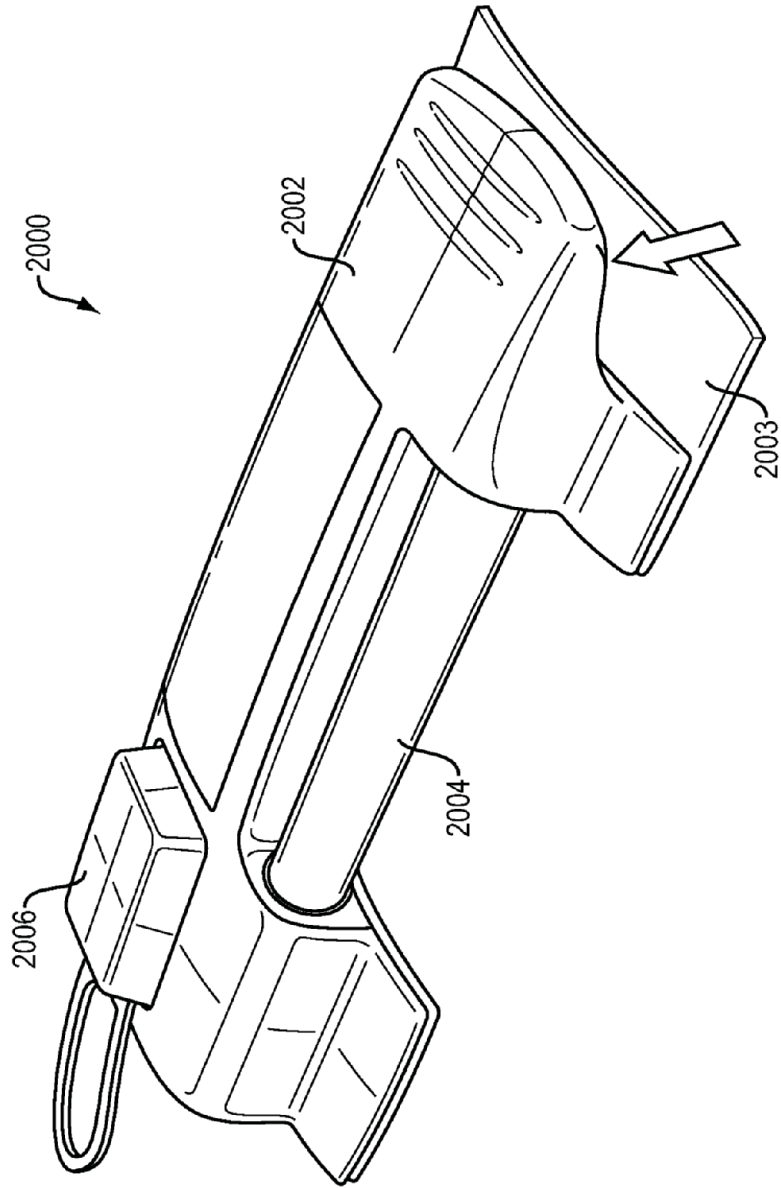


FIG. 20A

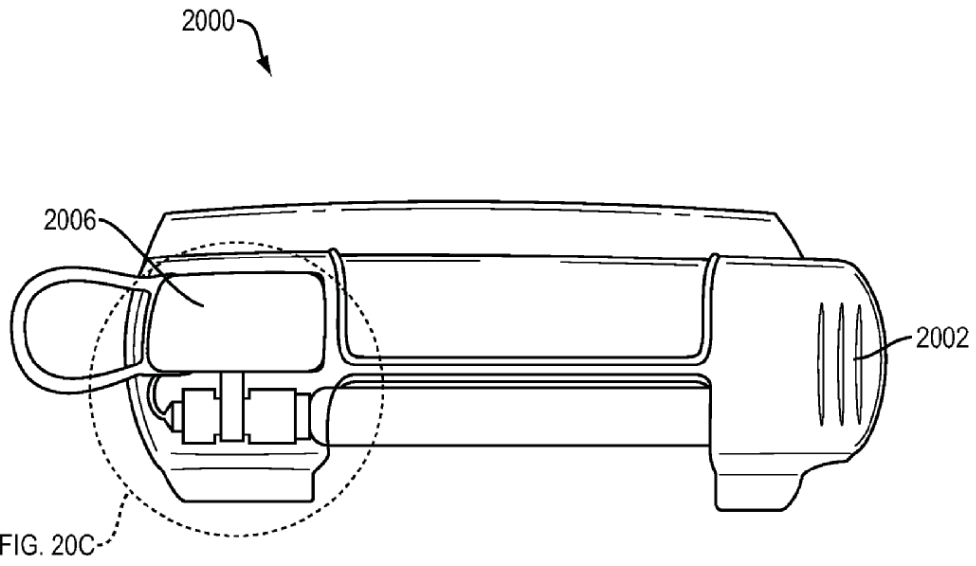


FIG. 20B

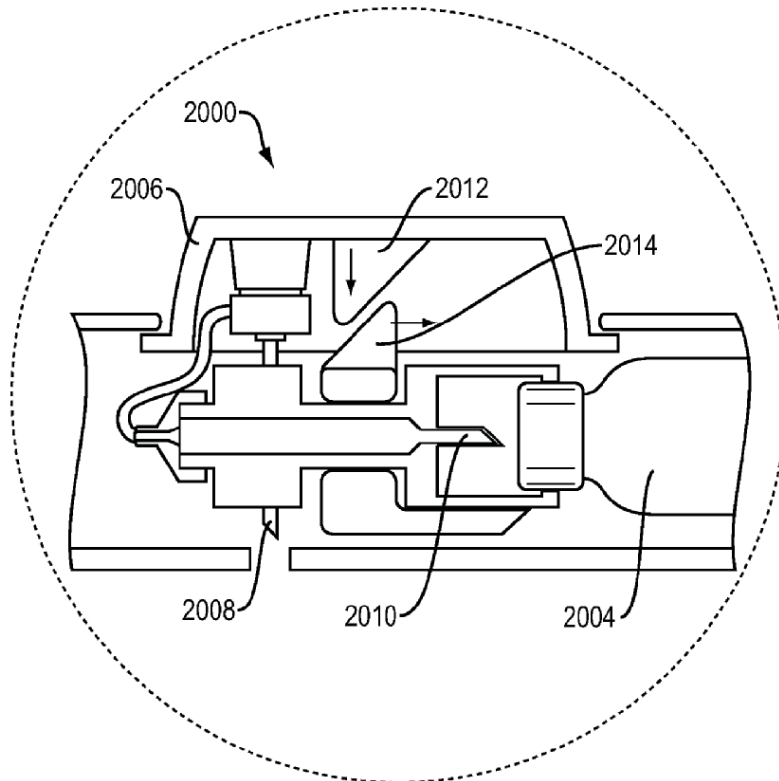


FIG. 20C

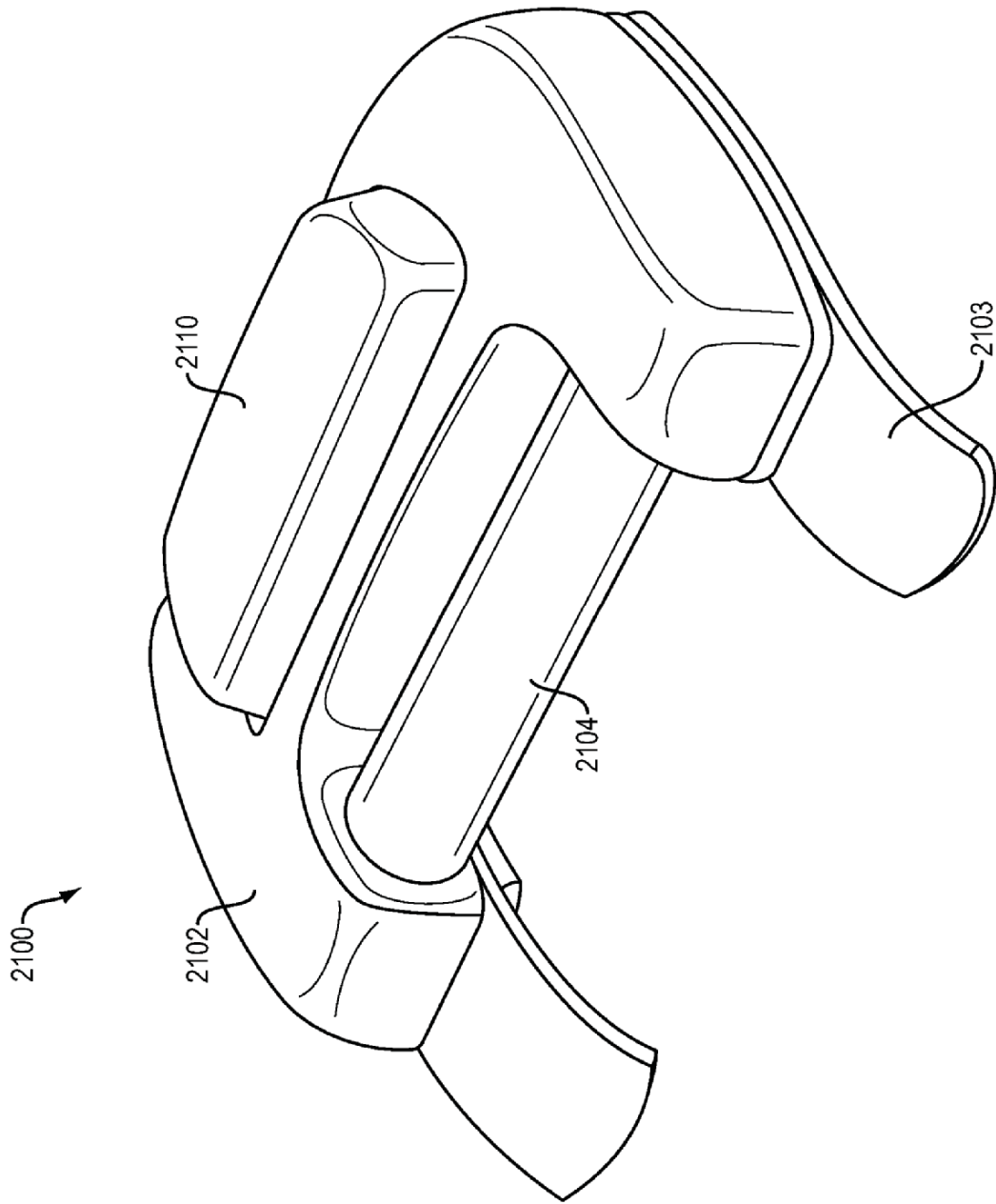


FIG. 21A

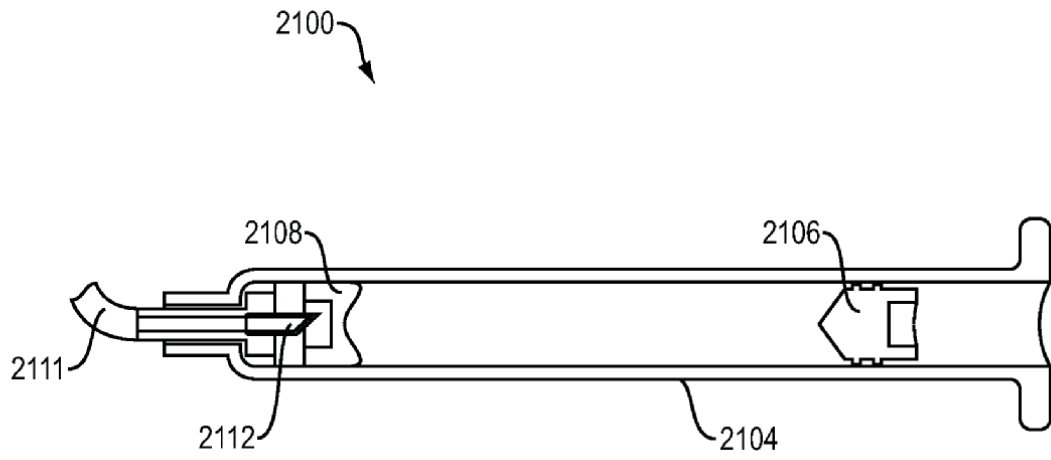


FIG. 21B

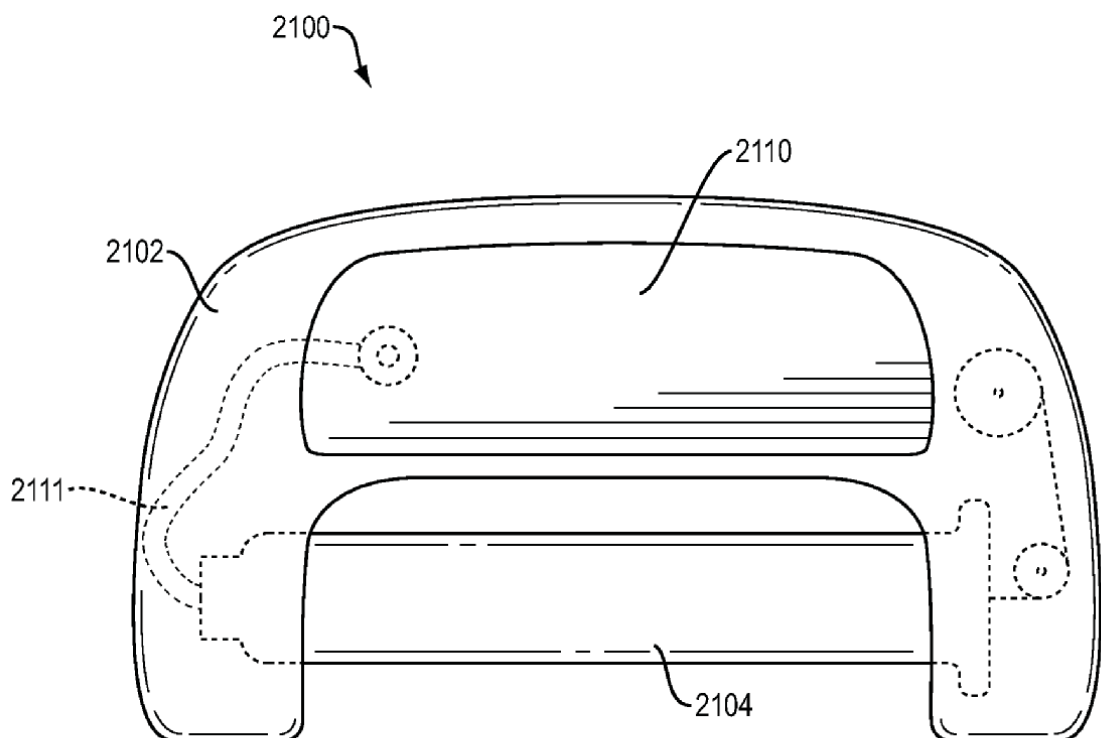


FIG. 21C

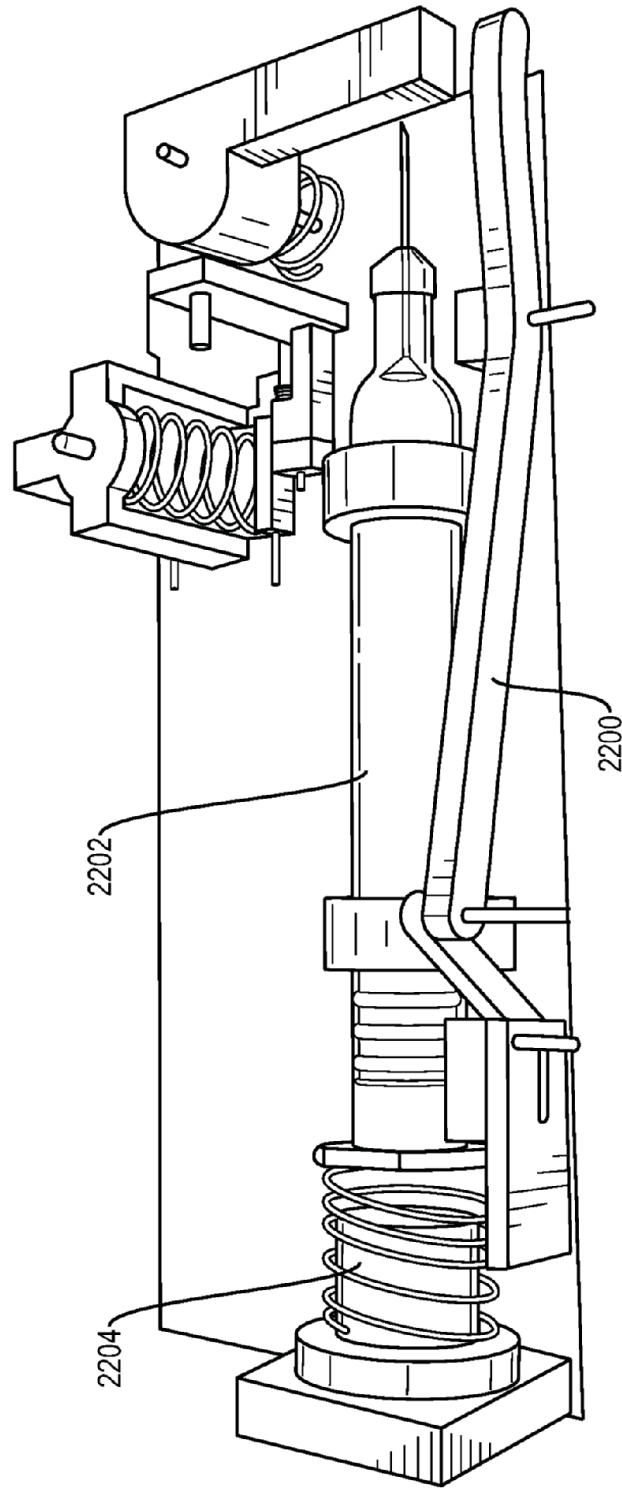


FIG. 22

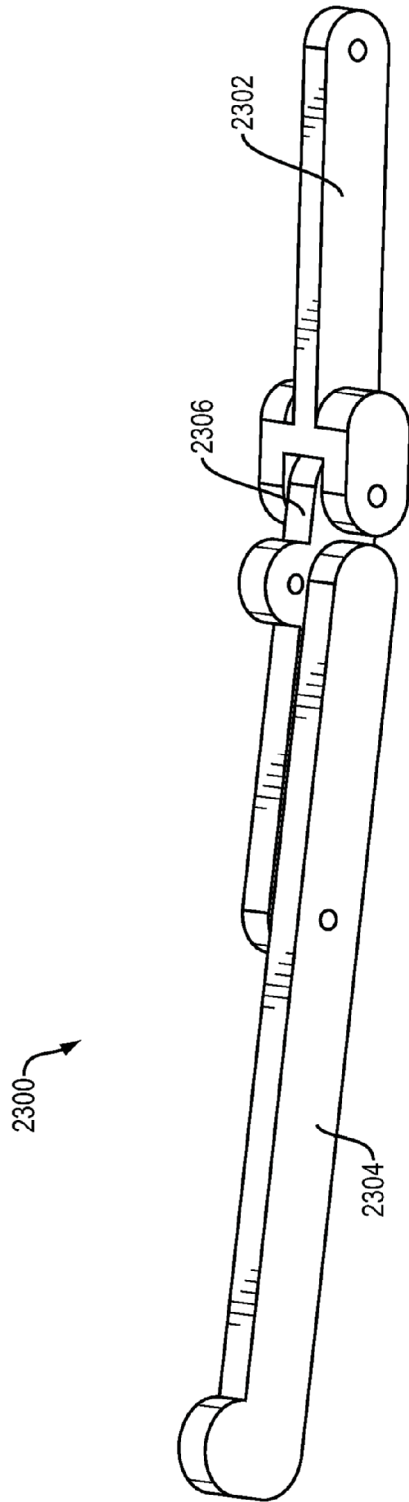


FIG. 23

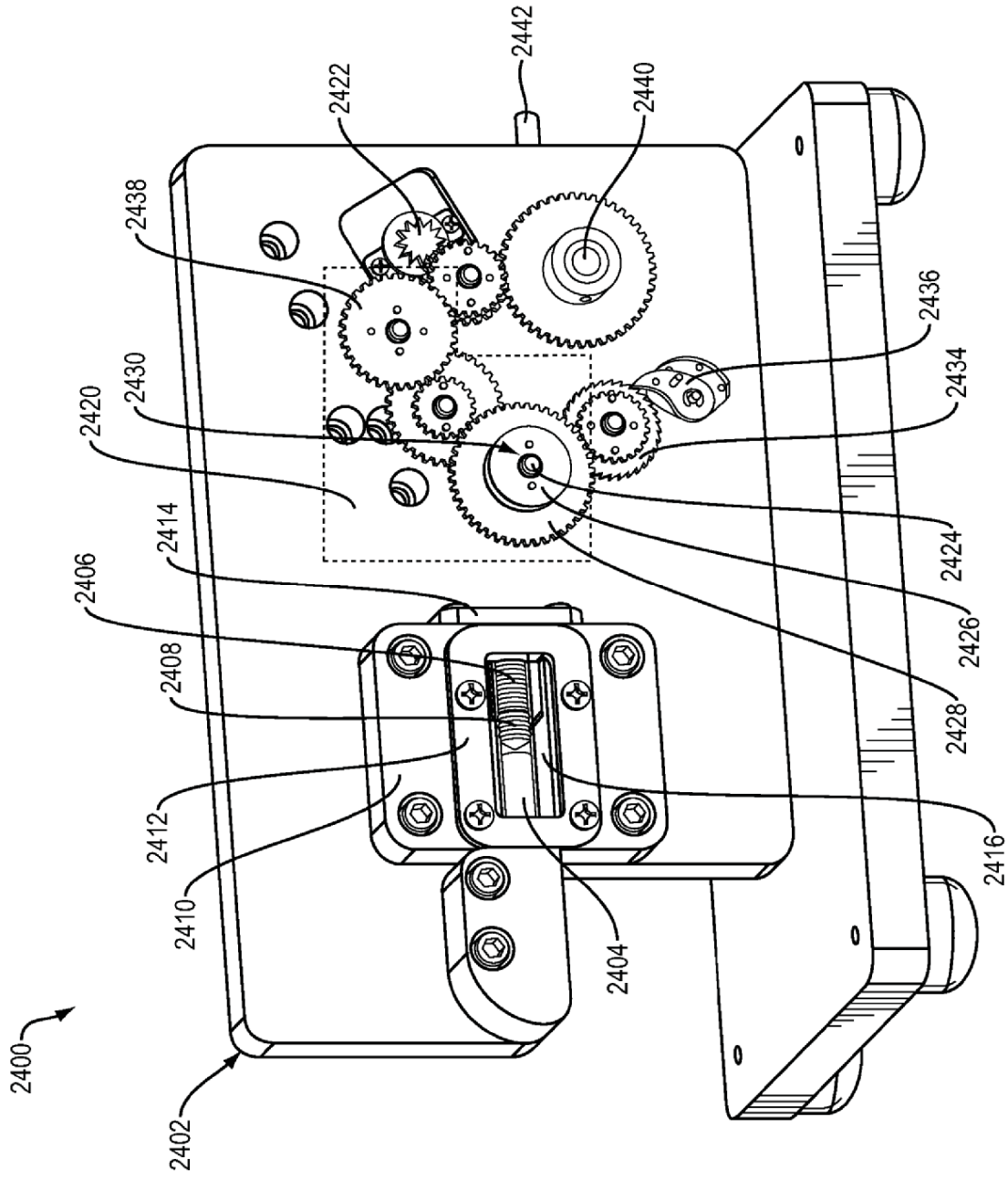


FIG. 24

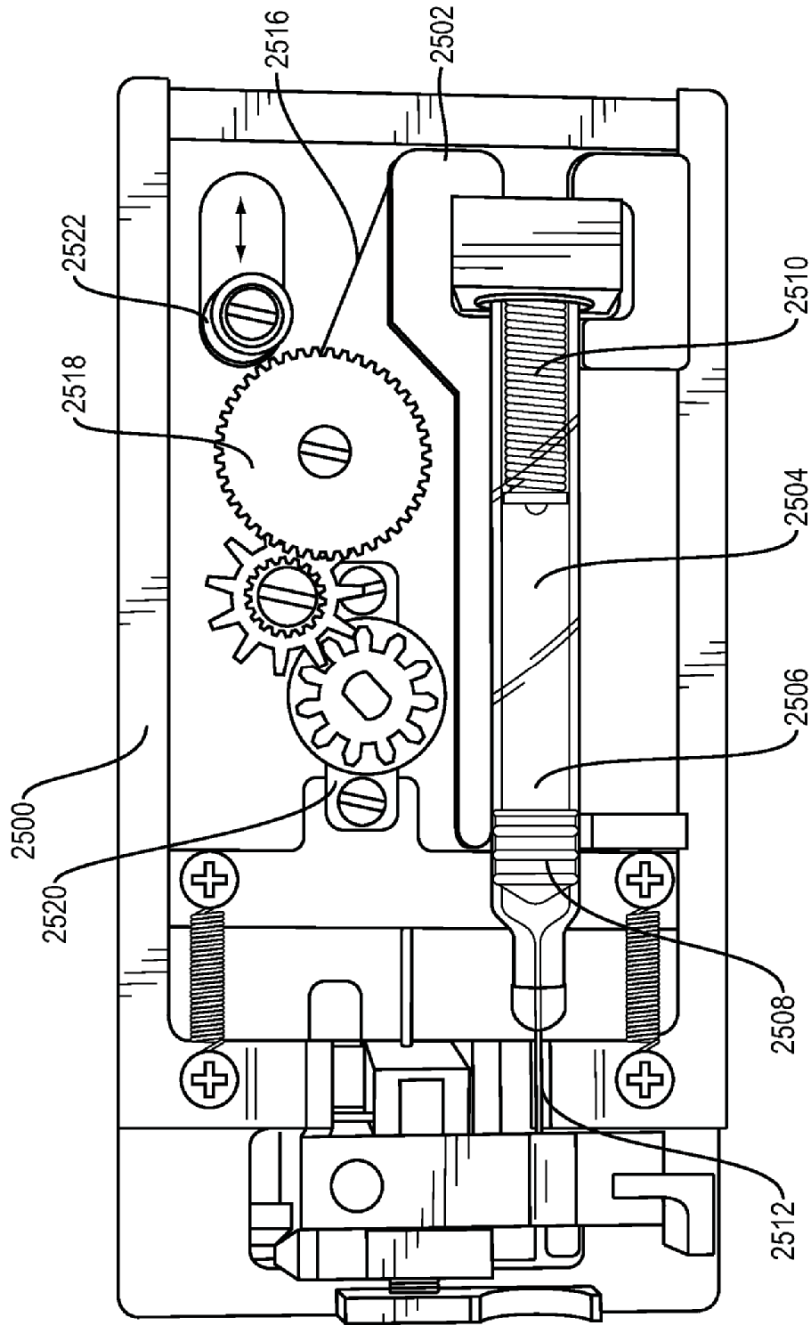


FIG. 25

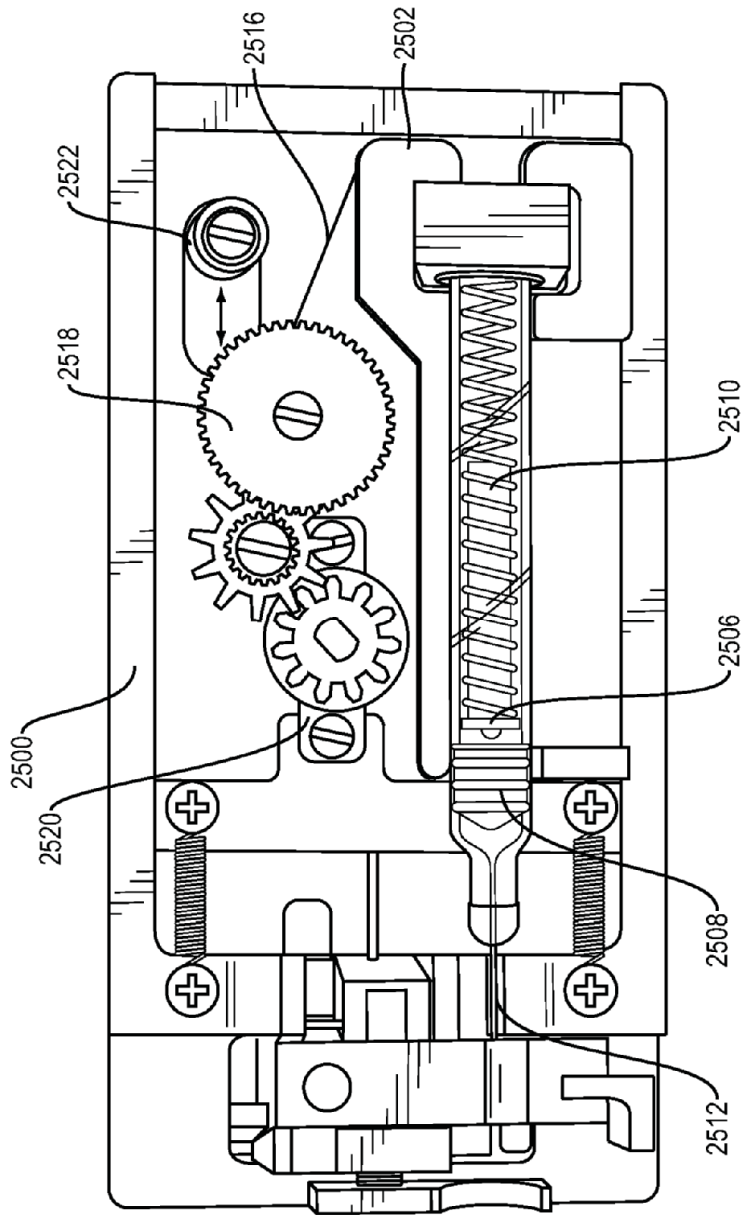


FIG. 26

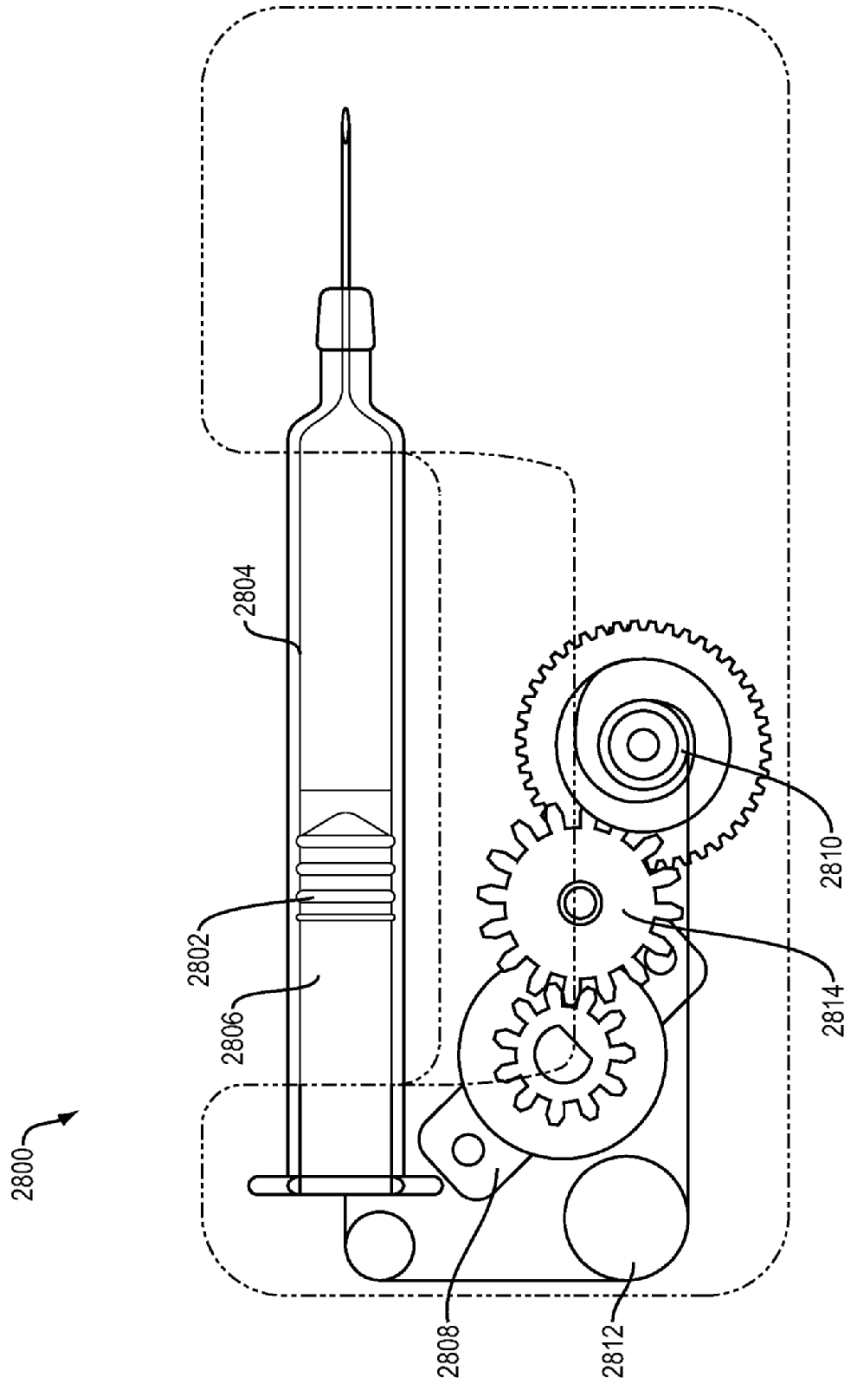


FIG. 27

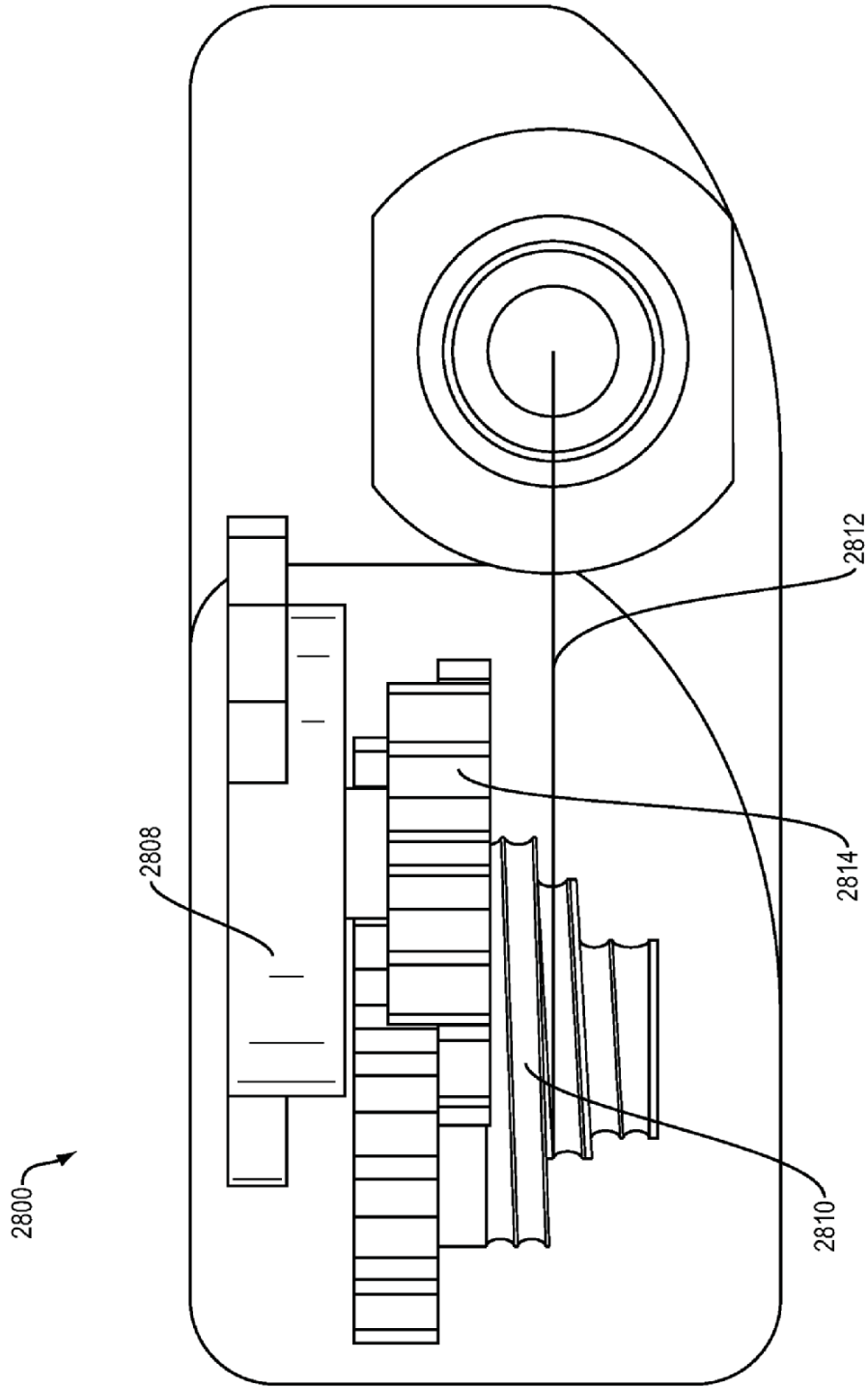


FIG. 28

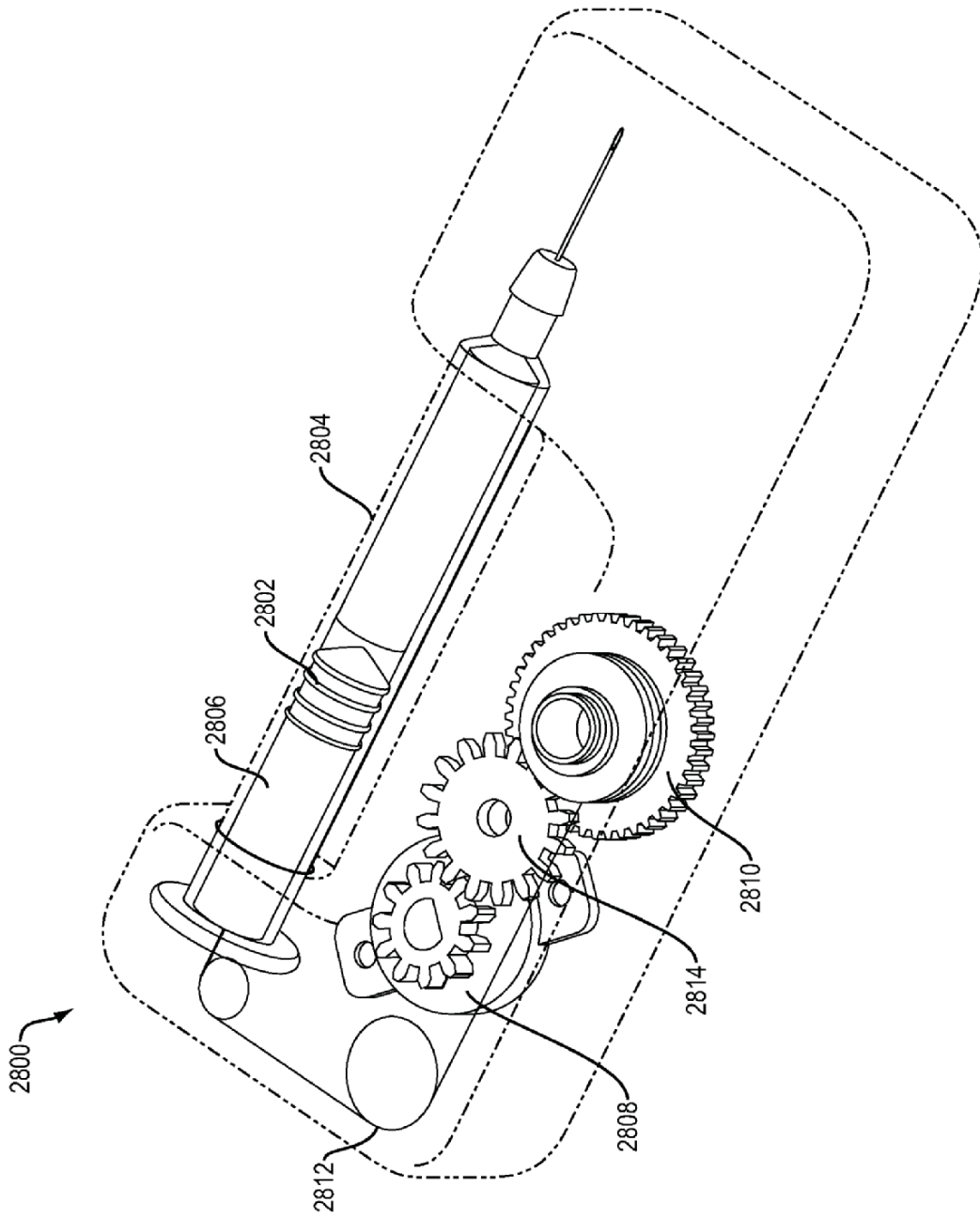


FIG. 29

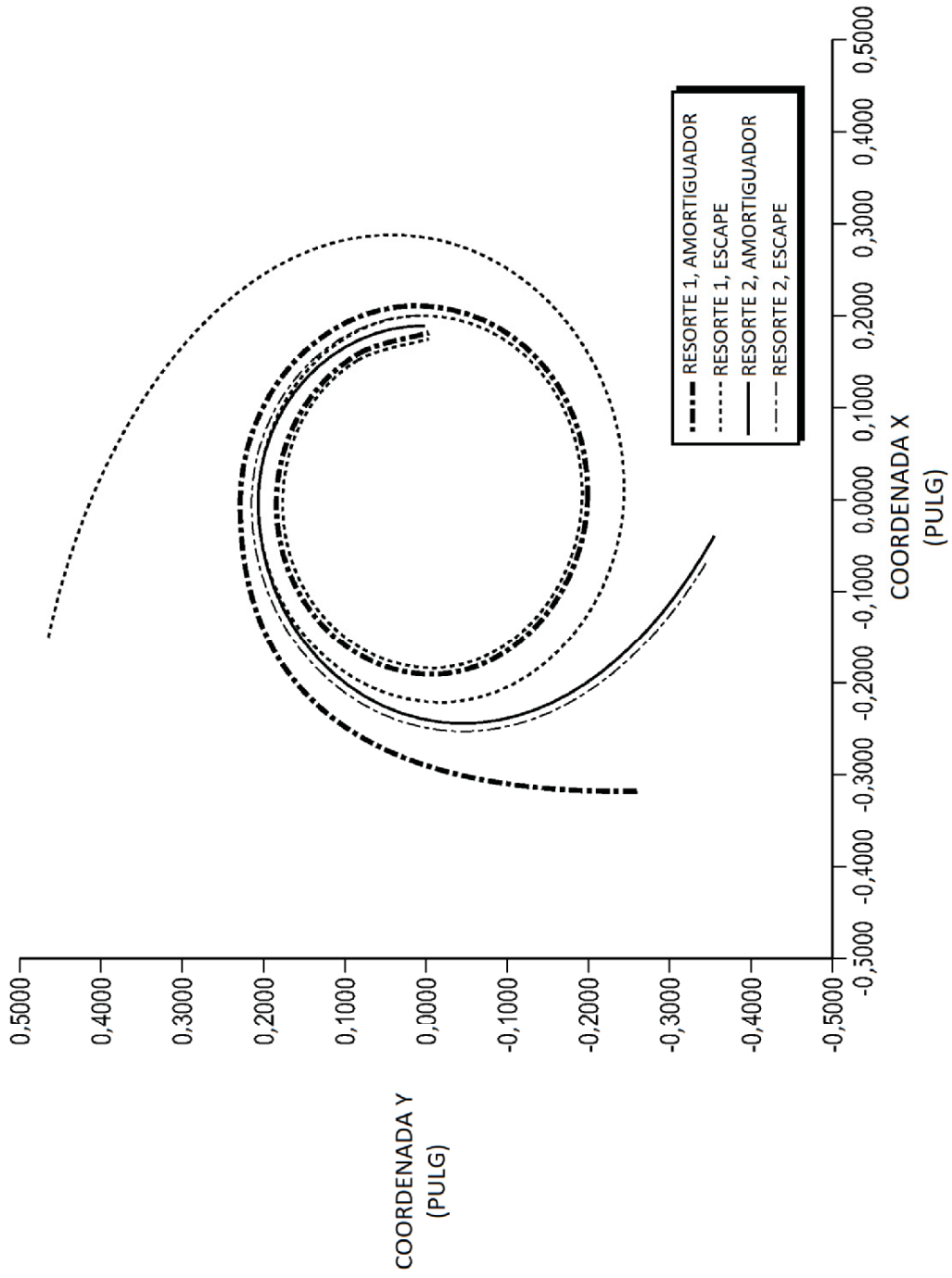


FIG. 30

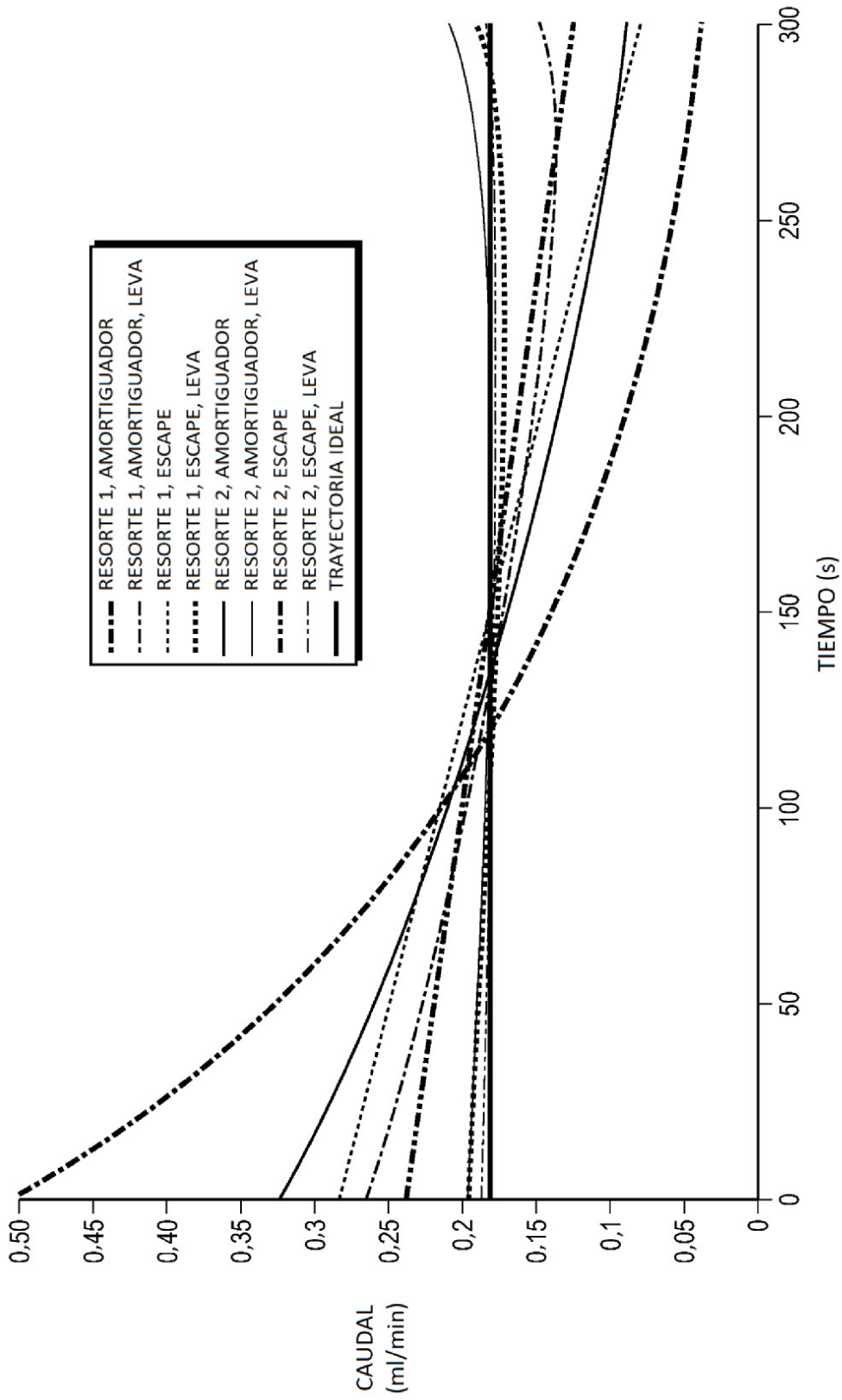


FIG. 31

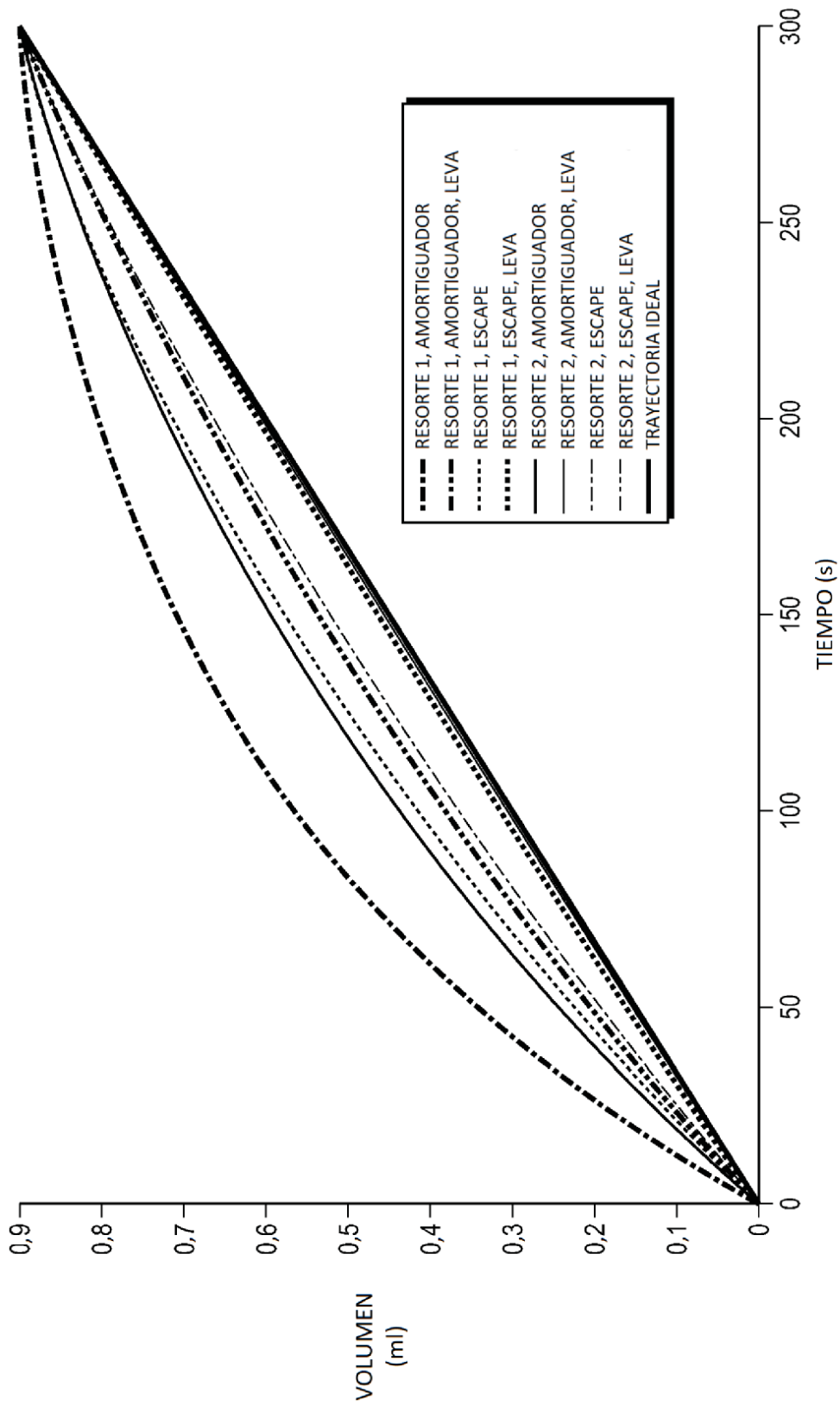


FIG. 32

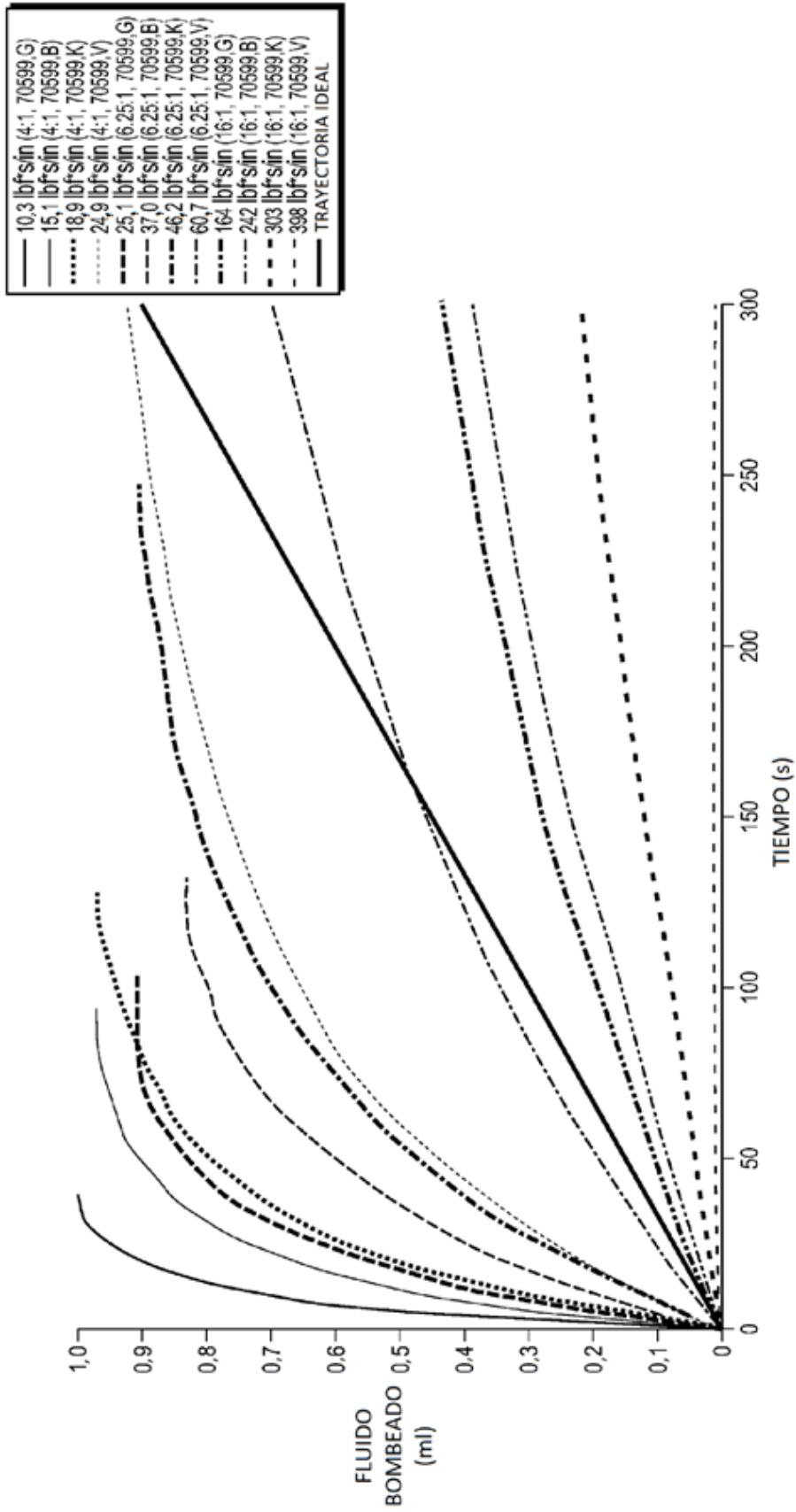


FIG. 33

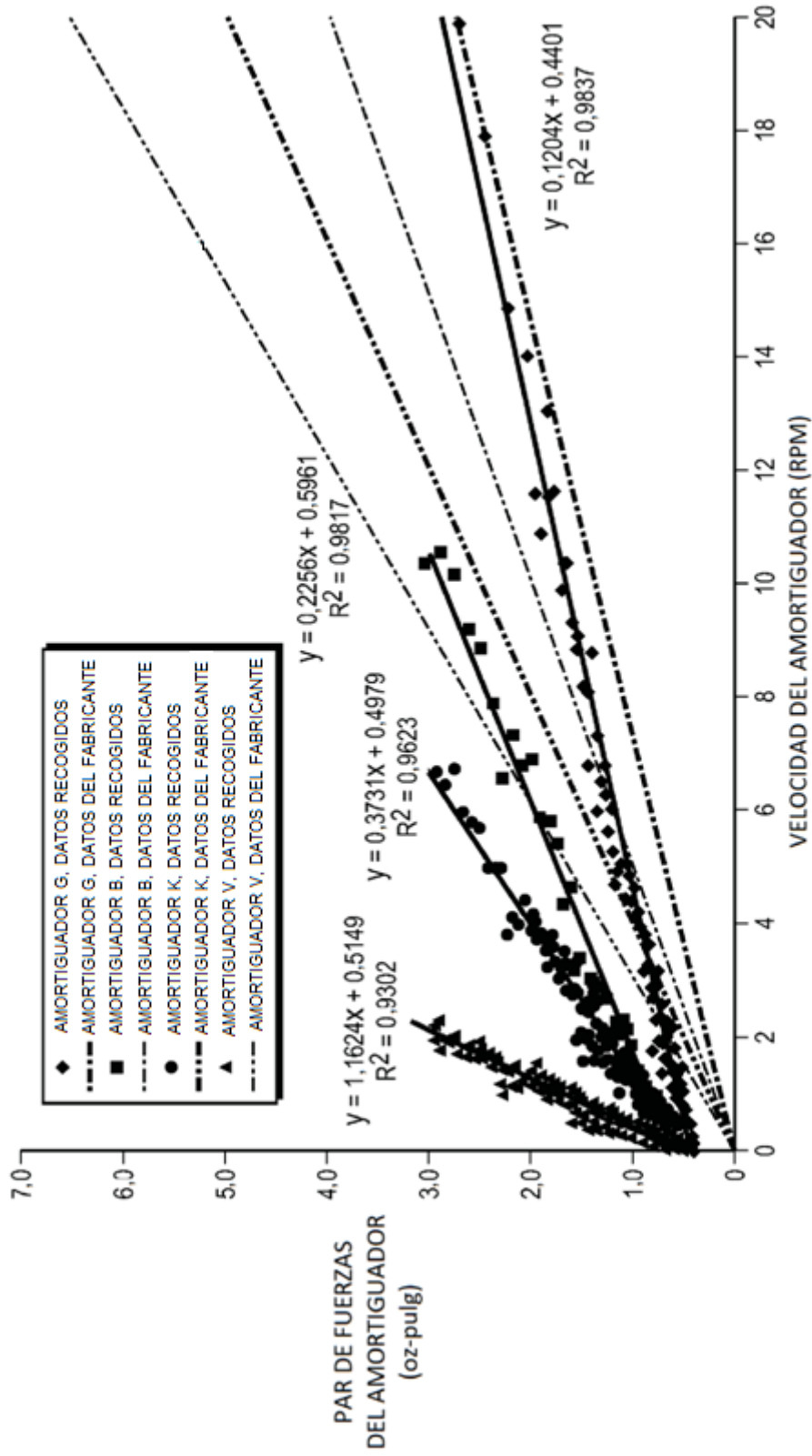


FIG. 34

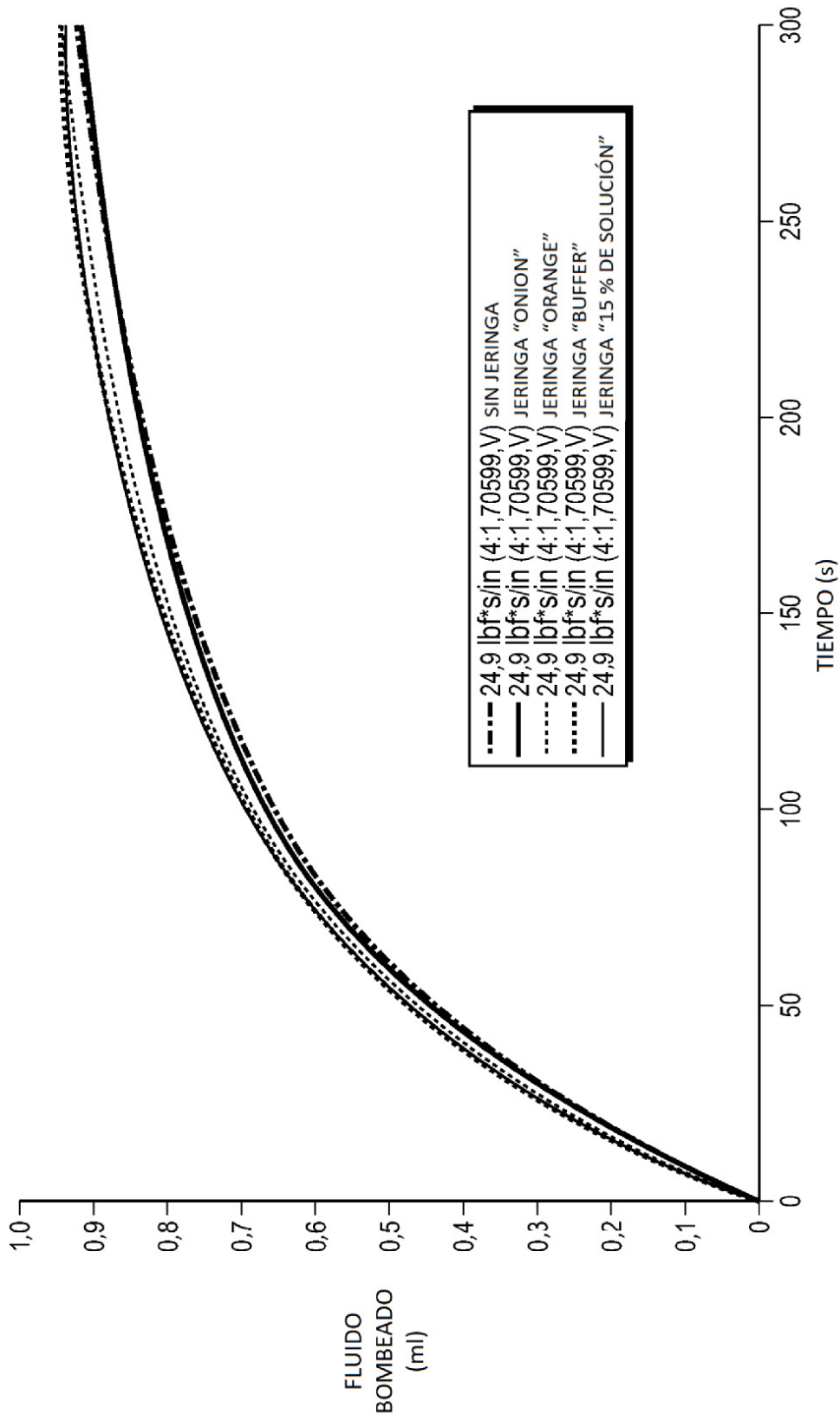


FIG. 35

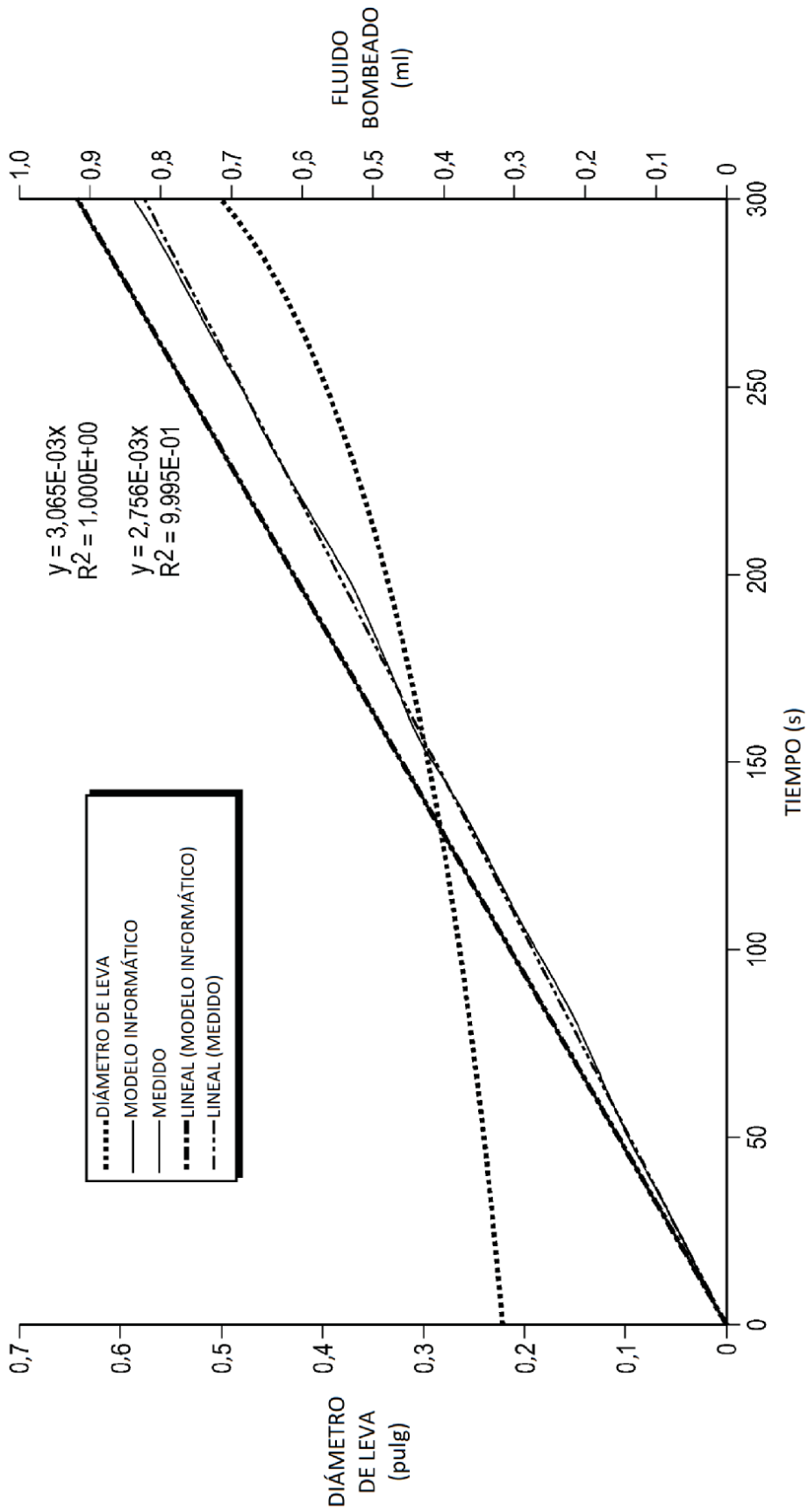


FIG. 36

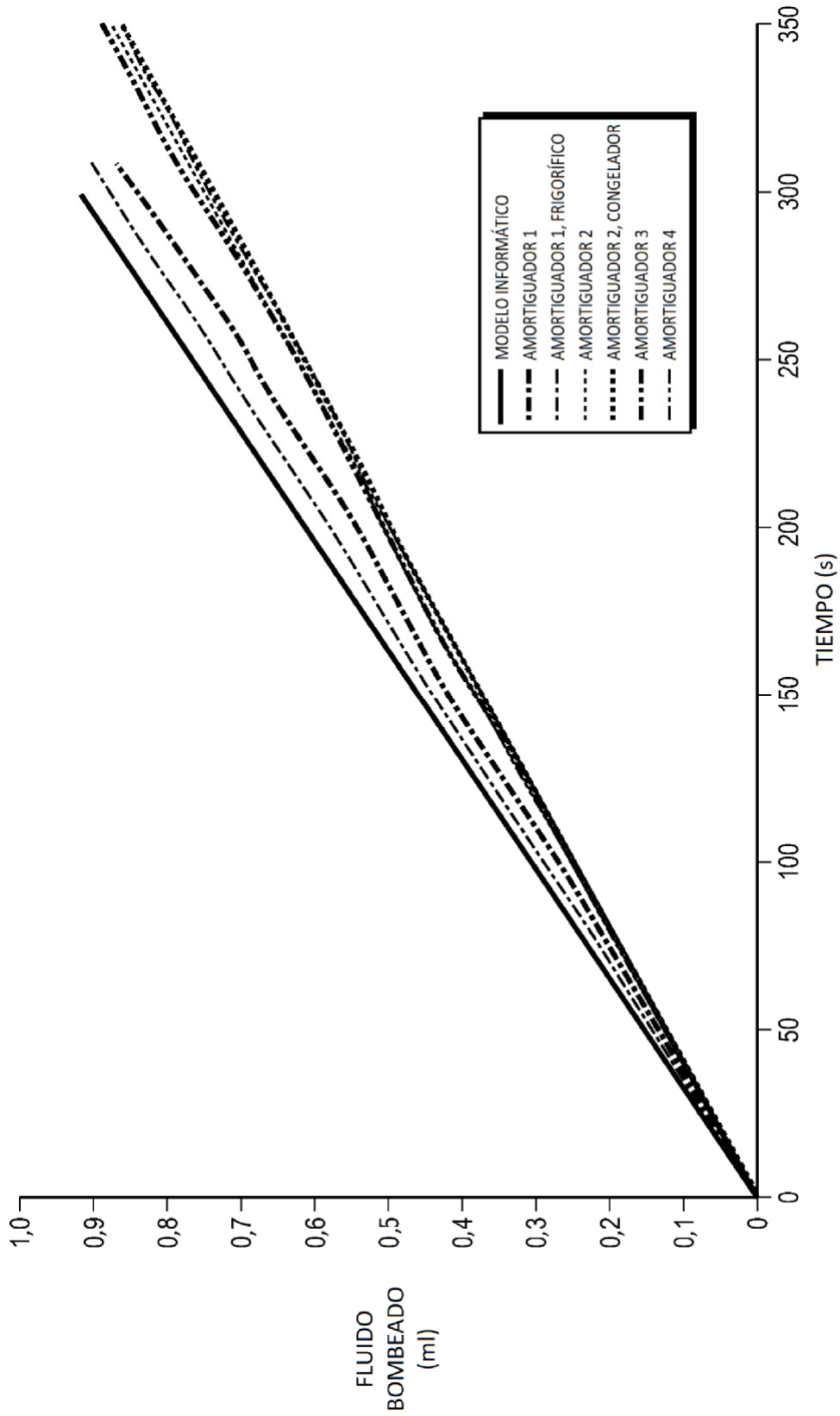


FIG. 37

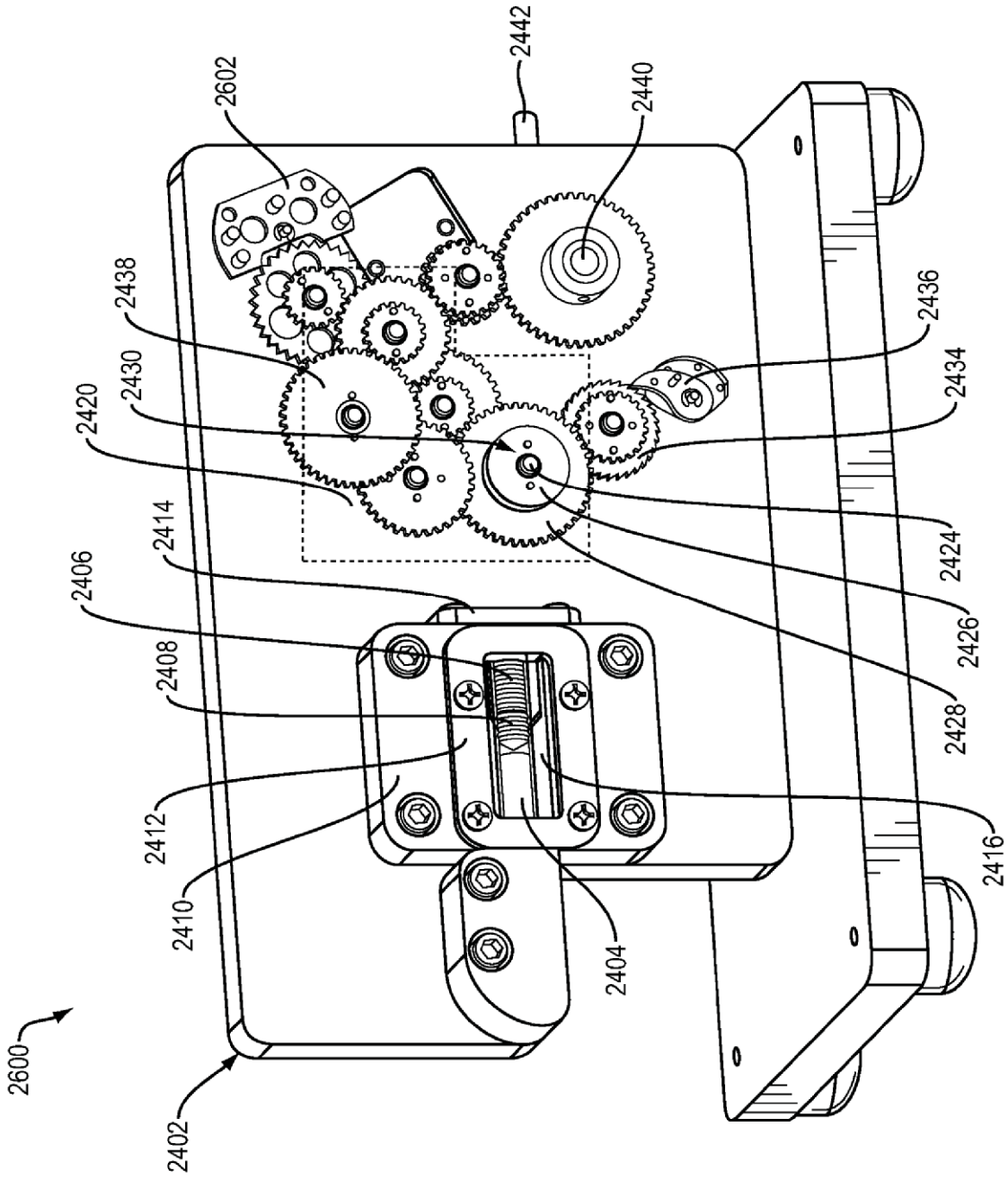


FIG. 38

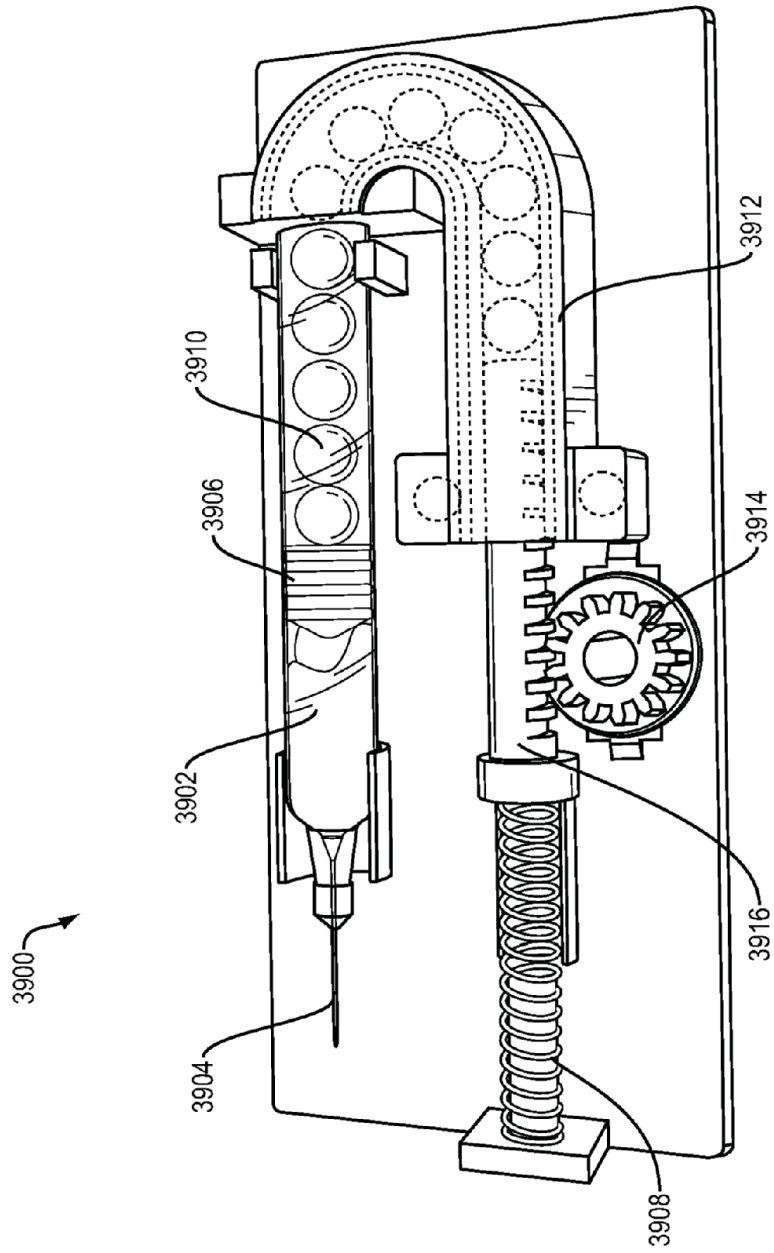


FIG. 39

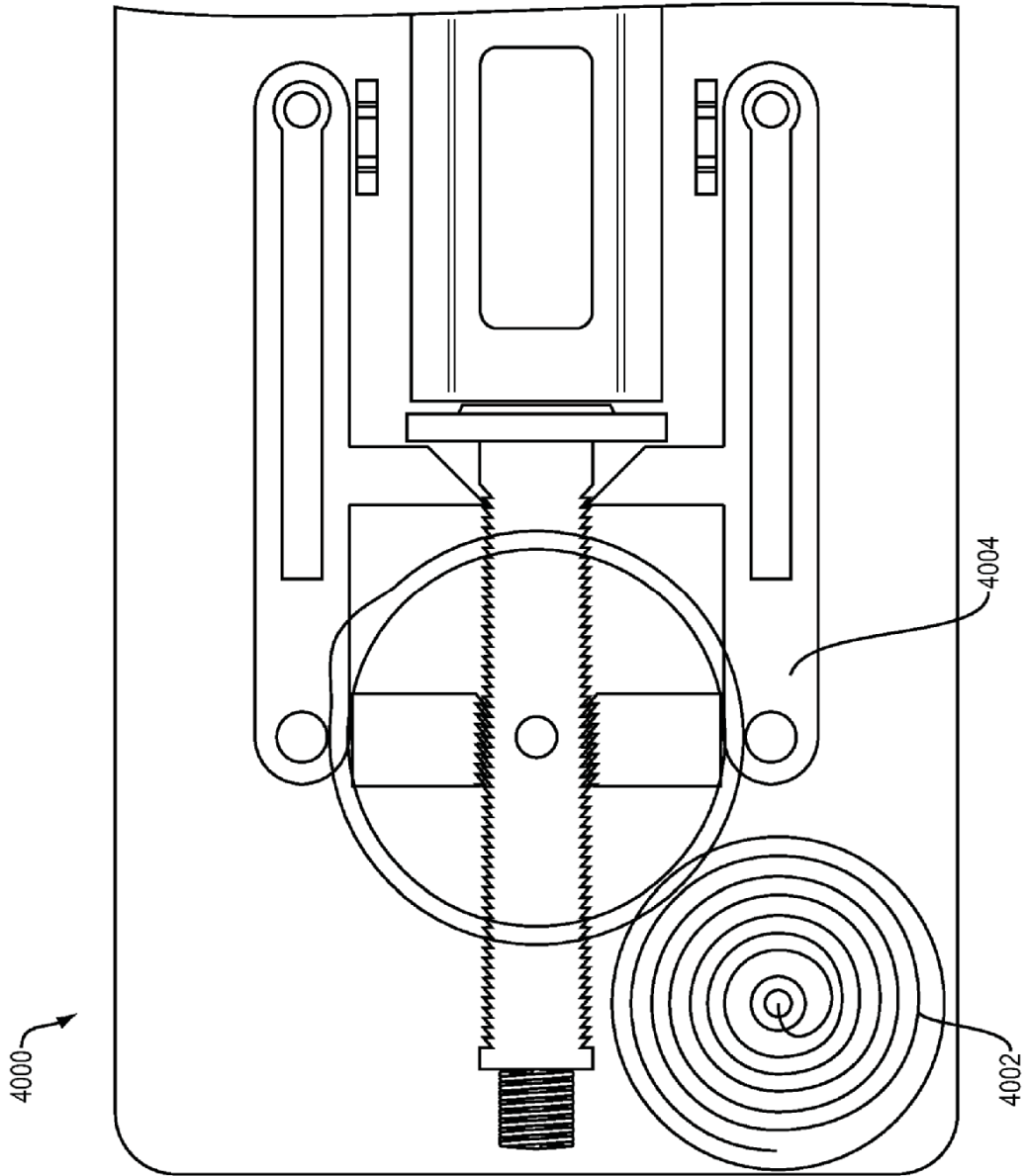


FIG. 40

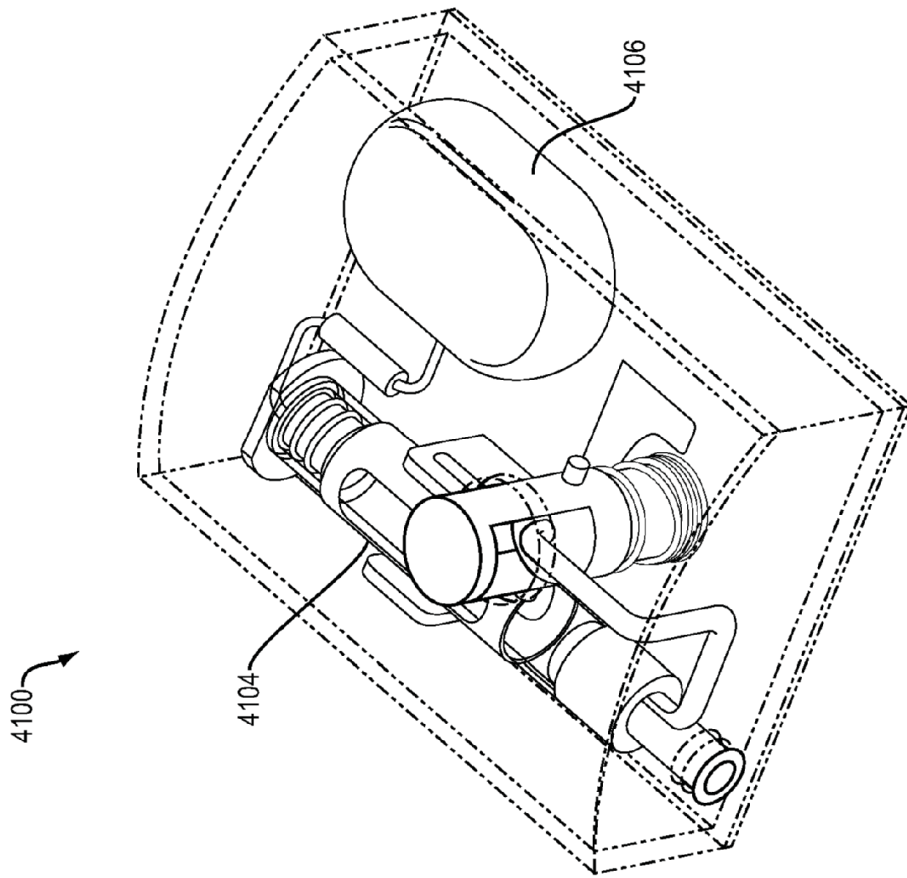


FIG. 41

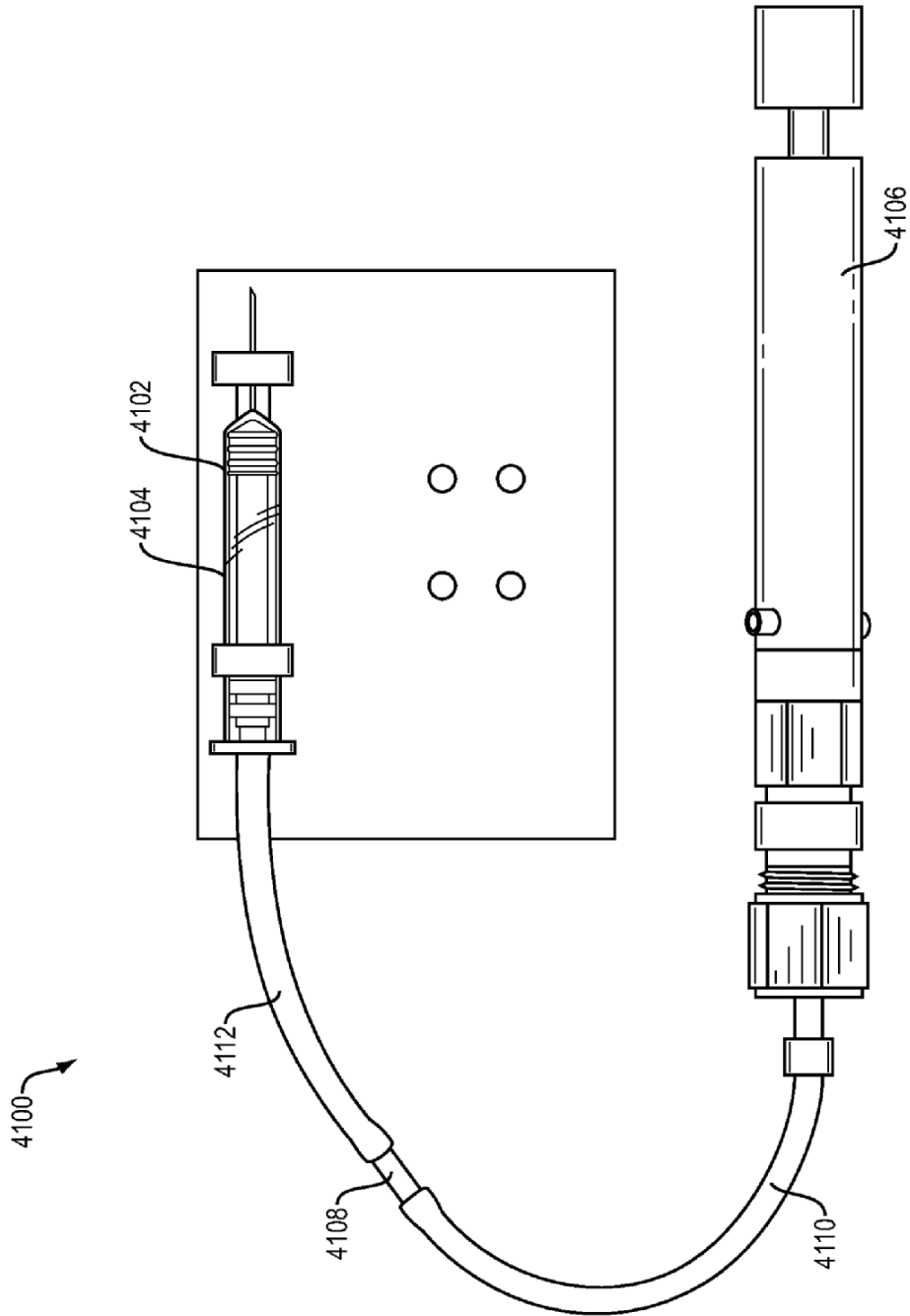


FIG. 42

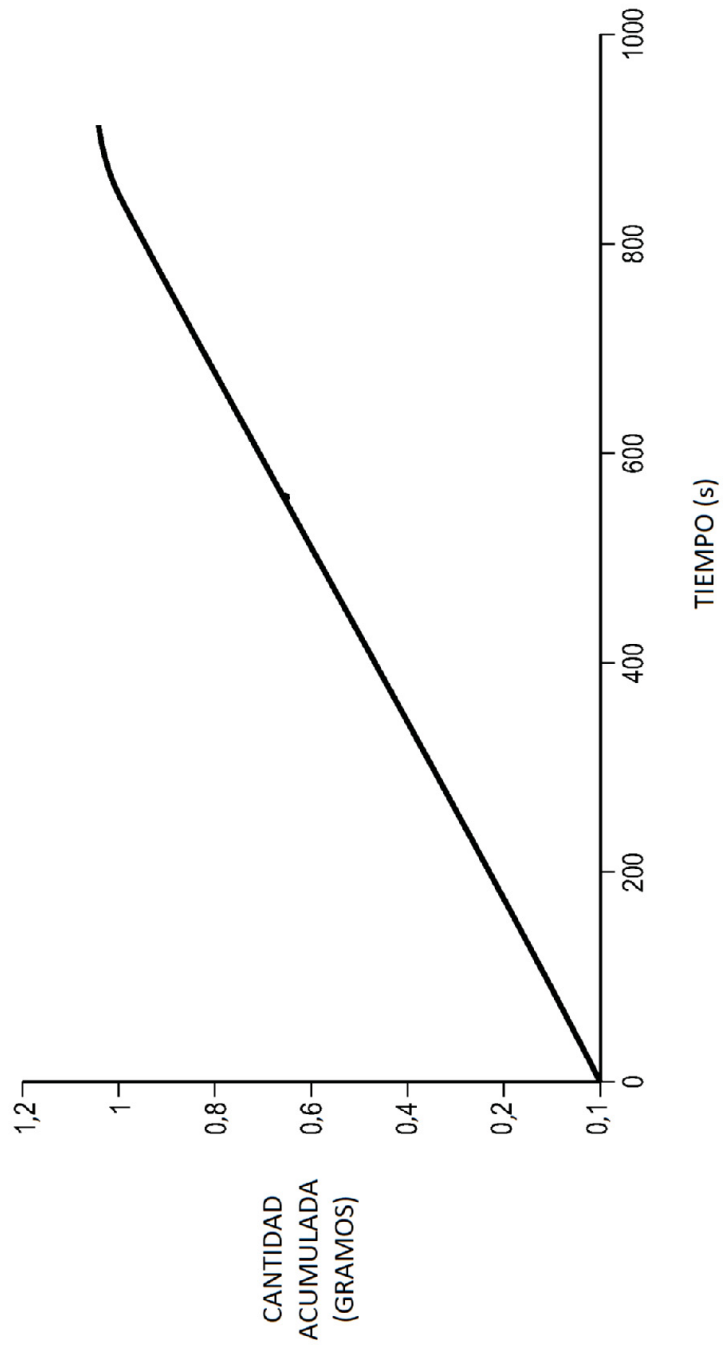


FIG. 43

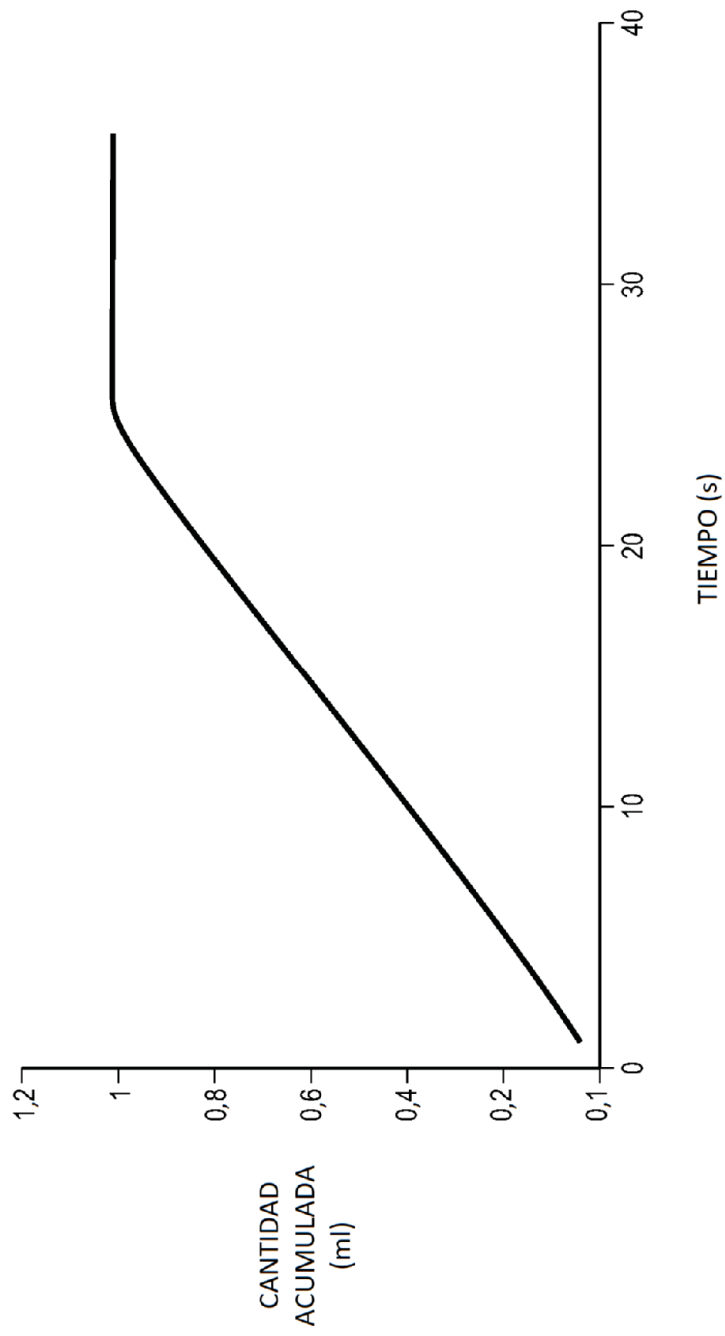


FIG. 44

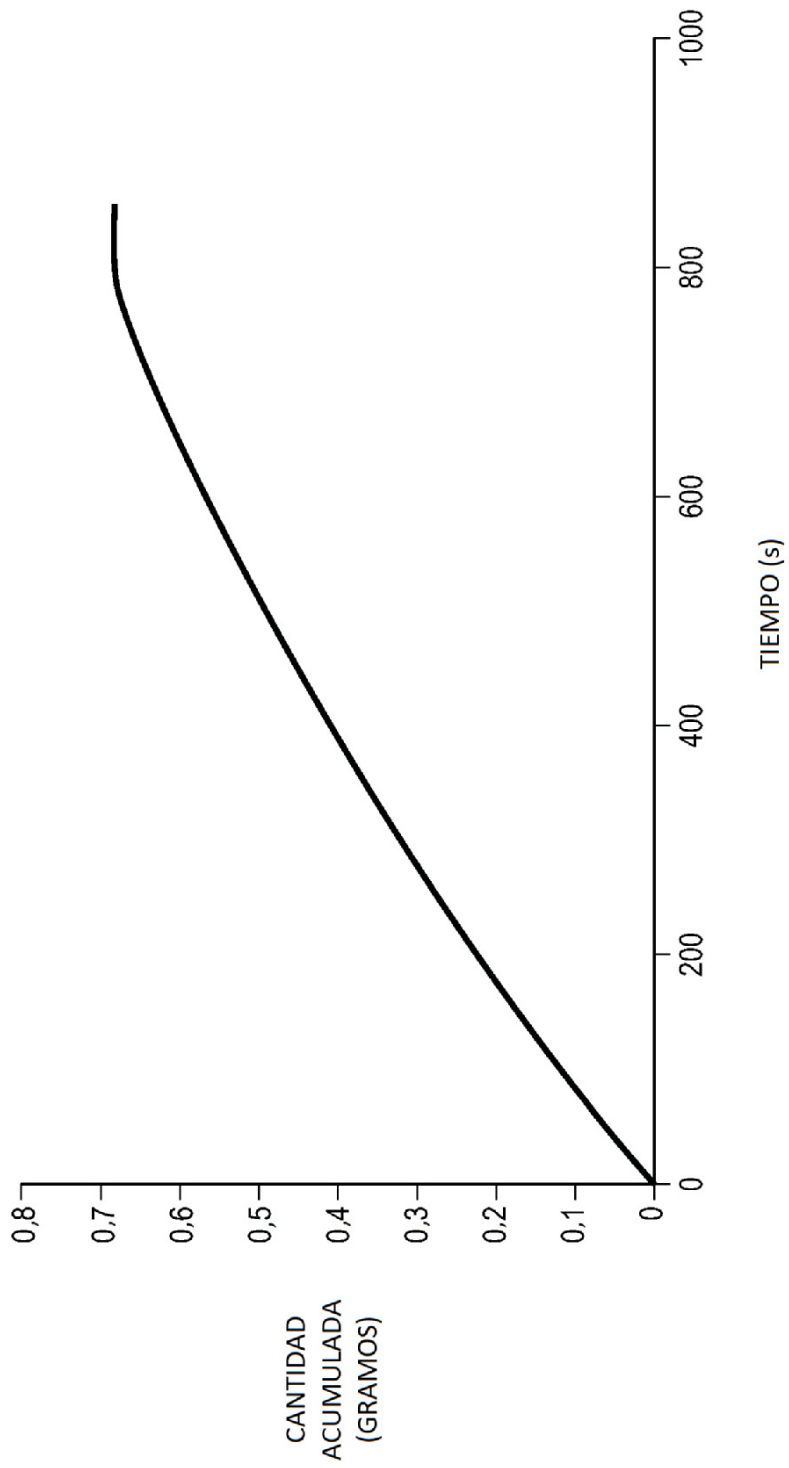


FIG. 45

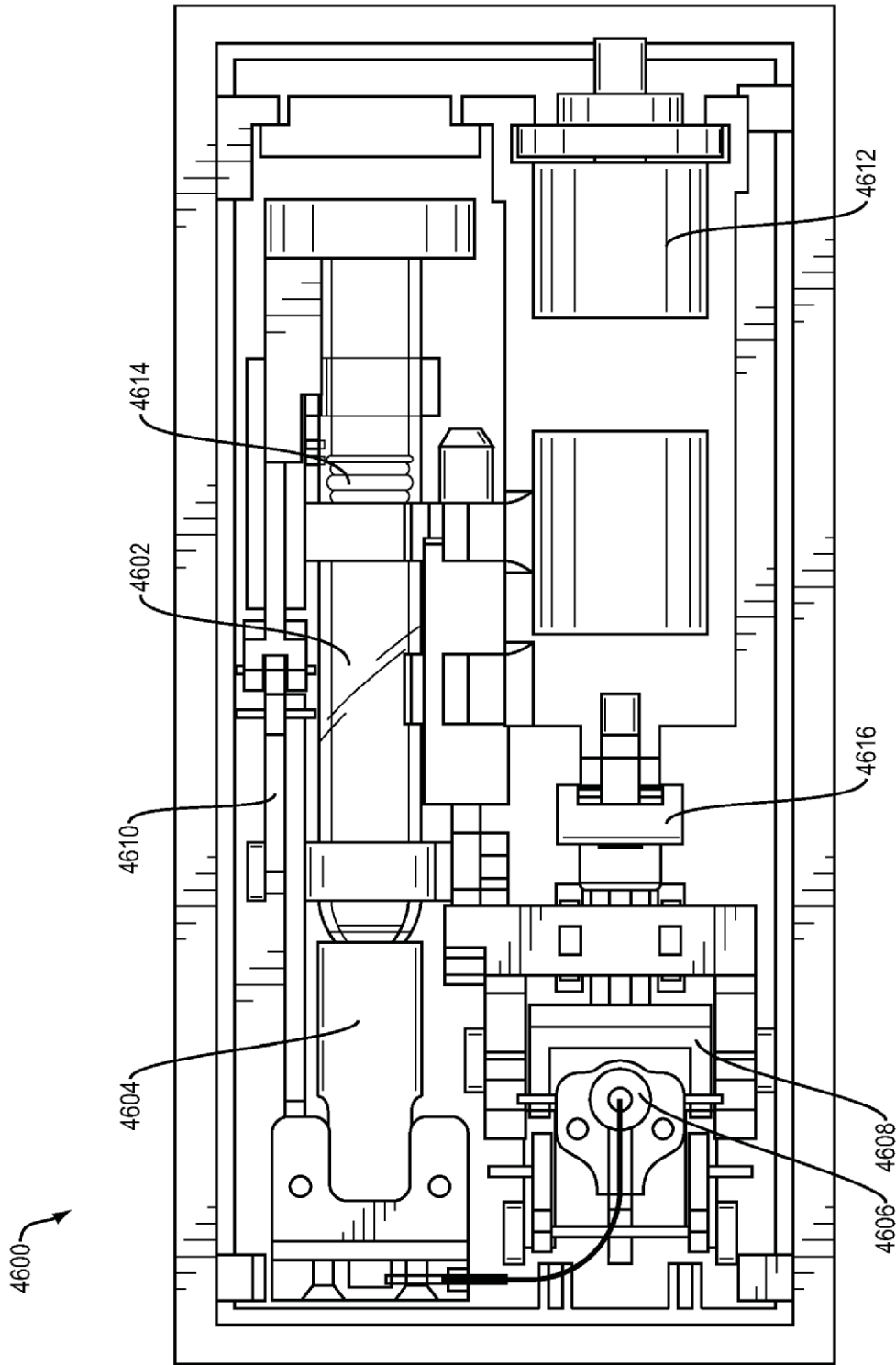


FIG. 46

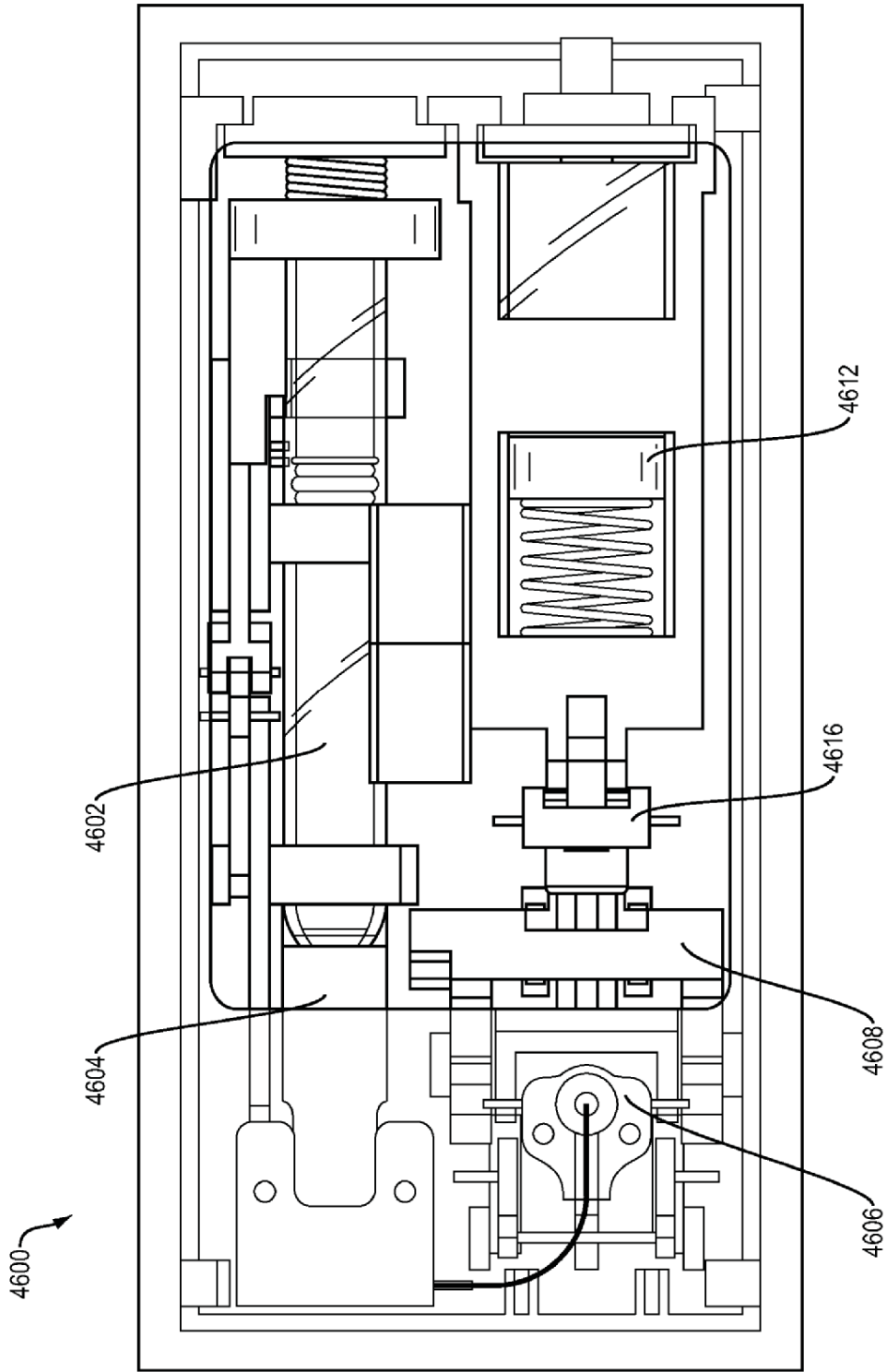


FIG. 47

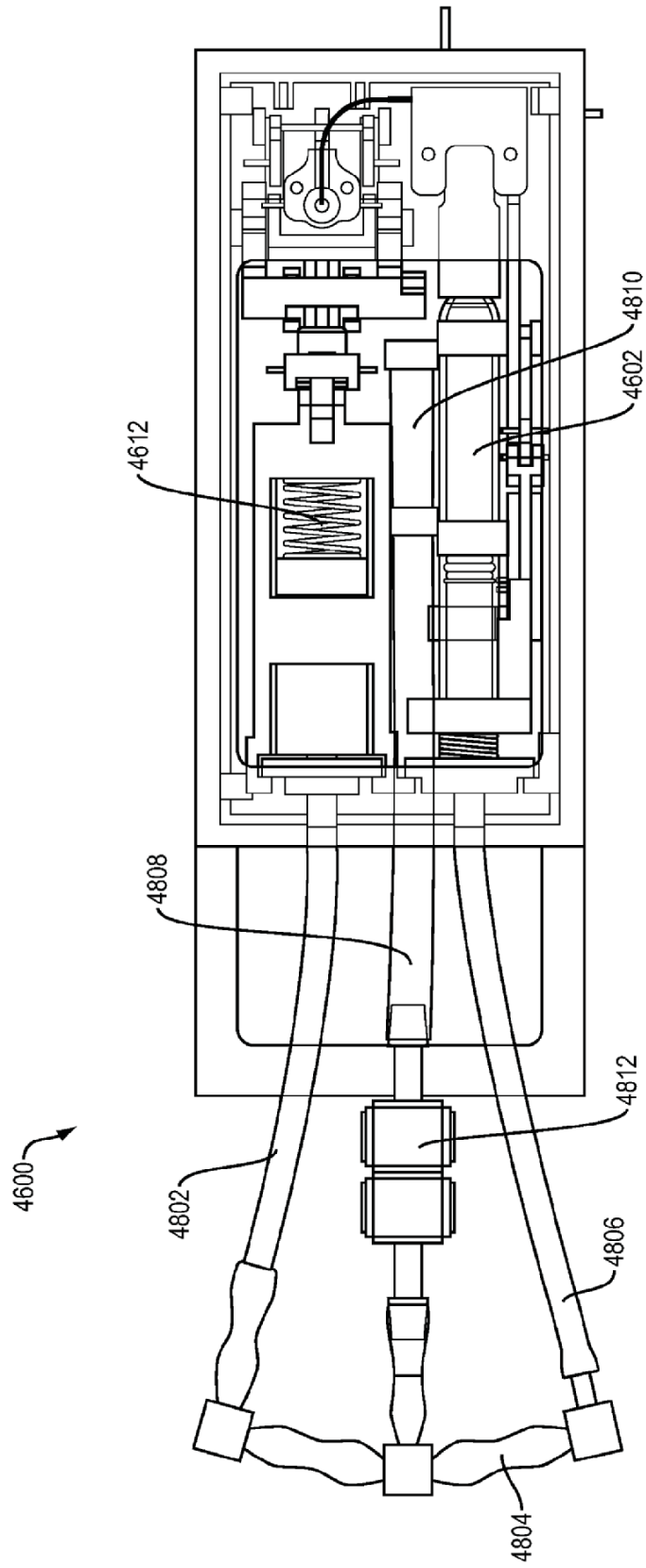


FIG. 48

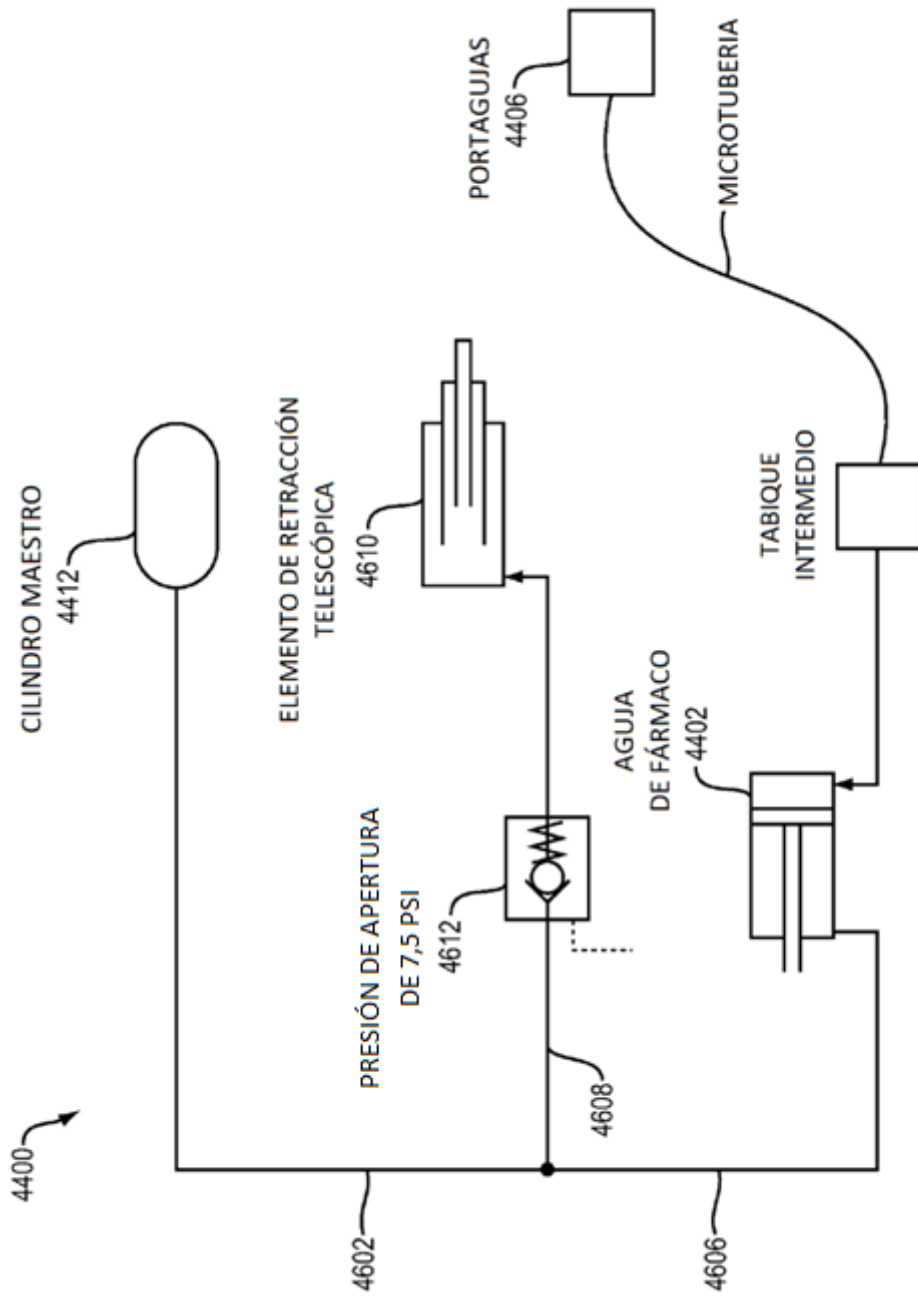


FIG. 49

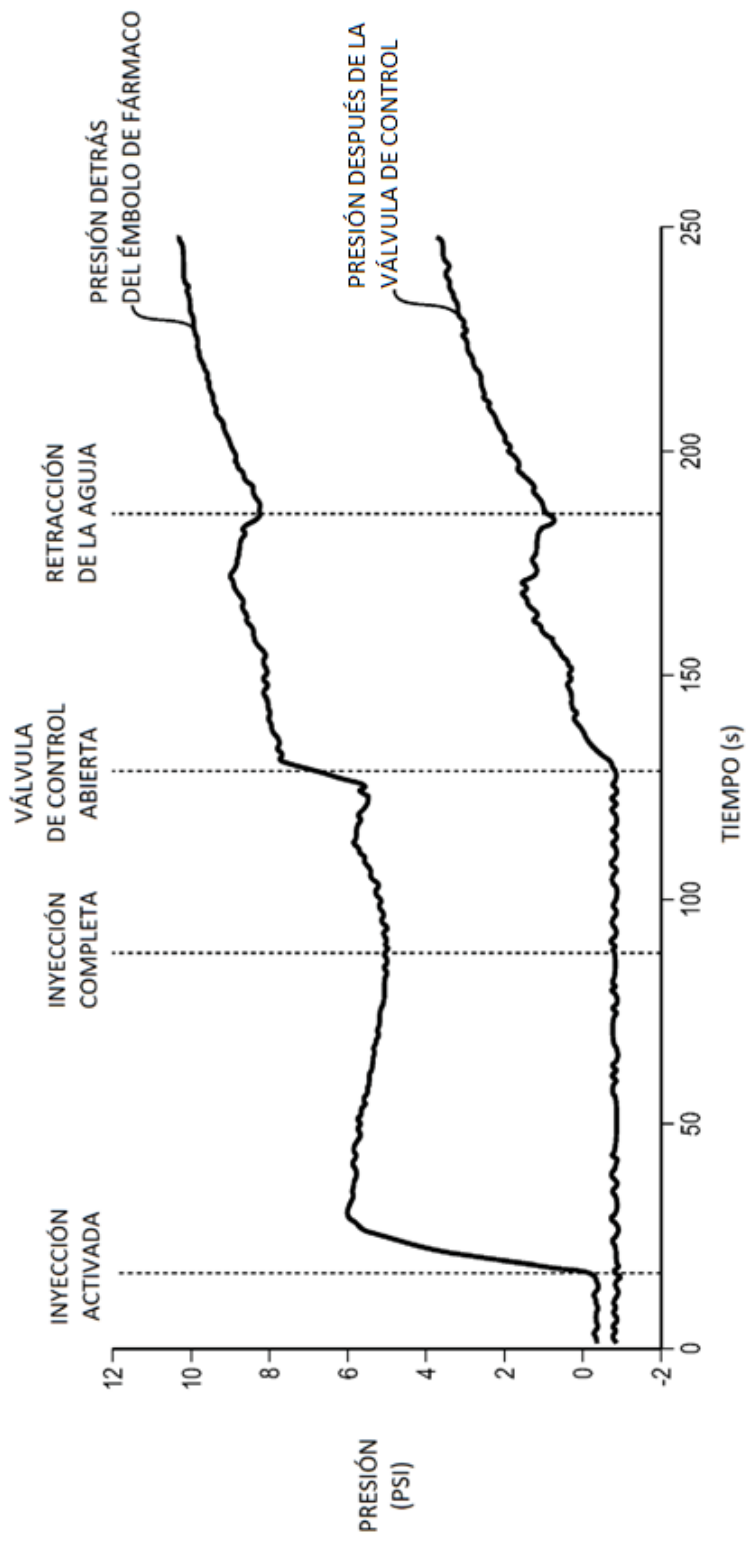


FIG. 50

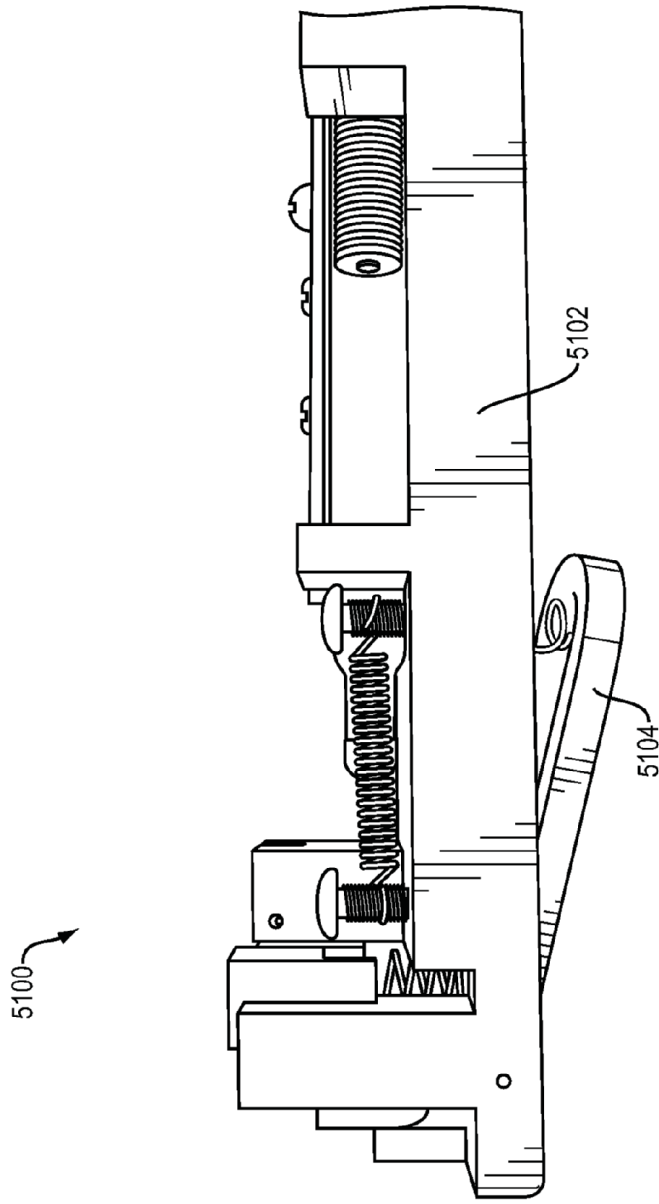


FIG. 51

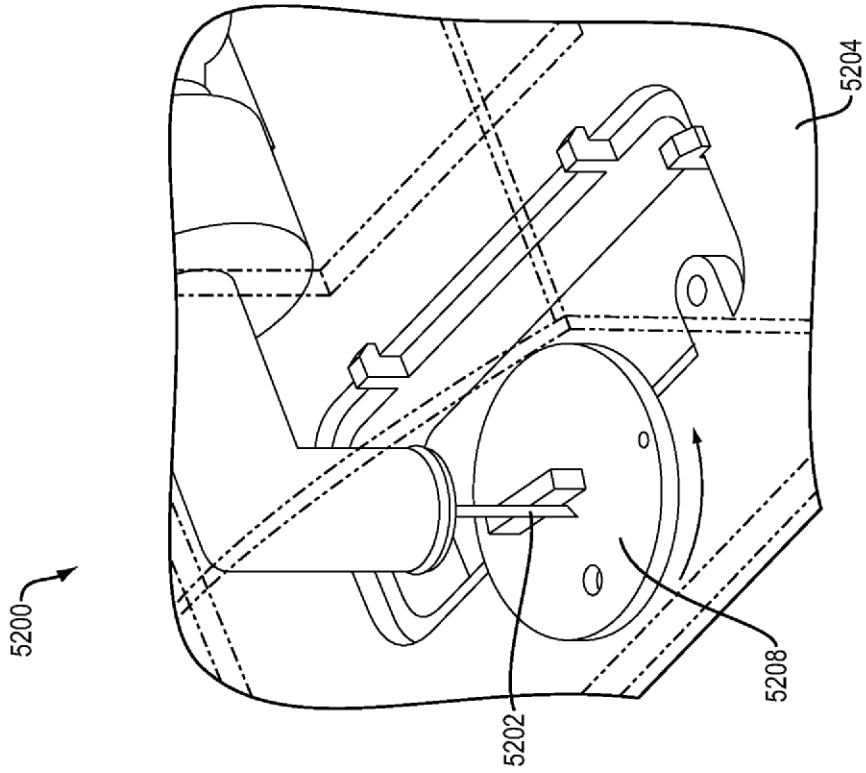


FIG. 52B

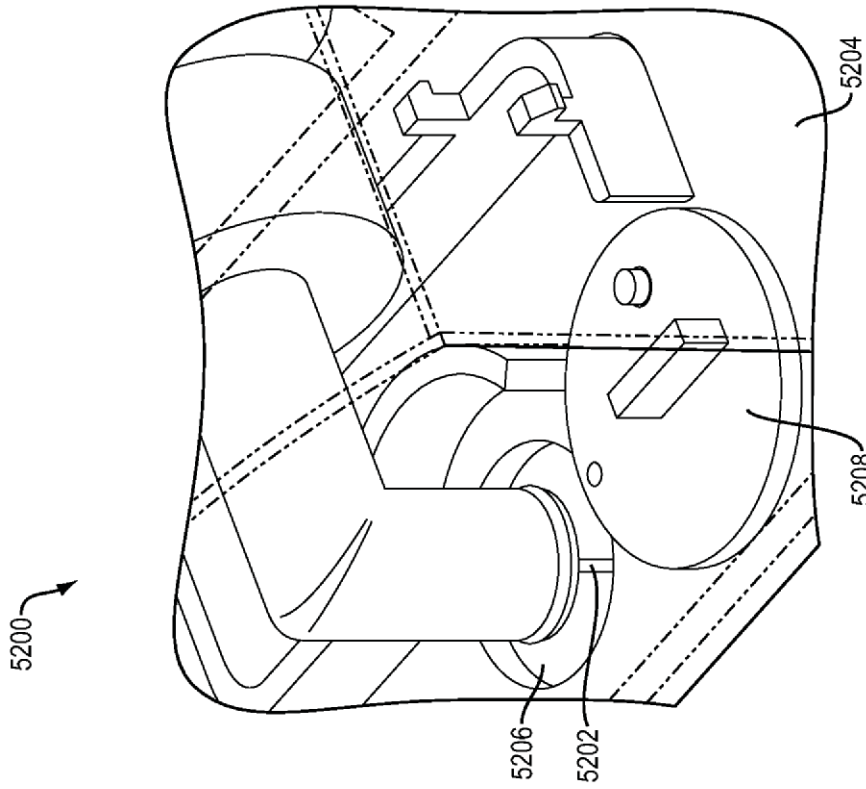


FIG. 52A

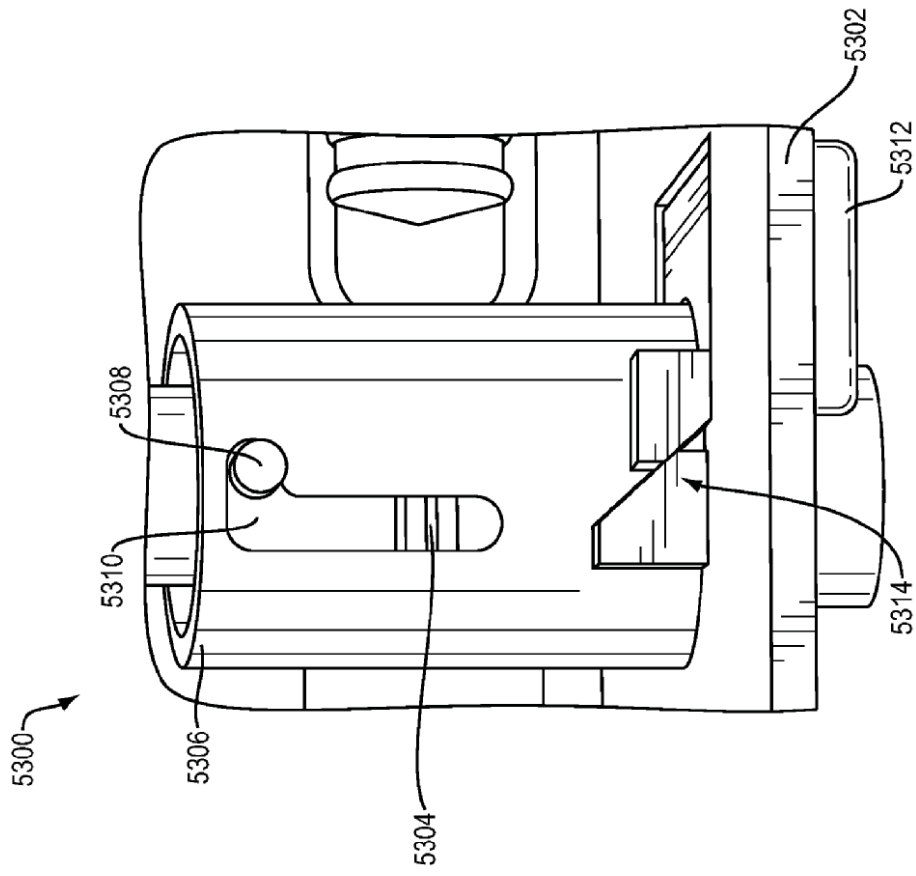


FIG. 53B

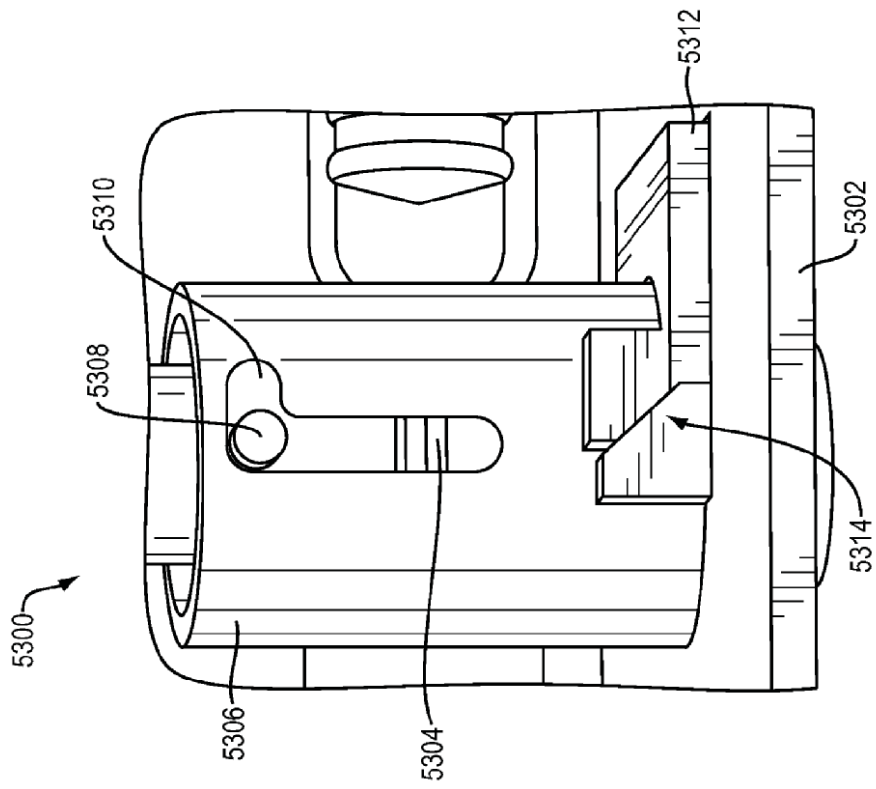


FIG. 53A

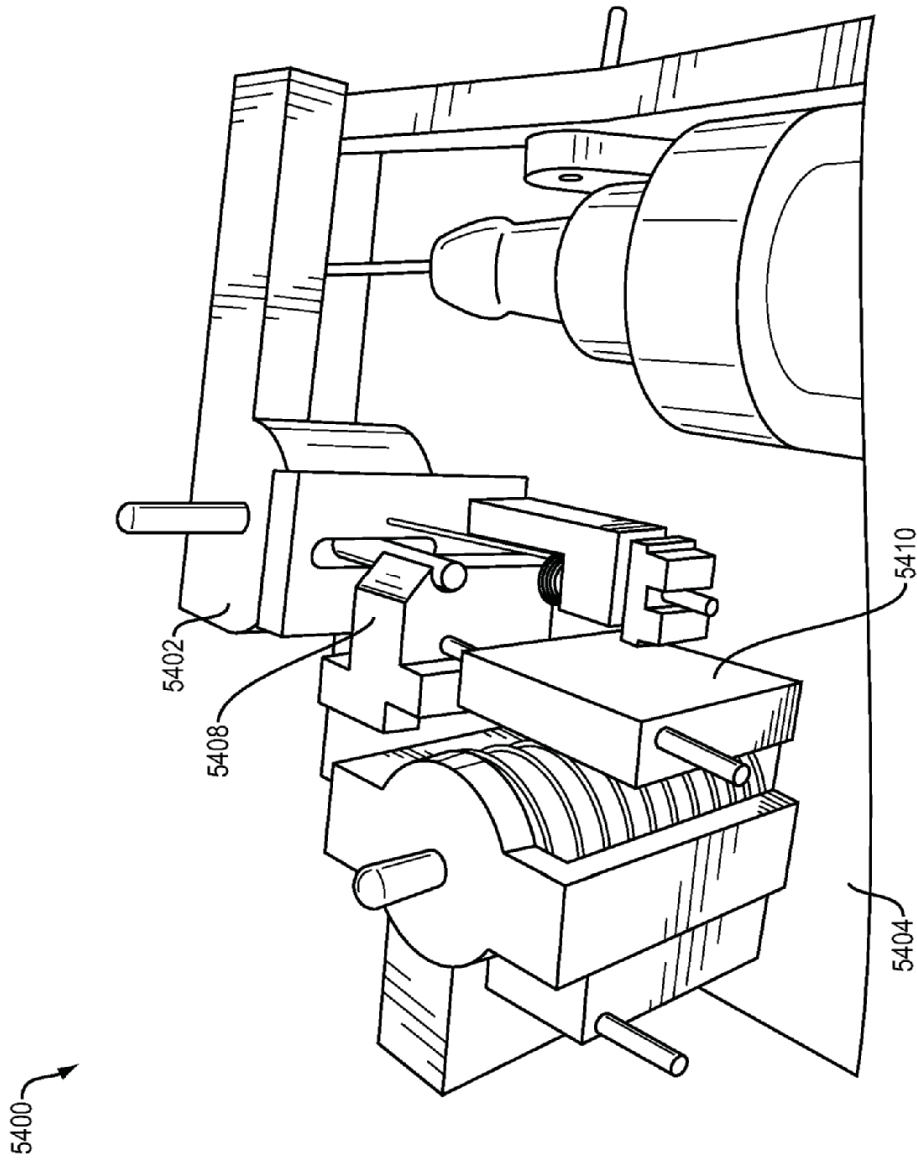


FIG. 54

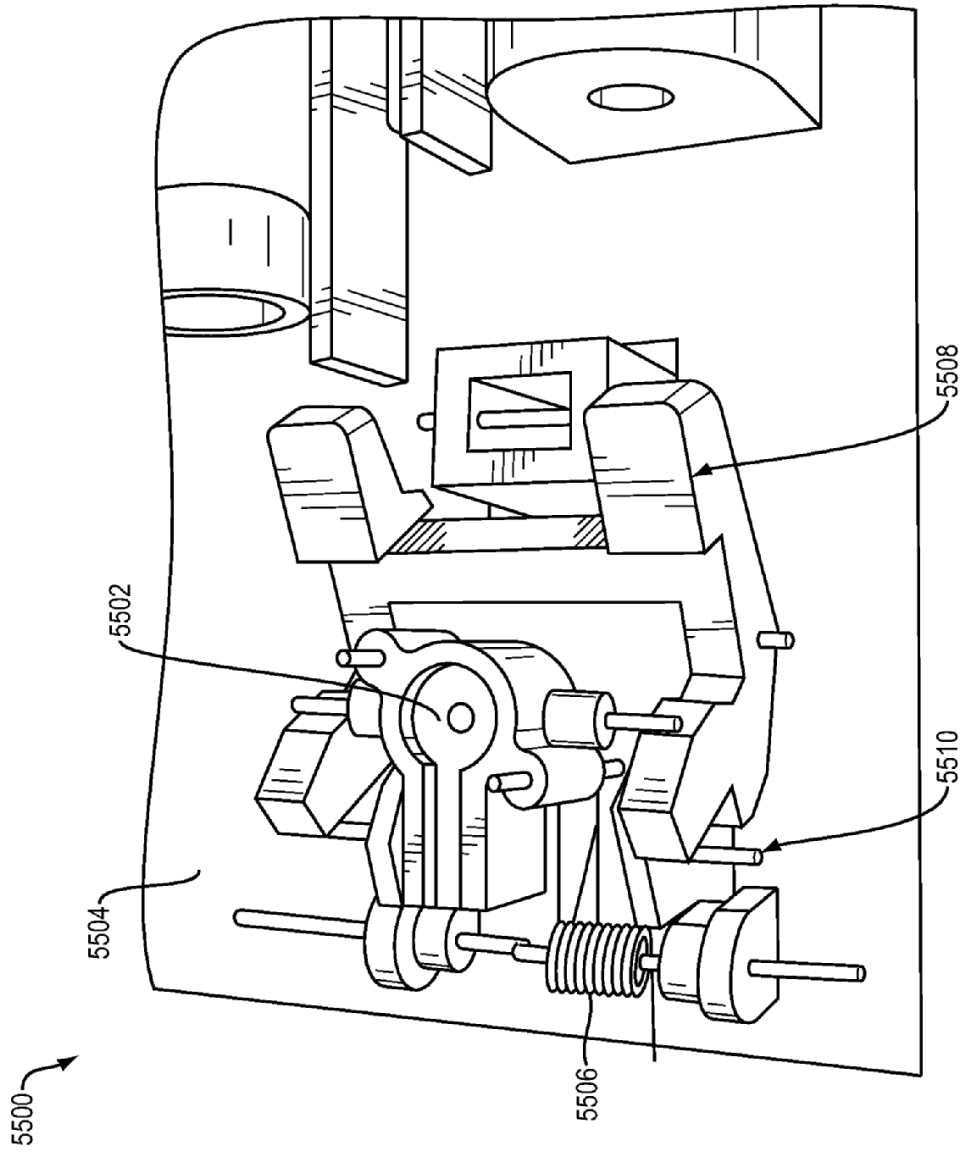


FIG. 55