

⑫ **CERTIFICAT D'UTILITÉ** **B3**

⑤④ DISPOSITIF D'ADMINISTRATION SOUS-CUTANÉE D'UN MÉDICAMENT.

②② Date de dépôt : 01.12.23.

③③ Priorité : 01.12.22 IT 102022000024807.

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

☐ Demande(s) d'extension :

⑦① Demandeur(s) : Nuova OMPI S.r.l. Unipersonale,
société de droit italien — IT.

④③ Date de mise à la disposition du public
de la demande : 07.06.24 Bulletin 24/23.

④⑤ Date de la mise à disposition du public du
certificat d'utilité : 22.11.24 Bulletin 24/47.

⑤⑥ Les certificats d'utilité ne font pas l'objet d'un
rapport de recherche.

⑦② Inventeur(s) : BONSERIO Nicola, CATTANEO
Mattia, DEGAN Paolo, NICOLI Ilaria et RIVA Christian.

⑦③ Titulaire(s) : Nuova OMPI S.r.l. Unipersonale,
société de droit italien.

⑦④ Mandataire(s) : Vidon Brevets et Stratégie.

FR 3 142 676 - B3



Description

Titre de l'invention : DISPOSITIF D'ADMINISTRATION SOUS-CUTANÉE D'UN MÉDICAMENT

Domaine technique de l'invention

- [0001] La présente invention concerne un dispositif d'administration sous-cutanée d'un médicament.
- [0002] En particulier, le dispositif de la présente invention entre dans la catégorie des « pompes à perfusion » telles que définies par l'administration FDA (US Food and Drug Administration) et concerne, plus particulièrement, un dispositif de type pouvant être porté sur soi, c'est-à-dire configuré pour être appliqué sur le corps d'un patient afin de permettre l'administration sous-cutanée d'une dose prédéterminée de médicament. L'application du dispositif sur le corps du patient est réalisée par un utilisateur, par exemple un médecin ou une infirmière ou le patient.

Contexte technique

- [0003] Des exemples de dispositifs d'administration du type discuté ci-dessus sont décrits dans EP 3439715B1 et WO 2020/128821A1.
- [0004] Dans tous les dispositifs d'administration pouvant être portés sur soi, le médicament est initialement contenu dans une cartouche logée à l'intérieur du dispositif et est transféré dans le corps du patient via un trajet fluide.
- [0005] Dans la présente demande, le terme « trajet fluide » est utilisé pour désigner tout élément ou ensemble d'éléments qui est configuré pour être connecté, à une première extrémité de celui-ci, à la cartouche logée à l'intérieur du dispositif d'administration et comprenant, à une extrémité de celui-ci opposée à la première extrémité mentionnée ci-dessus, une aiguille d'injection destinée à être insérée dans le corps du patient pour permettre le transfert du médicament de la cartouche au corps du patient.
- [0006] Typiquement, la cartouche comprend un récipient cylindrique, constitué d'une matière plastique ou de verre, un piston pouvant coulisser à l'intérieur du récipient pour pousser le médicament hors du récipient et un septum perçable qui garantit la stérilité du récipient jusqu'au début de l'administration de la thérapie.
- [0007] Typiquement, le trajet fluide comprend une aiguille de perçage configurée pour percer le septum perçable de la cartouche et un tube flexible qui met l'aiguille de perçage en communication fluide avec l'aiguille d'injection.
- [0008] Dans de tels dispositifs, le récipient de la cartouche est maintenu fermé par le septum perçable jusqu'à ce que l'administration du médicament soit nécessaire. Lorsqu'une telle administration est nécessaire, l'aiguille de perçage perce le septum perçable et ouvre le trajet fluide, permettant au médicament d'atteindre le patient en passant

tout d'abord par l'aiguille de perçage, puis par le tube flexible et en fin de compte par l'aiguille d'injection, en raison de la poussée exercée par le piston sur le médicament à l'intérieur du récipient.

[0009] De manière évidente, l'administration du médicament au patient a lieu après l'insertion de l'aiguille d'injection dans le corps du patient.

[0010] Une telle insertion se produit suite à l'activation d'un mécanisme de déplacement configuré pour déplacer l'aiguille d'injection entre une position de repos dans laquelle l'aiguille d'injection est entièrement disposée à l'intérieur du dispositif et une position d'injection dans laquelle l'aiguille d'injection fait saillie depuis le dispositif et pénètre dans la peau du patient.

[0011] Le mécanisme de déplacement peut également être configuré pour extraire l'aiguille d'injection de la peau du patient à la fin de l'administration de la thérapie en la ramenant à l'intérieur du dispositif.

[0012] Le Demandeur a observé que dans les applications où une libération continue de médicament est nécessaire, les dispositifs d'administration sous-cutanée doivent être portés par le patient pendant de longues périodes. Il est donc nécessaire que ces dispositifs soient imperméables à l'eau pour ne pas gêner la vie quotidienne du patient dans des activités telles que prendre une douche, un bain, faire des activités sportives, nager, etc. En fait, si de l'eau, ou même de la sueur, pénètre à l'intérieur du dispositif, les composants électroniques et mécaniques à l'intérieur de l'appareil pourraient souffrir de dysfonctionnements ou de pannes.

[0013] Le Demandeur a examiné tous les points critiques où de l'eau et/ou de la sueur peuvent pénétrer à l'intérieur du dispositif et a vérifié que le point le plus critique en termes d'imperméabilité est celui dans lequel est prévue l'ouverture traversante par laquelle l'aiguille d'injection sort du dispositif pour l'administration de la thérapie.

[0014] WO 2021/252971A2 décrit l'utilisation d'une barrière étanche à l'eau positionnée au-dessus de l'ouverture traversante mentionnée ci-dessus.

[0015] US 2020/0222624A1 et US 2013/0060233A1 décrivent l'utilisation d'une membrane s'étendant à l'intérieur du dispositif autour de l'aiguille d'injection lorsque l'aiguille est entièrement agencée à l'intérieur du dispositif. La membrane maintient un environnement stérile autour de l'aiguille d'injection. Lorsque l'aiguille d'injection sort du dispositif, la membrane est pliée comme des soufflets à l'intérieur du dispositif.

[0016] Le Demandeur a observé que de nombreux dispositifs sont commodément dotés d'éléments de protection disposés autour de l'ouverture traversante à travers laquelle l'aiguille d'injection sort pour l'administration de la thérapie. Ces éléments de protection sont mobiles entre une position rétractée dans laquelle ils sont disposés à l'intérieur du dispositif et une position étendue dans laquelle ils sont extraits du dispositif pour être disposés autour de l'aiguille d'injection lorsque le dispositif est

retiré de la peau du patient, de manière à protéger le patient vis-à-vis de contacts accidentels avec l'aiguille d'injection à la fin de l'administration de la thérapie. Des exemples de dispositifs du type décrit ci-dessus sont divulgués dans WO 2002/02165A2 et US 10881811B2.

- [0017] Le Demandeur suppose que, même dans les dispositifs munis d'éléments de protection, il convient de prévoir des mesures appropriées pour empêcher l'entrée dans le dispositif d'eau, de sueur et plus généralement de poudres et de liquides.
- [0018] Le problème technique résolu par la présente invention est donc de fournir une solution adaptée pour empêcher l'entrée d'eau, de sueur et plus généralement de poudres et de liquides dans des dispositifs munis d'éléments de protection qui font saillie depuis le dispositif lorsque le dispositif n'est pas appliqué sur la peau du patient et qui sont logés dans le dispositif lorsque le dispositif est appliqué sur la peau du patient.
- [0019] Le Demandeur a pensé que ce problème technique pouvait être résolu en agencant autour de l'élément de protection un manchon flexible capable de se déplacer en synchronisation avec l'élément de protection et en associant ce manchon flexible au dispositif de manière étanche à l'eau, et donc également de manière étanche à des poudres.

Résumé de l'invention

- [0020] La présente invention concerne par conséquent un dispositif d'administration sous-cutanée d'un médicament, comprenant :
- une aiguille d'injection configurée pour injecter le médicament à un patient lorsque le dispositif est appliqué sur la peau du patient, l'aiguille d'injection étant mobile entre une position de repos dans laquelle l'aiguille d'injection est entièrement disposée à l'intérieur du dispositif et une position d'injection dans laquelle l'aiguille d'injection fait saillie au moins partiellement depuis le dispositif à travers une ouverture traversante du dispositif ;
 - un élément de protection disposé autour de l'aiguille d'injection et mobile entre une première position de fonctionnement dans laquelle l'élément de protection fait saillie depuis le dispositif et une deuxième position de fonctionnement dans laquelle l'élément de protection ne fait pas saillie depuis le dispositif ;
 - un manchon flexible associé de manière étanche à l'eau au dispositif autour de ladite ouverture traversante et associé d'un seul tenant à l'élément de protection.
- [0021] En étant associé d'un seul tenant à l'élément de protection, le manchon flexible se déplace avec l'élément de protection entre la première position de fonctionnement mentionnée ci-dessus dans laquelle le manchon flexible et l'élément de protection s'étendent à l'extérieur du dispositif et la deuxième position de fonctionnement

mentionnée ci-dessus dans laquelle le manchon flexible et l'élément de protection sont logés à l'intérieur du dispositif. Par conséquent, en associant le manchon flexible au dispositif autour de l'élément de protection de manière à être étanche à l'eau, l'imperméabilité du dispositif et l'étanchéité également contre les poudres au niveau de l'ouverture traversante à travers laquelle l'aiguille d'injection sort pour l'administration de la thérapie sont assurées.

- [0022] Des caractéristiques préférées du dispositif de l'invention sont décrites ci-dessous. Chacune de ces caractéristiques peut être fournie individuellement ou en combinaison avec les autres.
- [0023] De préférence, l'élément de protection comprend une base munie d'un trou traversant pour permettre le passage de l'aiguille d'injection pendant le déplacement de l'aiguille d'injection entre la position de repos et la position d'injection.
- [0024] De préférence, ladite base comprend un bord relevé qui définit dans l'élément de protection un évidement qui loge la pointe de l'aiguille d'injection à la fois lorsque l'élément de protection est dans la deuxième position de fonctionnement et l'aiguille d'injection est dans la position de repos et lorsque l'élément de protection est dans la première position de fonctionnement et l'aiguille d'injection est dans la position d'injection. Le bord relevé entoure la pointe de l'aiguille d'injection et empêche l'utilisateur d'entrer en contact avec la pointe si l'aiguille d'injection est à l'extérieur du dispositif et le dispositif n'est pas appliqué sur la peau du patient.
- [0025] De préférence, le manchon flexible est associé d'un seul tenant à ladite base.
- [0026] De préférence, le manchon flexible est défini par une membrane ayant une surface interne qui est associée d'un seul tenant à la surface externe de ladite base.
- [0027] De préférence, la membrane est du type soufflet et présente une forme sensiblement conique ou tronconique. De cette manière, la membrane peut être pliée de manière télescopique à l'intérieur du dispositif lorsque le dispositif est appliqué sur la peau du patient, en occupant ainsi un espace extrêmement limité, au profit de la compacité du dispositif.
- [0028] Dans un mode de réalisation facultatif, le manchon flexible n'est pas configuré pour fermer le trou traversant de la base de l'élément de protection. Dans ce cas, ledit trou traversant est fermé de manière étanche par un septum perçable configuré pour être percé par l'aiguille d'injection lorsque l'aiguille d'injection passe de la position de repos à la position d'injection.
- [0029] De préférence, le manchon flexible a une surface de base associée d'un seul tenant à la base dudit élément de protection.
- [0030] Plus préférablement, la surface de base du manchon flexible recouvre le trou traversant de la base de l'élément de protection et peut être percée par l'aiguille d'injection lorsque l'aiguille d'injection passe de la position de repos à la position

d'injection. Dans ce cas, le manchon flexible recouvre en continuité l'élément de protection recouvrant également l'ouverture traversante du dispositif à travers laquelle l'aiguille d'injection sort et c'est cette même aiguille d'injection qui perce la surface de base du manchon flexible lorsqu'elle sort de l'élément de protection et, par conséquent, du manchon flexible. Il n'est donc pas nécessaire de se soucier d'une compensation de quelconques différences dimensionnelles entre le trou traversant et le septum. En outre, dans ce cas, le manchon flexible, en plus d'assurer l'étanchéité au niveau du trou traversant créé par l'aiguille d'injection, retient à l'intérieur du dispositif toute goutte de médicament libérée par le dispositif avant l'administration du médicament.

[0031] De préférence, le manchon flexible est entièrement disposé à l'intérieur du dispositif lorsque l'élément de protection est dans sa deuxième position de fonctionnement, de manière à ne pas être encombrant lorsque le dispositif est appliqué sur la peau du patient.

[0032] De préférence, le dispositif comprend un anneau de compression soudé à une surface d'application du dispositif au niveau de ladite ouverture traversante.

[0033] De préférence, ledit manchon flexible comprend une partie d'extrémité annulaire qui est interposée entre ladite surface d'application et ledit anneau de compression. Ce dernier contraint ainsi fermement par compression le manchon flexible sur le dispositif. Par conséquent, l'étanchéité souhaitée au niveau de l'ouverture traversante du dispositif est obtenue en raison de la compression de la partie d'extrémité annulaire sur la surface d'application du dispositif par l'anneau de compression.

[0034] De préférence, ledit anneau de compression est soudé par soudage à ultrasons.

[0035] De préférence, ledit manchon flexible est constitué d'un matériau en silicone à usage médical.

Brève description des figures

[0036] D'autres caractéristiques et avantages de la présente invention vont devenir plus clairs à la lecture de la description détaillée suivante de modes préférés de réalisation de celle-ci, faite en référence aux dessins annexés et donnée à titre indicatif et non limitatif. Sur ces dessins :

[0037] [Fig.1] - la [Fig.1] est une vue en perspective d'un dispositif selon la présente invention ;

[0038] [Fig.2] - la [Fig.2] est une vue éclatée en perspective d'un premier mode de réalisation d'un module du dispositif de la [Fig.1] ;

[0039] [Fig.3] - la [Fig.3] est une vue éclatée en perspective d'un autre module du dispositif de la [Fig.1] ;

[0040] [Fig.4] - la [Fig.4] est une vue de dessous en perspective du dispositif de la [Fig.1] muni d'un patch ;

- [0041] [Fig.5] - la [Fig.5] est une vue de dessous en perspective du dispositif de la [Fig.4] après avoir retiré une couche protectrice du patch ;
- [0042] [Fig.6] - la [Fig.6] est une vue de dessus en coupe du module de la [Fig.2] dans une configuration initiale du dispositif de la [Fig.1] ;
- [0043] [Fig.7] - la [Fig.7] est une vue en coupe en perspective du dispositif de la [Fig.1] avant d'être appliqué sur la peau du patient ;
- [0044] [Fig.8] - la [Fig.8] est une vue en coupe en perspective du dispositif de la [Fig.1] juste après avoir été appliqué sur la peau du patient ;
- [0045] [Fig.9] - la [Fig.9] représente un agrandissement d'un détail du module de la [Fig.6] dans une configuration de fonctionnement du dispositif postérieure à celle de la [Fig.6] ;
- [0046] [Fig.10] - la [Fig.10] est une vue de côté en coupe d'une partie du module de la [Fig.6] dans une configuration initiale du dispositif de la [Fig.1] ;
- [0047] [Fig.11] - la [Fig.11] est une vue de côté en coupe de la partie de la [Fig.10] dans une configuration de fonctionnement du dispositif postérieure à celle de la [Fig.10] et correspondant à celle de la [Fig.9] ;
- [0048] [Fig.12] - la [Fig.12] est une vue de côté en coupe d'un autre détail du module de la [Fig.6] dans une configuration initiale du dispositif de la [Fig.1] ;
- [0049] [Fig.13] - la [Fig.13] est une vue de côté en coupe du détail de la [Fig.12] dans une configuration de fonctionnement du dispositif postérieure à celle de la [Fig.12] et correspondant à celle des figures 9 et 11 ;
- [0050] [Fig.14] - la [Fig.14] est une vue en coupe en perspective de certains composants du module de la [Fig.6] dans une configuration de fonctionnement du dispositif postérieure à celle de la [Fig.6] et correspondant à celle des figures 9, 11 et 13 ;
- [0051] [Fig.15] et [Fig.16] - les figures 15 et 16 sont des vues en perspective de certains composants d'un deuxième mode de réalisation du dispositif de la présente invention dans deux configurations de fonctionnement postérieures de celui-ci ;
- [0052] [Fig.17] - la [Fig.17] est une vue en coupe en perspective de certains des composants des figures 15 et 16 dans une configuration de fonctionnement du dispositif postérieure à celle de la [Fig.16] ;
- [0053] [Fig.18], [Fig.19], [Fig.20] et [Fig.21] - les figures 18 à 21 montrent un agrandissement d'une autre partie du module de la [Fig.6] dans quatre configurations de fonctionnement postérieures du dispositif de la [Fig.1] ;
- [0054] [Fig.22] - la [Fig.22] est une vue de côté en coupe d'une partie du dispositif de la [Fig.1] dans une configuration de fonctionnement du dispositif postérieure à celle de la [Fig.8] ;
- [0055] [Fig.23] - la [Fig.23] est une vue de côté en coupe du dispositif de la [Fig.1] dans une configuration de fonctionnement possible de celui-ci dans laquelle ledit dispositif n'est

pas appliqué sur la peau du patient ;

[0056] [Fig.24] - la [Fig.24] est une vue en perspective d'un composant du dispositif de la [Fig.1] ;

[0057] [Fig.25] - la [Fig.25] est une vue en perspective d'une partie d'un troisième mode de réalisation du module de la [Fig.2] lorsque le dispositif n'est pas appliqué sur la peau du patient ;

[0058] [Fig.26] - la [Fig.26] est une vue en perspective de la partie de la [Fig.25] juste après avoir appliqué le dispositif sur la peau du patient ;

[0059] [Fig.27] - la [Fig.27] est une vue de dessus de la partie de la [Fig.25] dans la configuration de fonctionnement de la [Fig.26] ;

[0060] [Fig.28] - la [Fig.28] est une vue en perspective de la partie de la [Fig.25] dans une configuration de fonctionnement du dispositif postérieure à celle des figures 26 et 27 ;

[0061] [Fig.29] - la [Fig.29] est une vue de dessus de la partie de la [Fig.25] dans la configuration de fonctionnement de la [Fig.28] ;

[0062] [Fig.30], [Fig.31] et [Fig.32] - les figures 30 à 32 sont des vues en perspective de la partie de la [Fig.25] dans trois configurations de fonctionnement du dispositif postérieures à celle de la [Fig.28] ;

[0063] [Fig.33] - la [Fig.33] est une vue de côté en coupe de la partie de la [Fig.25] dans la configuration de fonctionnement de la [Fig.26] ;

[0064] [Fig.34] - la [Fig.34] est une vue de côté en coupe de la partie de la [Fig.25] dans la configuration de fonctionnement de la [Fig.32] ;

[0065] [Fig.35] - la [Fig.35] est un diagramme temporel relatif à différentes étapes de fonctionnement mises en œuvre par le dispositif de la présente invention lors de son utilisation.

Description détaillée de l'invention

[0066] Sur la [Fig.1], un dispositif du type pouvant être porté sur soi pour l'administration sous-cutanée d'un médicament selon la présente invention est indiqué par la référence numérique 1.

[0067] Le dispositif 1 comprend un module d'administration 2, représenté sur la [Fig.2], et un module de commande 3, représenté sur la [Fig.3].

[0068] Le dispositif 1 est obtenu en couplant mutuellement le module d'administration 2 et le module de commande 3. Ce couplage est réversible, c'est-à-dire que les deux modules 2 et 3 peuvent être découplés après avoir été couplés.

[0069] Un ou plusieurs joints (non représentés) sont interposés entre le module d'administration 2 et le module de commande 3 afin d'assurer l'étanchéité du couplage mutuel.

[0070] Le module d'administration 2 est de préférence jetable, alors que le module de

commande 3 est de préférence réutilisable. En d'autres termes, le module d'administration 2 est configuré pour être appliqué sur le corps du patient une seule fois et pendant une certaine période de temps pour administrer le médicament, complètement ou en partie, en une ou plusieurs injections successives, même espacées temporellement les unes des autres. Inversement, le module de commande 3 peut être utilisé plusieurs fois, en le couplant de temps en temps à un nouveau module d'administration 2.

- [0071] Comme représenté sur la [Fig.3], le module de commande 3 comprend un corps inférieur 4 et un couvercle supérieur 5 associé au corps inférieur 4, de préférence par soudage à ultrasons. Dans ce cas, le soudage à ultrasons est préférable au soudage laser du fait que ce dernier nécessite l'utilisation de matériaux transparents qui ne sont pas considérés comme pratiques à utiliser pour le module de commande 3, puisqu'il peut être personnalisé avec différentes couleurs et/ou finitions.
- [0072] Un compartiment de logement 6 est défini entre le corps inférieur 4 et le couvercle supérieur 5. Le compartiment de logement 6 contient une unité de commande 7, généralement constituée d'un circuit imprimé et configurée pour commander l'administration du médicament à partir du module d'administration 2, une batterie d'alimentation en énergie 8 configurée pour alimenter en énergie l'unité de commande 7 et un moteur 9 qui entraîne en rotation un rotor magnétique d'entraînement 9a.
- [0073] Une pluralité de composants électroniques et une unité matérielle qui alimente en énergie lesdits composants électroniques sont prévus dans le module de commande 3.
- [0074] Le module de commande 3 comprend en outre un commutateur (non représenté) configuré pour alimenter en énergie l'unité de commande 7 et un bouton d'activation 3a. Le patient actionne le dispositif 1 en appuyant sur le bouton d'activation 3a.
- [0075] Comme représenté sur la [Fig.2], le module d'administration 2 comprend un corps principal 11 et un couvercle intermédiaire 15 associé au corps principal 11 et interposé entre le corps principal 11 et le corps inférieur 4 du module de commande 3. De préférence, le couvercle intermédiaire 15 est soudé au corps principal 11 par soudage laser. Dans ce cas, ce dernier est préférable un soudage à ultrasons, car l'assemblage du module d'administration 2 a lieu avec tous les organes décrits ci-après déjà montés sur le corps principal 11 et l'utilisation d'un soudage à ultrasons risquerait d'activer ces organes.
- [0076] Un compartiment de logement 10 est défini entre le corps principal 11 et le couvercle intermédiaire 15.
- [0077] Comme représenté sur la [Fig.10], le corps principal 11 comprend une surface d'application 12 configurée pour venir en contact avec le corps du patient.
- [0078] La surface d'application 12 est sensiblement plate et définit un plan P pour reposer sur la peau du patient.

- [0079] La surface d'application 12 comprend une ouverture traversante 12a ([Fig.2]).
- [0080] En se reportant à nouveau à la [Fig.2], le compartiment de logement 10 est configuré pour loger une pluralité de composants, y compris une cartouche 20 et un trajet fluide 30.
- [0081] Le module d'administration 2 comprend en outre un aimant d'allumage 2a et une étiquette NFC 2b sur laquelle une pluralité d'informations est stockée.
- [0082] La cartouche 20 est disposée sur le corps principal 11 et comprend un récipient sensiblement cylindrique 22, constitué d'une matière plastique ou de verre et contenant le médicament à administrer à un patient. Un septum perçable 24 qui ferme le récipient 22 et garantit sa stérilité jusqu'à l'utilisation du dispositif 1 est agencé à une extrémité 23 du récipient 22. Un piston 26 (représenté sur la [Fig.6]) peut coulisser dans le récipient 22 pour administrer le médicament.
- [0083] Comme représenté sur la [Fig.6], le trajet fluide 30 est également agencé sur le corps principal 11 et est configuré pour être parcouru par le médicament pendant l'administration sous-cutanée du médicament, permettant le transfert du médicament de la cartouche 20 au corps du patient.
- [0084] Le trajet fluide 30 comprend une aiguille de perçage 32 configurée pour percer le septum perçable 24 (comme illustré par exemple sur la [Fig.13]), une aiguille d'injection 34 configurée pour être insérée dans le corps du patient (comme illustré par exemple sur la [Fig.22]), et un tube flexible 36 (illustré par exemple sur les figures 2 et 6) qui met les aiguilles 32 et 34 mentionnées ci-dessus en communication fluide.
- [0085] En particulier, comme représenté sur les figures 2 et 6, le tube flexible 36 a une partie d'extrémité 36a reliée à un organe de support 42 qui supporte l'aiguille de perçage 32 et une partie d'extrémité opposée 36b reliée à un organe de support 62 qui supporte l'aiguille d'injection 34.
- [0086] En référence à la [Fig.6], le module d'administration 2 comprend en outre un système d'ouverture de trajet fluide 40 configuré pour commander le perçage du septum perçable 24 par l'aiguille de perçage 32 et mettre ainsi le récipient 22 en communication fluide avec l'aiguille d'injection 34 à travers l'aiguille de perçage 32 et le tube flexible 36.
- [0087] L'organe de support 42 est monté de manière coulissante sur un guide coulissant 44 monté sur le corps principal 11 (figures 9, 12 et 13). L'organe de support 42 est mobile entre une première position de fonctionnement dans laquelle l'aiguille de perçage 32 est espacée du septum perçable 24 (comme illustré par exemple sur les figures 10 et 12) et le trajet fluide 30 est fermé, et une seconde position de fonctionnement dans laquelle l'aiguille de perçage 32 a percé le septum perçable 24 (comme illustré par exemple sur les figures 11 et 13), ouvrant ainsi le trajet fluide 30.
- [0088] En référence aux figures 10 et 11, le déplacement de l'organe de support 42 est

réalisé grâce à la fourniture d'un organe de transmission de mouvement 50 comprenant une vis sans fin 54 en prise avec une crémaillère 51 au niveau d'une partie de couplage 53 de la crémaillère 51. Cette dernière est à son tour couplée à un organe d'entraînement 48 qui peut tourner autour d'un axe de rotation X et qui peut être couplé à l'organe de support 42.

- [0089] En particulier, l'organe d'entraînement 48 comprend un corps de base sensiblement circulaire 48a, une partie de couplage 48b configurée pour se coupler à l'organe de support 42 et une partie de couplage 48c au niveau de laquelle une partie de couplage 52 de la crémaillère 51 est en prise. La partie de couplage 52 est disposée en aval par rapport à la partie de couplage 53 le long de la direction A.
- [0090] Les parties de couplage 48b et 48c s'étendent depuis le corps de base 48a sur des côtés axialement opposés par rapport à l'axe de rotation X.
- [0091] La partie de couplage 48b est définie par une paroi périphérique 48d. Cette dernière est pourvue d'une ouverture traversante 48e et délimite dans la partie de couplage 48b une zone sensiblement cylindrique 48g (figures 11 et 14).
- [0092] La partie de couplage 48c comprend une denture 48f en prise avec la partie de couplage 52 de la crémaillère 51 et s'étendant circonférentiellement sur un angle prédéterminé inférieur à 360°, de manière plus préférée inférieur à 180°, par exemple égal à environ 90°.
- [0093] Comme représenté sur la [Fig.10], la crémaillère 51 est entraînée pour se déplacer, vers l'organe de support 42 le long d'une direction A orthogonale à l'axe de rotation X et sensiblement parallèle au plan P, par la rotation de la vis sans fin 54 qui à son tour est entraînée en rotation par un rotor magnétique 56 (représenté entièrement sur la [Fig.2]) monté sur le corps principal 11 et entraîné par le rotor magnétique d'entraînement 9a prévu dans le module de commande 3. En raison du couplage entre la crémaillère 51 et la denture 48f, le mouvement de la crémaillère 51 provoque la rotation de l'organe d'entraînement 48 autour de l'axe de rotation X.
- [0094] Comme représenté sur la [Fig.9], l'organe de support 42 est soumis à une action de poussée le long d'une direction B opposée à la direction A par un élément élastique 46, en particulier un ressort de torsion. Ce ressort comprend une pluralité de spires disposées autour d'un axe orthogonal à l'axe de rotation X et tend à pousser l'organe de support 42 de la première position de fonctionnement vers la seconde position de fonctionnement.
- [0095] Comme représenté sur les figures 10, 11 et 14, l'organe de support 42 comprend un corps 42a et un élément de butée 43 faisant saillie depuis le corps 42a et dimensionné pour pouvoir passer à travers l'ouverture traversante 48e. En particulier, l'élément de butée 43 est défini par une broche cylindrique 43a qui s'étend en porte-à-faux depuis la surface latérale extérieure du corps 42a.

- [0096] Jusqu'à ce que l'organe d'entraînement 48 tourne autour de l'axe de rotation X d'un angle inférieur à une valeur prédéterminée, l'organe de support 42 reste dans la première position de fonctionnement en raison de la butée mutuelle entre l'élément de butée 43 et la surface extérieure de la paroi périphérique 48d. Cette butée mutuelle contrecarre l'action de poussée exercée par l'élément élastique 46 sur l'organe de support 42 ([Fig.10]).
- [0097] Dès que l'angle de rotation de l'organe d'entraînement 48 atteint la valeur prédéterminée mentionnée ci-dessus, l'organe de support 42 est libre de se déplacer de la première position de fonctionnement à la seconde position de fonctionnement le long de la direction B en raison du fait que l'élément de butée 43 se trouve au niveau de l'ouverture traversante 48e ([Fig.11]) et peut la traverser en raison de l'action de poussée exercée par l'élément élastique 46, de manière à s'agencer lui-même dans la zone 48g de la partie de couplage 48b ([Fig.14]).
- [0098] Les figures 15 à 17 représentent un deuxième mode de réalisation du système d'ouverture de trajet fluidique 40, qui peut également être utilisé dans le dispositif 1 de la présente invention en tant qu'alternative à celui décrit ci-dessus. Les éléments de ce deuxième mode de réalisation qui sont identiques ou équivalents à ceux décrits ci-dessus sont désignés par la même référence numérique.
- [0099] Dans ce deuxième mode de réalisation, les spires du ressort de torsion qui définit l'élément élastique 46 sont agencées autour d'un axe orthogonal à l'axe de rotation X et positionnées plus près de la crémaillère 51 par rapport à l'axe du ressort de torsion du mode de réalisation décrit ci-dessus.
- [0100] En outre, dans le mode de réalisation des figures 15 à 17, l'élément de butée 43 est défini par une nervure rectiligne 43b agencée sur la surface latérale extérieure du corps 42a.
- [0101] Sur la [Fig.15], l'organe d'entraînement 48 est représenté dans une première position angulaire, tandis que sur la [Fig.16], l'organe d'entraînement 48 est représenté dans une deuxième position angulaire. Ces positions angulaires sont fonctionnellement similaires à celles des figures 10 et 11 du premier mode de réalisation décrit ci-dessus.
- [0102] Sur la [Fig.17], l'organe d'entraînement 48 est représenté dans une autre position angulaire postérieure à celle de la [Fig.16]. Lorsque l'organe d'entraînement atteint la position angulaire de la [Fig.17], la nervure 43b, qui est précédemment entrée dans la zone 48g de la partie de couplage 48b ([Fig.16]), se trouve au niveau d'une surface intérieure de la paroi périphérique 48d et ne peut pas sortir de la zone 48g. De cette manière, l'organe d'entraînement 48 entrave une tendance possible de l'organe de support 42 à se déplacer de la seconde position de fonctionnement vers la première position de fonctionnement.
- [0103] Comme représenté sur la [Fig.6] et les figures 18 à 23, le module d'administration 2

comprend également un mécanisme de déplacement d'aiguille d'injection 60, configuré pour déplacer l'aiguille d'injection 34, au début de l'administration de la thérapie à partir d'une position de repos, dans laquelle l'aiguille d'injection 34 est entièrement agencée à l'intérieur du dispositif 1 et ne fait pas saillie depuis le plan P du dispositif 1 (figures 18 et 19), vers une position d'injection dans laquelle l'aiguille d'injection 34 fait saillie au moins partiellement depuis le plan P du dispositif 1 (figures 20 et 22) à travers l'ouverture traversante 12a, et à la fin de l'administration de la thérapie à partir de la position d'injection vers la position de repos ([Fig.21]).

[0104] L'organe de support 62 qui supporte l'aiguille d'injection 34 est mobile orthogonalement au plan P entre une première position de fonctionnement dans laquelle l'aiguille d'injection 34 est dans la position de repos et une seconde position de fonctionnement dans laquelle l'aiguille d'injection 34 est dans la position d'injection.

[0105] L'organe de support 62 a une forme sensiblement cylindrique et a une surface latérale extérieure 62a à laquelle la partie d'extrémité 36b du tube flexible 36 est reliée.

[0106] Comme représenté sur la [Fig.23], l'organe de support 62 est soumis à une action de poussée exercée par un ressort de compression 64. Cette action de poussée tend à pousser l'organe de support 62 vers sa première position de fonctionnement, de manière à maintenir l'aiguille d'injection 34 dans la position de repos avant l'utilisation du dispositif 1 ([Fig.18]) et à ramener l'aiguille d'injection 34 dans la position de repos après l'administration de la thérapie ([Fig.21]).

[0107] En particulier, le ressort de compression 64 est agencé entre le corps principal 11 et une surface intérieure 62b de l'organe de support 62 tournée vers le plan P.

[0108] Le ressort de compression 64 s'étend le long d'un axe C orthogonal au plan P, tandis que l'aiguille d'injection 34 s'étend selon un axe N distinct et parallèle à l'axe C. L'axe N est agencé à proximité de la surface latérale extérieure 62a de l'organe de support 62.

[0109] En référence aux figures 18 à 23, le mécanisme de déplacement d'aiguille d'injection 60 comprend un organe de poussée 63 configuré pour déplacer l'organe de support 62 et, ainsi, l'aiguille d'injection 34. L'organe de poussée 63 peut passer d'une première position de service (figures 18 et 19) dans laquelle l'organe de support 62 est dans la première position de fonctionnement et l'aiguille d'injection 34 est dans la position de repos à une seconde position de service (figures 20, 22 et 23) dans laquelle l'organe de support 62 est dans la seconde position de fonctionnement et l'aiguille d'injection 34 est dans la position d'injection.

[0110] L'organe de poussée 63 est soumis à une action de poussée exercée par un ressort de compression 65 (figures 22 et 23). Cette action de poussée tend à pousser l'organe de poussée 63 vers la seconde position de service.

[0111] Le ressort de compression 65 est agencé entre le couvercle intermédiaire 15 et une

surface intérieure 63a de l'organe de poussée 63 tournée à l'opposé du plan P.

- [0112] Le ressort de compression 65 s'étend le long d'un axe D orthogonal au plan P. L'axe D est distinct de l'axe C et l'axe N, et parallèle à ceux-ci.
- [0113] Le ressort de compression 65 a une constante élastique supérieure à celle du ressort de compression 64.
- [0114] Le mécanisme de déplacement d'aiguille d'injection 60 a deux configurations de fonctionnement principales.
- [0115] Dans une première configuration de fonctionnement, illustrée sur la [Fig.20], l'organe de poussée 63 est couplé à l'organe de support 62 et la force exercée par le ressort de compression 65 sur l'organe de poussée 63 le déplace de la première position de service à la seconde position de service, déplaçant l'organe de support 62 de la première position de fonctionnement à la seconde position de fonctionnement. Pendant le déplacement de l'organe de support 62, le ressort de compression 64 est chargé.
- [0116] Dans une seconde configuration de fonctionnement, représentée sur la [Fig.21], l'organe de poussée 63 est découplé de l'organe de support 62 et la force exercée par le ressort de compression 64 sur l'organe de support 62 le déplace de la seconde position de fonctionnement à la première position de fonctionnement. Lorsque le mécanisme de déplacement d'aiguille d'injection 60 est dans la seconde configuration de fonctionnement, l'organe de poussée 63, qui est découplé de l'organe de support 62, reste dans la seconde position de service en raison de l'action de poussée exercée par le ressort de compression 65.
- [0117] L'organe de poussée 63 a une forme sensiblement cylindrique et est mobile en rotation autour de l'axe D d'une première position angulaire ([Fig.20]) dans laquelle le mécanisme de déplacement d'aiguille d'injection 60 est dans la première configuration de fonctionnement à une deuxième position angulaire ([Fig.21]) dans laquelle le mécanisme de déplacement d'aiguille d'injection 60 est dans la seconde configuration de fonctionnement.
- [0118] Un élément de butée 62c (visible sur la [Fig.21]) s'étend à partir de la surface latérale extérieure 62a de l'organe de support 62 vers l'organe de poussée 63 et un élément de poussée 63c s'étend à partir d'une surface latérale extérieure 63b de l'organe de poussée 63 vers l'organe de support 62.
- [0119] Lorsque le mécanisme de déplacement d'aiguille d'injection 60 est dans la première configuration de fonctionnement, l'élément de poussée 63c est couplé à l'élément de butée 62c et exerce une action de poussée contre ce dernier ([Fig.20]), tandis que, lorsque le mécanisme de déplacement d'aiguille d'injection 60 est dans la seconde configuration de fonctionnement, l'élément de poussée 63c est découplé de l'élément de butée 62c ([Fig.21]).

- [0120] La rotation de l'organe de poussée 63 de la première position angulaire à la deuxième position angulaire, et par conséquent la transition du mécanisme de déplacement d'aiguille d'injection 60 de la première configuration de fonctionnement à la seconde configuration de fonctionnement, est entraînée par un organe d'instruction 61 agencé concentriquement à l'organe de poussée 63 et à l'extérieur de ce dernier.
- [0121] L'organe d'instruction 61 a une forme sensiblement cylindrique et est entraîné pour tourner autour de l'axe D initialement à partir d'une position angulaire d'arrêt ([Fig.18]) dans laquelle l'organe de poussée 63 est dans la première position angulaire et l'organe d'instruction 61 est couplé à l'organe de poussée 63 et maintient celui-ci dans la première position de service, vers une première position angulaire de libération ([Fig.20]) dans laquelle l'organe de poussée 63 est toujours dans la première position angulaire et l'organe d'instruction 61 est découplé de l'organe de poussée 63 permettant à l'organe de poussée 63 d'atteindre la seconde position de service.
- [0122] Un élément en saillie 63d s'étend depuis la surface latérale extérieure 63b de l'organe de poussée 63 sur le côté opposé par rapport à l'élément de poussée 63c.
- [0123] L'organe d'instruction 61 comprend une surface de butée 61e qui, lorsque l'organe d'instruction 61 est dans la position angulaire d'arrêt, est en butée contre l'élément en saillie 63d (figures 18 et 19).
- [0124] L'organe d'instruction 61 comprend en outre un siège 61a qui, lorsque l'organe d'instruction 61 est dans la première position angulaire de libération, loge l'élément en saillie 63d ([Fig.20]), et une ouverture traversante 61b ([Fig.18]) à travers laquelle passe l'élément de poussée 63c pour permettre à l'organe de poussée 63 de se coupler à l'organe de support 62.
- [0125] Lorsque, suite à la rotation de l'organe d'instruction 61, le siège 61a est en dessous de l'élément en saillie 63d, l'organe de poussée 63 est libre de se déplacer de la première position de service à la seconde position de service en raison de l'action de poussée exercée par le ressort de compression 65. Par conséquent, l'organe de support 62 est déplacé de la première position de fonctionnement à la seconde position de fonctionnement en raison du déplacement de l'organe de poussée 63 de la première position de service à la seconde position de service et, par conséquent, de la poussée exercée par l'élément de poussée 63c sur l'élément de butée 62c, cette poussée n'étant plus entravée par la surface de butée 61e de l'organe d'instruction 61. L'aiguille d'injection 34 est ainsi extraite du dispositif 1.
- [0126] L'élément de poussée 63c passe à travers l'ouverture traversante 61b de l'organe d'instruction 61 à la fois lorsque l'organe de poussée 63 est dans la première position de service et lorsque l'organe de poussée 63 est dans la seconde position de service.
- [0127] Ensuite, l'organe d'instruction 61 est entraîné en rotation autour de l'axe D depuis la première position angulaire de libération ([Fig.20]) jusqu'à une deuxième position

angulaire de libération ([Fig.21]) dans laquelle l'organe de poussée 63 est dans la deuxième position angulaire. Cette rotation provoque une rotation similaire de l'organe de poussée 63 du fait que l'élément en saillie 63d est logé dans le siège 61a.

- [0128] Le logement de l'élément en saillie 63d dans le siège 61a permet par conséquent à la fois la transition de l'organe de poussée 63 de la première position de service à la seconde position de service en raison de la poussée exercée sur l'organe de poussée 63 par le ressort de compression 65, avec l'extraction conséquente de l'aiguille d'injection 34 depuis le dispositif 1 ([Fig.20]), et le transfert du mouvement rotatif de l'organe d'instruction 61 à l'organe de poussée 63 lorsqu'il est dans la seconde position de service ([Fig.21]), avec la libération conséquente de l'organe de support 62 par l'organe de poussée 63 et la rétraction conséquente de l'aiguille d'injection 34 à l'intérieur du dispositif 1 en raison de la poussée exercée sur l'organe de support 62 par le ressort de compression 64.
- [0129] L'organe d'instruction 61 comprend une partie de couplage 61c en prise avec la vis sans fin 54. La partie de couplage 61c est une denture étendue circonférentiellement sur un angle prédéterminé, de préférence inférieur à 180°.
- [0130] Comme représenté sur la [Fig.22], une plaque conformée de manière appropriée 630 est agencée au-dessus de l'organe de poussée 63 et de l'organe de support 62 afin d'empêcher une rotation de l'organe de poussée 63 autour de l'axe D. Cette plaque 630 permet également à tous les composants du mécanisme de déplacement d'aiguille d'injection 60 d'être alignés et à la rétention des ressorts de compression 64 et 65 le long de la direction de l'axe D d'être assurée.
- [0131] Comme représenté sur les figures 7, 8, 22 à 24, le module d'administration 2 comprend également un élément de protection 70 disposé autour de l'aiguille d'injection 34 et configuré pour couvrir la pointe de l'aiguille d'injection 34 si cette dernière est dans la position d'injection, ou se déplace dans celle-ci, par exemple en raison d'un dysfonctionnement ou d'une défaillance du mécanisme de déplacement d'aiguille d'injection 60, avant d'appliquer le dispositif 1 sur la peau du patient, ou si l'aiguille d'injection 34 reste accidentellement dans la position d'injection lors du retrait du dispositif 1 de la peau du patient, par exemple en raison d'un retrait accidentel ou volontaire par le patient avant la fin de l'administration de la thérapie ([Fig.23]).
- [0132] L'élément de protection 70 est mobile entre une première position de fonctionnement (figures 7 et 23) dans laquelle il fait saillie depuis le dispositif 1 et recouvre la pointe de l'aiguille d'injection 34 si l'aiguille d'injection 34 est dans la position d'injection ([Fig.23]), et une seconde position de fonctionnement (figures 8 et 22) dans laquelle il ne fait pas saillie depuis le dispositif 1.
- [0133] L'élément de protection 70 est représenté de manière détaillée sur la [Fig.24].

- [0134] L'élément de protection 70 est soumis à une action de poussée exercée par un élément élastique 72, en particulier par un ressort de compression. Cette action de poussée tend à maintenir l'élément de protection 72 dans la première position de fonctionnement à la fois avant d'appliquer le dispositif 1 sur la peau du patient et lorsque le dispositif 1 est retiré de la peau du patient ([Fig.7]) et à permettre à l'élément de protection 70 d'atteindre la seconde position de fonctionnement lorsque le dispositif 1 est appliqué sur la peau du patient (figures 8 et 22).
- [0135] En particulier, l'élément élastique 72 est agencé entre le couvercle intermédiaire 15 et une surface intérieure 70e qui est à l'intérieur de l'élément de protection 70 et qui est tournée vers le couvercle intermédiaire 15 (figures 22 et 23).
- [0136] L'élément élastique 72 s'étend le long d'un axe E orthogonal au plan P. L'axe E est distinct des axes C, D et N, et parallèle à ceux-ci.
- [0137] En référence à la [Fig.6], le module d'administration 2 comprend un mécanisme d'arrêt 170 configuré pour arrêter le déplacement de l'élément de protection 70.
- [0138] En particulier, l'élément de protection 70 comprend un élément de verrouillage 70b configuré pour verrouiller l'élément de protection 70 dans la première position de fonctionnement lorsque le dispositif 1 est retiré de la peau du patient. Le verrouillage de l'élément de protection 70 se produit lorsque l'élément de verrouillage 70b interfère avec un élément d'arrêt 74 associé à la crémaillère 51 au niveau d'une partie de couplage 55 de la crémaillère 51 qui est agencée en amont par rapport à la partie de couplage 52 et en aval par rapport à la partie de couplage 53 le long de la direction A, c'est-à-dire interposée entre la partie de couplage 53 et la partie de couplage 52 (figures 20 et 21).
- [0139] Le dispositif 1 a une configuration initiale réversible dans laquelle l'élément de protection 70 est libre de se déplacer entre la première position de fonctionnement et la seconde position de fonctionnement et vice versa avant que le dispositif 1 ne soit appliqué sur la peau du patient. Dans cette configuration, l'élément de verrouillage 70b, d'un seul tenant avec l'élément de protection 70, est dans une position distale par rapport à l'élément d'arrêt 74.
- [0140] Le dispositif 1 présente une configuration finale irréversible dans laquelle l'élément de protection 70 est verrouillé dans la première position de fonctionnement. Dans cette configuration, l'élément de verrouillage 70b est en contact avec l'élément d'arrêt 74.
- [0141] En raison du déplacement de la crémaillère 51 le long de la direction A, l'élément d'arrêt 74 se déplace le long de cette direction A d'une position initiale à une position finale.
- [0142] Dans la position initiale, l'élément d'arrêt 74 et l'élément de verrouillage 70b ne sont pas superposés l'un sur l'autre et le dispositif 1 est dans la configuration réversible initiale (figures 18 et 19), tandis que dans la position finale, l'élément d'arrêt 74 et

l'élément de verrouillage 70b sont superposés l'un sur l'autre et le dispositif 1 est dans la configuration irréversible finale (figures 20 et 21).

- [0143] De préférence, l'élément de verrouillage 70b est constitué d'un matériau rigide et l'élément d'arrêt 74 est constitué d'un matériau déformable.
- [0144] La permutation de la configuration réversible à la configuration irréversible se produit lorsque l'élément d'arrêt 74 est dans la position finale et l'élément de verrouillage 70b se déplace le long d'une direction F ([Fig.23]) orthogonale à la direction A, en passant au-delà de l'élément d'arrêt 74. Ce déplacement se produit lorsque le dispositif 1 est retiré de la peau du patient en raison du déplacement de l'élément de protection 70 de la seconde position de fonctionnement à la première position de fonctionnement en raison de l'action de poussée exercée par l'élément élastique 72.
- [0145] Le déplacement de l'élément de verrouillage 70b le long de la direction F provoque tout d'abord l'interférence entre l'élément de verrouillage 70b et l'élément d'arrêt 74, puis la transition de l'élément de verrouillage 70b vers le côté opposé de l'élément d'arrêt 74 en raison de la déformation de ce dernier.
- [0146] En particulier, l'élément d'arrêt 74 comprend une première surface tournée à l'opposé du plan P et une seconde surface tournée vers le plan P.
- [0147] La première surface permet la déformation de l'élément d'arrêt 74 en conséquence de l'interférence avec l'élément de verrouillage 70b et du déplacement de l'élément de verrouillage 70b le long de la direction F de la seconde position de fonctionnement à la première position de fonctionnement.
- [0148] La première surface est de préférence inclinée par rapport à un plan orthogonal à la direction F, facilitant ainsi la transition de l'élément de verrouillage 70b d'un côté à l'autre côté de l'élément d'arrêt 74 en conséquence de la déformation de ce dernier.
- [0149] La seconde surface définit à la place une encoche qui, lorsque le dispositif 1 est dans la configuration irréversible finale, empêche le déplacement de l'élément de verrouillage 70b depuis la première position de fonctionnement. La seconde surface est de préférence orthogonale à la direction F.
- [0150] Comme représenté sur la [Fig.24], l'élément de protection 70 a une base 70a pourvue d'un trou traversant 71 pour permettre la transition de l'aiguille d'injection 34 pendant le déplacement de l'aiguille d'injection 34 entre la position de repos et la position d'injection lorsque l'élément de protection 70 est dans la seconde position de fonctionnement.
- [0151] La base 70a comprend un bord relevé 70b définissant dans la base 70a un évidement 70c qui loge la pointe de l'aiguille d'injection 34 à la fois lorsque l'élément de protection 70 est dans sa seconde position de fonctionnement et l'aiguille d'injection 34 est dans la position de repos ([Fig.8]) et lorsque l'élément de protection 70 est dans sa première position de fonctionnement et l'aiguille d'injection 34 est dans la position

d'injection ([Fig.23]).

- [0152] Comme représenté sur les figures 33 et 34, le trou traversant 71 peut être fermé par un septum perçable 271.
- [0153] Le dispositif 1 comprend un capteur de position 76 (figures 7 et 8) adapté pour détecter un contact du dispositif 1 avec la peau du patient.
- [0154] Le capteur de position 76 comprend un aimant 77 associé d'un seul tenant avec l'élément de protection 70 et un capteur à effet Hall 78 disposé dans le module de commande 3 à proximité de l'aimant 77.
- [0155] L'aimant 77 est entièrement logé dans un siège 75 formé dans l'élément de protection 70 ([Fig.24]).
- [0156] L'élément de verrouillage 70b est associé au siège 75 à proximité de l'aimant 77.
- [0157] Comme représenté sur les figures 2 et 5, le dispositif 1 comprend en outre un manchon flexible 80 associé de manière étanche à l'eau à la surface d'application 12 du module d'administration 2 autour de l'ouverture traversante 12a.
- [0158] Le manchon flexible 80 est constitué d'un matériau de silicone à usage médical.
- [0159] Le manchon flexible 80 entoure l'élément de protection 70 et comprend une surface de base 80a ayant une surface intérieure associée d'un seul tenant avec la surface extérieure de la base 70a de l'élément de protection 70.
- [0160] Dans le mode de réalisation illustré ici, le manchon flexible 80 est défini par une membrane de type soufflet ayant une forme tronconique.
- [0161] Le manchon flexible 80 est disposé entièrement à l'intérieur du module d'administration 2 lorsque l'élément de protection 70 est dans sa seconde position de fonctionnement ([Fig.8]).
- [0162] La surface de base 80a du manchon flexible 80 recouvre le trou traversant 71 de l'élément de protection 70 et peut être percée par l'aiguille d'injection 34 lorsque l'aiguille d'injection 34 se déplace de la position de repos à la position d'injection.
- [0163] Le manchon flexible 80 comprend une partie d'extrémité annulaire 83 fixée à la surface d'application 12 du module d'administration 2 par l'intermédiaire d'une bague de compression 83a (figures 23, 33 et 34). Cette dernière est soudée à la surface d'application 12 par soudage à ultrasons.
- [0164] La partie d'extrémité annulaire 83 est ainsi interposée entre la surface d'application 12 et la bague de compression 83a et empêche que de l'eau et des poudres n'accèdent à l'intérieur du dispositif 1 via l'ouverture traversante 12a de la surface d'application 12.
- [0165] Comme représenté sur les figures 4 et 5, un patch 90 est appliqué sur la surface d'application 12 du corps principal 11 du module d'administration 2.
- [0166] Le patch 90 comprend une couche adhésive 91 fixée d'un seul tenant à la surface d'application 12 et une couche protectrice 92 fixée de manière amovible à la couche adhésive 91. Avant d'effectuer l'administration de la thérapie, la couche protectrice 92

est retirée ([Fig.5]) et le dispositif 1 est fixé à la peau du patient à travers la couche adhésive 91.

- [0167] Le dispositif 1 comprend en outre un capuchon 100 fixé d'un seul tenant à la couche protectrice 92. En particulier, le capuchon 100 comprend un collier 101 fixé à la couche de protectrice 92 par interposition d'un élément double adhésif 101a.
- [0168] Le capuchon 100 est constitué d'un matériau rigide et est conformé pour loger complètement, avec un jeu, l'élément de protection 70 et le manchon flexible 80 qui entoure l'élément de protection 70 lorsque ce dernier est dans sa première position de fonctionnement.
- [0169] Dans le mode de réalisation illustré ici, le capuchon 100 a une forme tronconique.
- [0170] Comme déjà mentionné, l'élément de protection 70 est initialement dans sa configuration étendue de la [Fig.5] et le capot 100 recouvre l'élément de protection 70, comme représenté sur la [Fig.4].
- [0171] Avant d'appliquer le dispositif 1 sur la peau du patient, le patient retire la couche protectrice 92 du patch 90, retirant simultanément avec elle également le capuchon 100 et exposant ainsi l'élément de protection 70 et la couche adhésive 91 du patch 90.
- [0172] Le patient peut ensuite procéder à l'application du dispositif 1 sur sa peau en le fixant à travers la couche adhésive 91 du patch 90. La peau du patient contrecarre l'action de poussée exercée par l'élément élastique 72 et amène l'élément de protection 70 à se rétracter à l'intérieur du module d'administration 2, rapprochant l'aimant 77 du capteur à effet Hall 78 et permettant ainsi à l'unité de commande 7 d'établir que le dispositif 1 est en contact avec la peau du patient et d'activer l'administration de la thérapie.
- [0173] L'administration de la thérapie comprend le déplacement commandé du piston 26 à l'intérieur du récipient 22 vers le septum perçable 24. À cet effet, le module d'administration 2 comprend un mécanisme d'administration de médicament 110 ([Fig.6]) qui est activé, entraîné par l'unité de commande 7, par le même rotor magnétique 56 qui entraîne l'organe de transmission de mouvement 50 et, par conséquent, la rotation de la vis sans fin 54. Comme déjà mentionné, cette dernière entraîne à la fois l'activation du mécanisme de déplacement d'aiguille d'injection 60 et le déplacement de la crémaillère 51 le long de la direction A, qui entraîne à son tour à la fois l'ouverture du trajet fluidique 30 et le verrouillage de l'élément de protection 70 dans la première position de fonctionnement après le retrait du dispositif 1 de la peau du patient.
- [0174] En particulier, l'unité de commande 7 entraîne le rotor magnétique 56 alternativement dans une première direction de rotation pour activer l'organe de transmission de mouvement 50 et dans une seconde direction de rotation opposée à la première direction de rotation pour entraîner l'administration du médicament à partir du récipient 22 lors de l'activation d'un autre organe de transmission de mouvement 111 (

[Fig.6]) agencé dans le corps principal 11 sur le côté opposé à l'organe de transmission de mouvement 50 par rapport au rotor magnétique 56 et à la vis sans fin 54.

- [0175] Les figures 25 à 34 montrent un autre mode de réalisation d'un dispositif qui diffère du dispositif 1 décrit ci-dessus quant à certains détails relatifs au mécanisme de déplacement d'aiguille d'injection 60, à l'élément de protection 70 et au manchon flexible 80. Les éléments et/ou organes de ce mode de réalisation qui sont identiques ou équivalents à ceux décrits ci-dessus sont indiqués par la même référence numérique.
- [0176] Dans ce cas, le manchon flexible 80 ne présente pas la surface de base 80a et l'élément de protection 70 présente une base 70a ayant un diamètre supérieur à celui de la partie d'extrémité adjacente du manchon flexible 80.
- [0177] Également dans ce cas, un organe de support 62 qui supporte l'aiguille d'injection, un organe de poussée 63 et un organe d'instruction 61 équivalents à ceux décrits ci-dessus sont prévus.
- [0178] La [Fig.25] montre la configuration de fonctionnement dans laquelle l'aiguille d'injection 34 est en position de repos et l'élément de protection 70 et le manchon flexible 80 font saillie depuis le dispositif.
- [0179] Les figures 26 et 33 montrent la configuration de fonctionnement dans laquelle le dispositif est appliqué sur la peau du patient. L'aiguille d'injection 34 est toujours en position de repos et l'élément de protection 70 et le manchon flexible 80 sont poussés à l'intérieur du dispositif. Seule la base 70a de l'élément de protection 70 reste en saillie depuis le dispositif.
- [0180] La [Fig.28] montre la configuration de fonctionnement dans laquelle le dispositif est appliqué sur la peau du patient et l'aiguille d'injection 34 est en position d'injection pour administrer la thérapie. L'élément de protection 70 et le manchon flexible 80 sont toujours à l'intérieur du dispositif.
- [0181] La [Fig.30] montre la configuration de fonctionnement dans laquelle le dispositif est toujours appliqué sur la peau du patient, mais l'aiguille d'injection 34 a été ramenée en position de repos.
- [0182] La [Fig.31] montre la configuration de fonctionnement dans laquelle le dispositif est retiré de la peau du patient à la fin de l'administration de la thérapie. L'élément de protection 70 et le manchon flexible 80 font saillie depuis le dispositif.
- [0183] Les figures 32 et 34 montrent la configuration de fonctionnement dans laquelle le dispositif est retiré de la peau du patient avant la fin de l'administration de la thérapie et l'aiguille d'injection 34 est toujours dans la position d'injection. L'élément de protection 70 et le manchon flexible 80 font saillie depuis le dispositif et l'élément de protection 70 est verrouillé en position à l'extérieur du dispositif.
- [0184] Dans ce mode de réalisation, l'organe d'instruction 61 comprend deux bras articulés 631 agencés sur des côtés opposés par rapport à l'élément de poussée 63c ([Fig.27]).

Comme illustré sur la [Fig.29], chaque bras articulé 631 comprend un premier levier 631a articulé sur la surface latérale extérieure 61g de l'organe d'instruction 61 et un second levier 631b articulé sur le premier levier 631a. Chaque second levier 631b est couplé de manière coulissante à un guide respectif 633 et comprend un élément d'arrêt respectif 174 dont la forme et le matériau sont similaires à ceux de l'élément d'arrêt 74 décrit précédemment.

- [0185] L'élément de protection 70 comprend deux éléments de verrouillage 171 agencés sur des côtés diamétralement opposés par rapport à l'élément de butée 62c et configurés pour coopérer avec les éléments d'arrêt 174 ([Fig.27]).
- [0186] Au cours de la rotation de l'organe d'instruction 61, les éléments d'arrêt 174 se rapprochent des éléments de verrouillage respectifs 171 jusqu'à ce que chacun d'eux soit au niveau de l'élément de verrouillage respectif 171.
- [0187] Dans la configuration de fonctionnement des figures 25 à 30, les deux éléments de verrouillage 171 sont agencés sur un côté par rapport aux éléments d'arrêt 174, en particulier à proximité de la plaque conformée 630. C'est dû au fait que l'élément de protection 70 ne fait pas saillie depuis le dispositif.
- [0188] Lorsque l'élément de protection 70 sort du dispositif suite au retrait du dispositif de la peau du patient, les éléments de verrouillage 171 passent au-delà des éléments d'arrêt 174 verrouillant l'élément de protection 70 dans la position représentée sur la [Fig.31]. Dans cette configuration de fonctionnement, l'aiguille d'injection 34 a été préalablement renvoyée à l'intérieur du dispositif.
- [0189] Si, après le retrait du dispositif de la peau du patient, l'aiguille d'injection 34 reste à l'extérieur du dispositif, comme dans la configuration de fonctionnement de la [Fig.32], l'élément de protection 70 et le manchon flexible 80 protègent le patient vis-à-vis de tout contact avec l'aiguille d'injection 34.
- [0190] En référence également à la [Fig.35], la séquence des étapes de fonctionnement mises en œuvre par le dispositif 1 au cours de son utilisation est décrite en détail ci-après.
- [0191] Pendant un premier intervalle de temps précédant l'instant t_0 où le patient active le dispositif 1 en agissant sur le bouton d'activation 3a, le patient reçoit séparément le module d'administration 2 et le module de commande 3 et les couple. Dans cet intervalle de temps, le dispositif 1 est en mode veille, c'est-à-dire que la batterie d'alimentation en énergie 8 n'alimente que certains des composants électroniques présents dans le module de commande 3 grâce à la fourniture d'une unité matérielle qui coupe l'alimentation en énergie de tous les composants électroniques à l'exception de ceux associés : à l'aimant d'allumage 2a, au commutateur qui alimente en énergie l'unité de commande 7, au bouton d'activation 3a pour activer le dispositif 1 et à l'étiquette NFC 2b. Le moteur 9 n'est pas alimenté en énergie.

- [0192] Après le couplage mutuel, le module d'administration 2 et le module de commande 3 sont temporairement couplés non seulement mécaniquement mais également par l'intermédiaire d'un couplage magnétique établi par la proximité entre le rotor magnétique d'entraînement 9a prévu dans le module de commande 3 et le rotor magnétique 56 prévu dans le module d'administration 2. L'unité de commande 7 est mise sous tension grâce à un changement de champ magnétique généré par l'approche mutuelle entre l'aimant d'allumage 2a et le commutateur qui alimente en énergie l'unité de commande 7 qui sont plus proches. Cette approche mutuelle déclenche le commutateur mentionné ci-dessus, qui met sous tension l'unité de commande 7.
- [0193] Une fois mise sous tension, l'unité de commande 7 effectue un autodiagnostic.
- [0194] De plus, après la mise sous tension, l'unité de commande 7 interroge l'étiquette NFC 2b en lisant les informations qui y sont stockées. En particulier, l'unité de commande 7 effectue l'une quelconque ou l'ensemble des actions suivantes : vérification si le module d'administration 2 a déjà été utilisé, vérification si le module d'administration 2 est configuré pour administrer un dosage correct du médicament, établissement du procédé d'administration du médicament, établissement de la vitesse d'administration du médicament.
- [0195] Après la mise sous tension, l'unité de commande 7 lit également le signal du capteur de position 76 pour établir si le dispositif 1 est en contact avec la peau du patient.
- [0196] En particulier, le patient retire la couche protectrice 92 du patch 90, en retirant simultanément avec celle-ci également le capuchon 100, et applique le dispositif 1 sur sa peau.
- [0197] Dans l'intervalle de temps mentionné ci-dessus précédant l'instant t_0 et avant l'application du dispositif 1 sur la peau du patient :
- le trajet fluide 30 est fermé, c'est-à-dire que l'aiguille de perçage 32 est dans une position distale par rapport au septum perçable 24 et l'élément élastique 46 est comprimé ;
 - l'élément de protection 70 est dans sa première position de fonctionnement, c'est-à-dire qu'il fait saillie depuis le dispositif 1 et que l'élément élastique 72 est étendu ;
 - en raison de la distance entre l'aimant 77 et le capteur à effet Hall 78, le capteur de position 76 signale à l'unité de commande 7 que le dispositif 1 n'a pas encore été appliqué sur le corps du patient ;
 - le mécanisme de déplacement d'aiguille d'injection 60 est désactivé, c'est-à-dire que l'aiguille d'injection 34 est en position de repos, à l'intérieur du dispositif 1 ;
 - le manchon flexible 80 est étendu.
- [0198] Dans l'intervalle de temps mentionné ci-dessus précédant l'instant t_0 , après application du dispositif 1 sur la peau du patient :

- le trajet fluide 30 reste fermé ;
- l'élément de protection 70 est dans sa seconde position de fonctionnement, c'est-à-dire qu'il est disposé à l'intérieur du dispositif 1 et que l'élément élastique 72 est comprimé ;
- en raison de l'approche mutuelle entre l'aimant 77 et le capteur à effet Hall 78, le capteur de position 76 signale à l'unité de commande 7 que le dispositif a été appliqué sur le corps du patient et que l'unité de commande 7 peut être activée pour l'administration de la thérapie ;
- le mécanisme de déplacement d'aiguille d'injection 60 reste désactivé ;
- le manchon flexible 80 est plié à l'intérieur du dispositif 1.

[0199] Si l'unité de commande 7 ne détecte pas le signal du capteur de position 76 dans un délai prédéterminé, l'unité de commande 7 s'éteint et le dispositif 1 revient au mode veille.

[0200] À ce stade (c'est-à-dire à l'instant t_0), le dispositif 1 est mis en fonctionnement par le patient en appuyant sur le bouton d'activation 3a. Le moteur 9 est activé et l'unité de commande 7 ordonne une série d'opérations qui ne nécessitent aucune action de la part du patient.

[0201] Dans un intervalle de temps t_1 suivant le temps t_0 et qui dure par exemple 10 à 15 secondes, le rotor magnétique 56 est mis en rotation dans la première direction de rotation par le moteur 9 et active l'organe de transmission de mouvement 50, qui à son tour active simultanément le système d'ouverture de trajet fluide 40 (l'aiguille de perçage 32 perce le septum perçable 24 et l'élément élastique 46 s'étend) et le mécanisme de déplacement d'aiguille d'injection 60 sans toutefois déplacer l'aiguille d'injection 24, qui reste dans la position de repos.

[0202] En particulier, la rotation de la vis sans fin 54 provoque le déplacement de la crémaillère 51 le long de la direction A et la rotation consécutive de l'organe d'entraînement 48 et l'ouverture du trajet fluide 30. Cette rotation provoque également la rotation de l'organe d'instruction 61 qui se déplace de la position angulaire d'arrêt de la [Fig.18] à une autre position angulaire d'arrêt, représentée sur la [Fig.19]. Cette rotation ne provoque aucune rotation de l'organe de poussée 63, qui reste dans la première position de service du fait que l'élément en saillie 63d reste en butée contre la surface de butée 61e.

[0203] Dans un intervalle de temps t_2 suivant l'intervalle de temps t_1 et qui dure par exemple 8 à 12 secondes, le rotor magnétique 56 est mis en rotation dans la seconde direction de rotation par le moteur 9 et active l'organe de transmission de mouvement 111, provoquant le déplacement du piston 26 à l'intérieur du récipient 22. Un tel déplacement provoque la sortie du médicament à travers l'aiguille de perçage 32, mais pas l'administration du médicament à travers l'aiguille d'injection 34. La poussée

exercée par le piston 26 sur le médicament fait sortir l'air contenu dans le trajet fluide 30 (phase d'amorçage).

- [0204] Dans un intervalle de temps t_3 suivant l'intervalle de temps t_2 et qui dure par exemple 8 à 12 secondes, le rotor magnétique 56 est mis à nouveau en rotation dans la première direction de rotation par le moteur 9 et active à nouveau l'organe de transmission de mouvement 50, provoquant la réactivation du mécanisme de déplacement d'aiguille d'injection 60.
- [0205] En particulier, la rotation de la vis sans fin 54 provoque une rotation supplémentaire de l'organe d'instruction 61 qui se déplace de la position angulaire d'arrêt de la [Fig.19] à la première position angulaire de libération de la [Fig.20]. Cette rotation provoque le déplacement de l'organe de poussée 63 de la première position de service à la seconde position de service et, par conséquent, le déplacement de l'organe de support 62 (et donc de l'aiguille d'injection 34) de la première position de fonctionnement (aiguille d'injection 34 dans la position de repos) à la seconde position de fonctionnement (aiguille d'injection 34 dans la position d'injection). L'aiguille d'injection 34 pénètre ainsi dans la peau du patient.
- [0206] Dans un intervalle de temps t_4 suivant l'intervalle de temps t_3 et qui dure par exemple 2 à 5 secondes, le rotor magnétique 56 est mis à nouveau en rotation dans la seconde direction de rotation par le moteur 9 et active à nouveau l'organe de transmission de mouvement 111, provoquant le déplacement du piston 26 à l'intérieur du récipient 22 qui provoque cette fois l'administration du médicament dans le corps du patient à travers l'aiguille d'injection 34. Dans cette phase, il peut encore arriver qu'une quantité très limitée d'air, restée à l'intérieur du trajet fluide 30 après la phase d'amorçage, soit expulsée du trajet fluide.
- [0207] À la suite de l'intervalle de temps t_4 , le moteur 9 entraîne à nouveau le rotor magnétique 56 dans la première direction de rotation en réactivant l'organe de transmission de mouvement 50 et en provoquant la réactivation du mécanisme de déplacement d'aiguille d'injection 60.
- [0208] En particulier, la rotation de la vis sans fin 54 provoque une rotation supplémentaire de l'organe d'instruction 61 qui se déplace de la première position angulaire de libération de la [Fig.20] à la deuxième position angulaire de libération de la [Fig.21]. Cette rotation provoque une rotation similaire de l'organe de poussée 63 du fait que l'élément en saillie 63d est logé dans le siège 61a et, par conséquent, le découplage entre l'élément de poussée 63c et l'élément de butée 62c. À ce stade, la force exercée par le ressort de compression 64 sur l'organe de support 62 le déplace de la seconde position de fonctionnement à la première position de fonctionnement, laissant l'organe de poussée 63 dans la seconde position de service. L'aiguille d'injection 34 revient ainsi à la position de repos, c'est-à-dire à l'intérieur du dispositif 1.

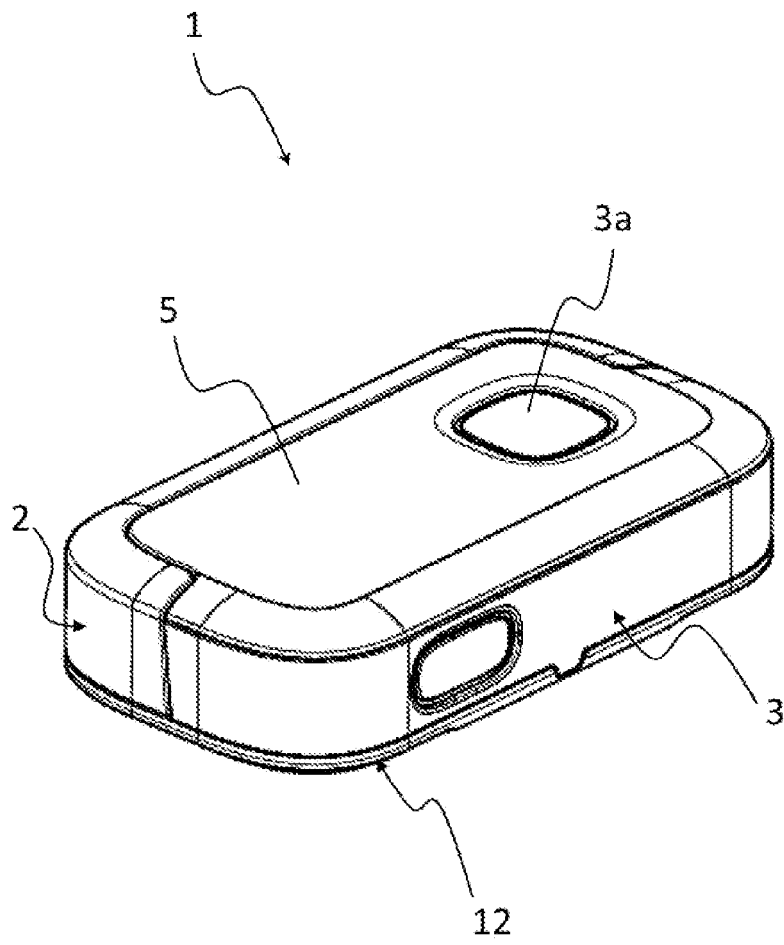
- [0209] L'unité de commande 7 émet un signal de fin de thérapie n secondes après avoir entraîné le déplacement de l'organe d'instruction 61 de la première position angulaire de libération de la [Fig.20] à la deuxième position angulaire de libération de la [Fig.21], afin d'être sûr que le patient peut retirer le dispositif de sa peau lorsque l'aiguille d'injection 34 est revenue à la position de repos, c'est-à-dire qu'elle est à l'intérieur du dispositif 1.
- [0210] L'émission du signal de fin de thérapie par l'unité de commande est communiquée au patient par des signaux visuels et/ou acoustiques.
- [0211] Le patient peut alors retirer le dispositif 1 de sa peau.
- [0212] Le retrait du dispositif 1 du corps du patient provoque le déplacement de l'élément de protection 70 (et par conséquent du manchon flexible 80) de la seconde position de fonctionnement (élément de protection 70 à l'intérieur du dispositif 1 et du manchon flexible 80 replié à l'intérieur du dispositif 1) à la première position de fonctionnement (élément de protection 70 à l'extérieur du dispositif 1 et du manchon flexible 80 étendu à l'extérieur du dispositif 1) en raison de la poussée exercée sur l'élément de protection 70 par l'élément élastique 72 et, par conséquent, le verrouillage de l'élément de protection 70 dans la première position de fonctionnement en raison du déplacement du ou des éléments de verrouillage 70b, 171 d'un côté à l'autre côté du ou des éléments d'arrêt 74, 174 et de la butée entre le ou les éléments de verrouillage 70b, 171 et la seconde surface de l'élément d'arrêt 74, 174 tournée vers le plan P.

Revendications

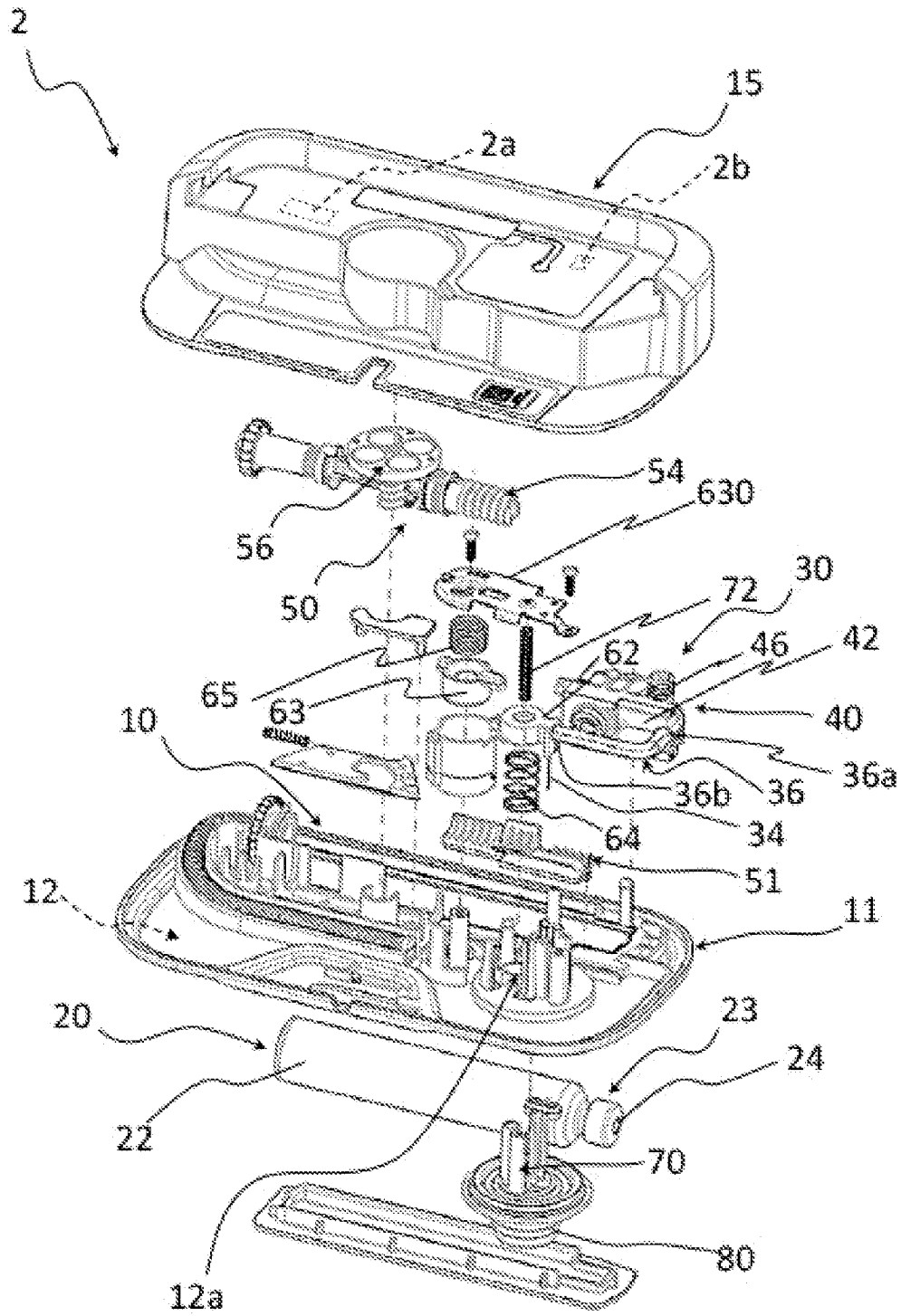
- [Revendication 1] Dispositif (1) d'administration sous-cutanée d'un médicament, comprenant :
- une aiguille d'injection (34) configurée pour injecter le médicament à un patient lorsque le dispositif (1) est appliqué sur la peau du patient, l'aiguille d'injection (34) étant mobile entre une position de repos dans laquelle l'aiguille d'injection (34) est entièrement disposée à l'intérieur du dispositif (1) et une position d'injection dans laquelle l'aiguille d'injection (34) fait saillie au moins partiellement depuis le dispositif (1) à travers une ouverture traversante (12a) du dispositif (1) ;
 - un élément de protection (70) disposé autour de l'aiguille d'injection (34) et mobile entre une première position de fonctionnement dans laquelle l'élément de protection (70) fait saillie depuis le dispositif (1) et une deuxième position de fonctionnement dans laquelle l'élément de protection (70) ne fait pas saillie depuis le dispositif (1) ;
 - un manchon flexible (80) associé d'une manière étanche à l'eau au dispositif (1) autour de ladite ouverture traversante (12a) et associé d'un seul tenant à l'élément de protection (70).
- [Revendication 2] Dispositif (1) selon la revendication 1, dans lequel l'élément de protection (70) comprend une base (70a) dotée d'un trou traversant (71) pour permettre le passage de l'aiguille d'injection (34) pendant le déplacement de l'aiguille d'injection (34) entre la position de repos et la position d'injection et dans lequel le manchon flexible (80) est associé d'un seul tenant à ladite base (70a).
- [Revendication 3] Dispositif (1) selon la revendication 2, dans lequel le manchon flexible (80) est défini par une membrane ayant une surface interne qui est associée d'un seul tenant à la surface externe de ladite base (70a).
- [Revendication 4] Dispositif (1) selon la revendication 3, dans lequel ladite membrane est du type soufflet et présente une forme sensiblement conique ou tronconique.
- [Revendication 5] Dispositif (1) selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, dans lequel le manchon flexible (80) présente une surface de base (80a) associée d'un seul tenant à la base (70a) dudit élément de protection (70) et dans lequel ladite surface de base (80a) recouvre ledit trou traversant (71) et peut être percée par l'aiguille d'injection (34) lorsque l'aiguille d'injection (34) passe de la position de repos à la position d'injection.

- [Revendication 6] Dispositif (1) selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, dans lequel le trou traversant (71) de la base (70a) de l'élément de protection (70) est fermé par un septum perçable (171) configuré pour être percé par l'aiguille d'injection (34) lorsque l'aiguille d'injection (34) passe de la position de repos à la position d'injection.
- [Revendication 7] Dispositif (1) selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel ledit manchon flexible (80) est entièrement agencé à l'intérieur dudit dispositif (1) lorsque ledit élément de protection (70) est dans sa deuxième position de fonctionnement.
- [Revendication 8] Dispositif (1) selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant un anneau de compression (83a) soudé à une surface d'application (12) du dispositif (1) au niveau de ladite ouverture traversante (12a) et dans lequel ledit manchon flexible (80) comprend une partie d'extrémité annulaire (83) qui est interposée entre ladite surface d'application (12) et ledit anneau de compression (83a).
- [Revendication 9] Dispositif (1) selon la revendication 8, dans lequel ledit anneau de compression (83a) est soudé par soudage à ultrasons.
- [Revendication 10] Dispositif (1) selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel ledit manchon flexible (80) est constitué d'un matériau en silicone à usage médical.

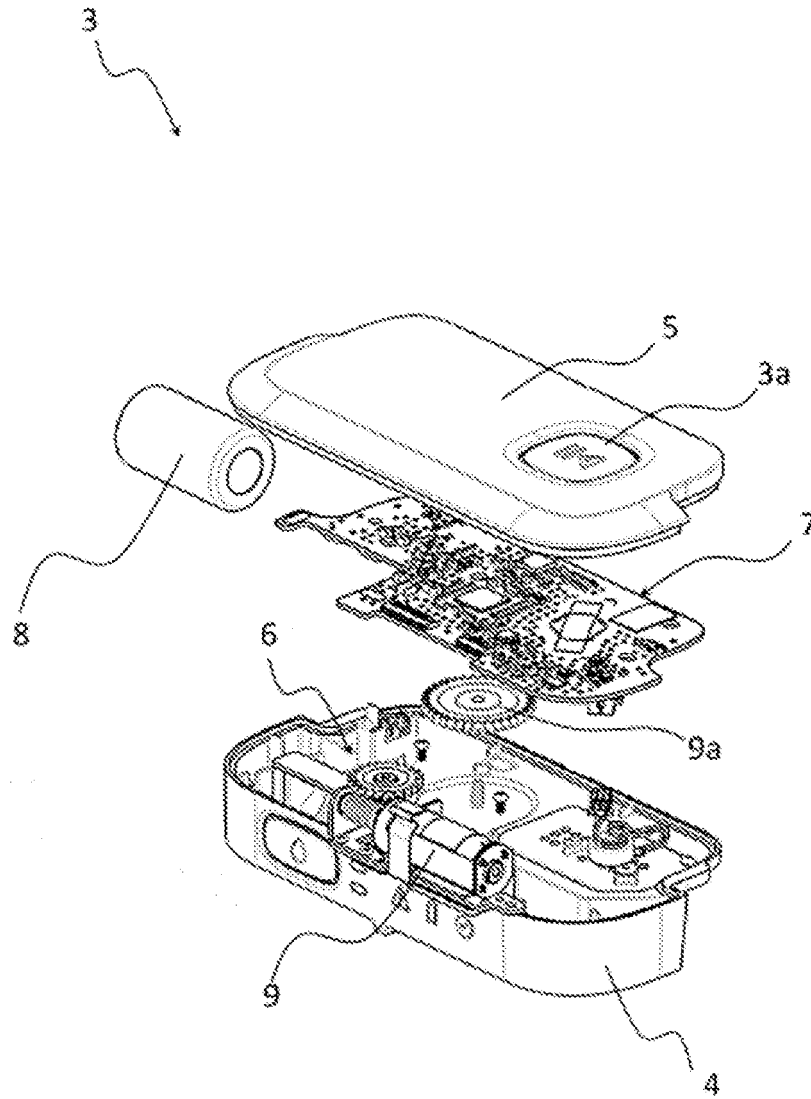
[Fig. 1]



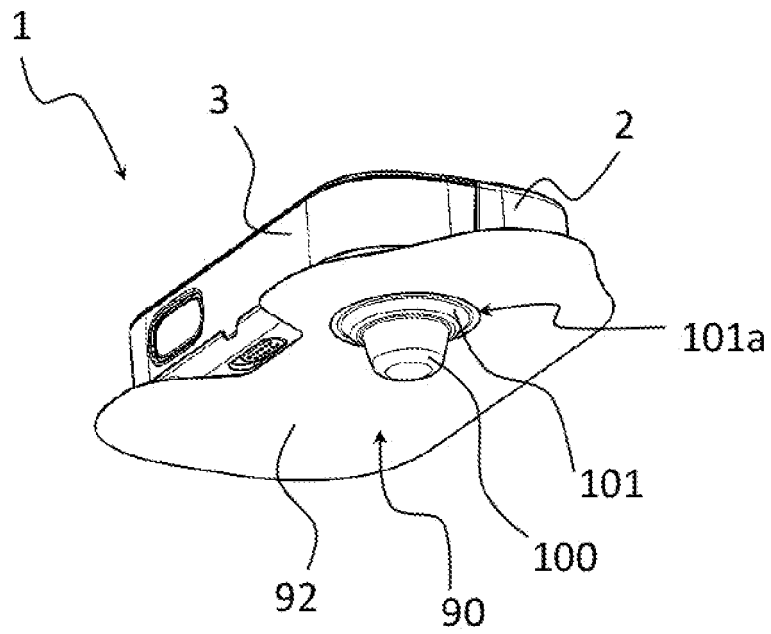
[Fig. 2]



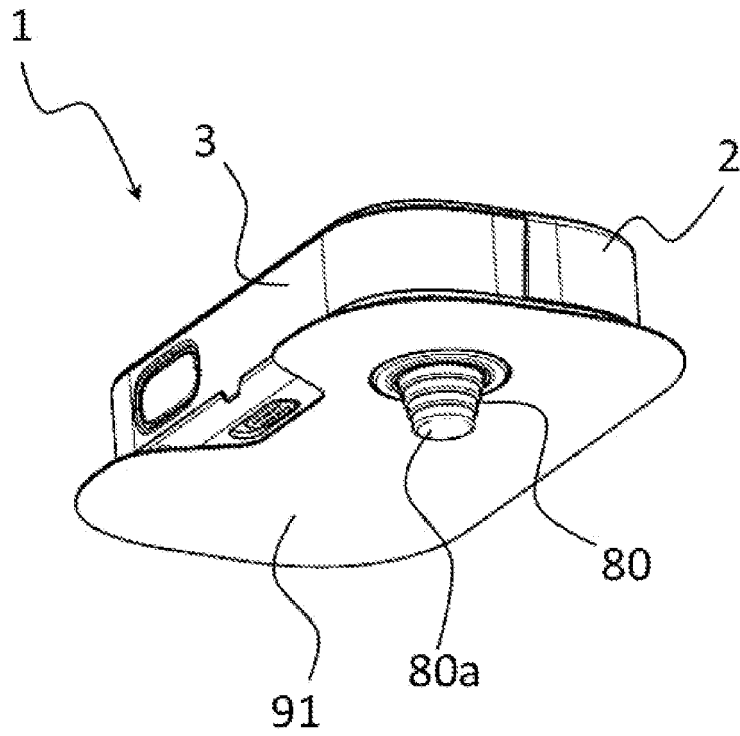
[Fig. 3]



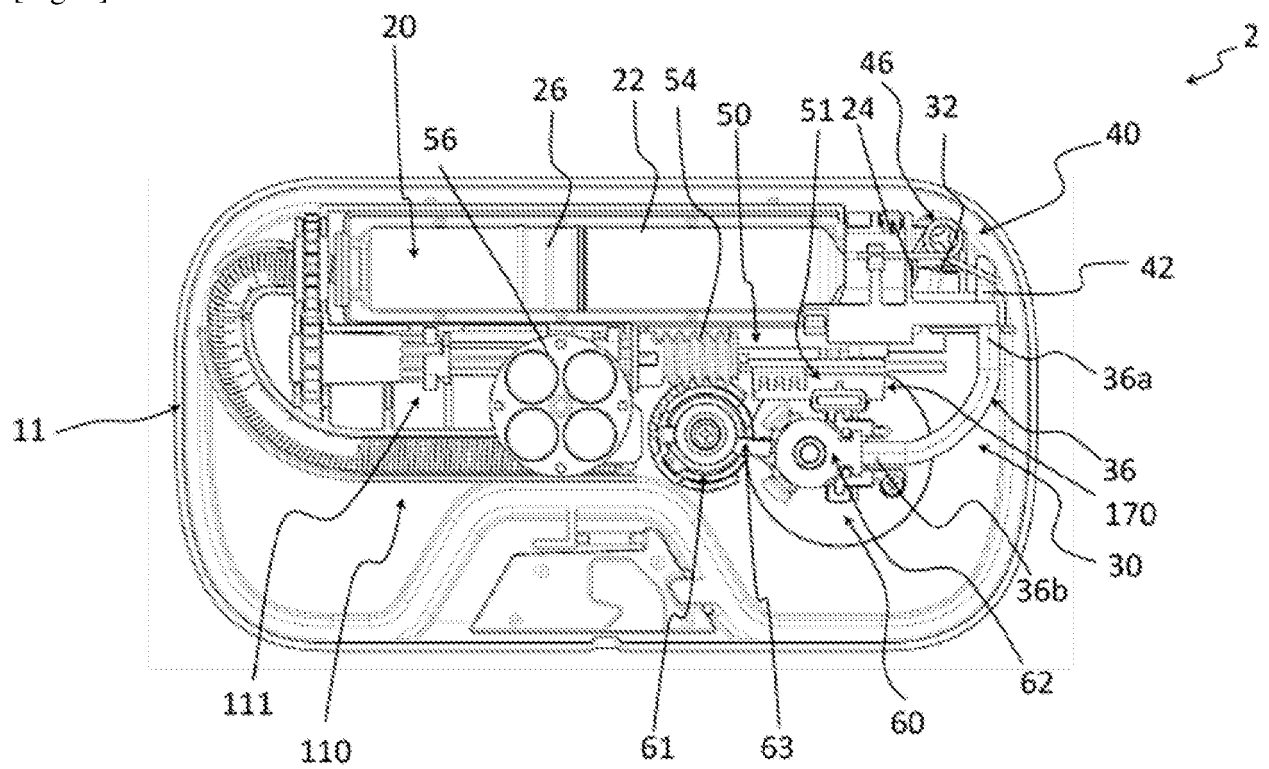
[Fig. 4]



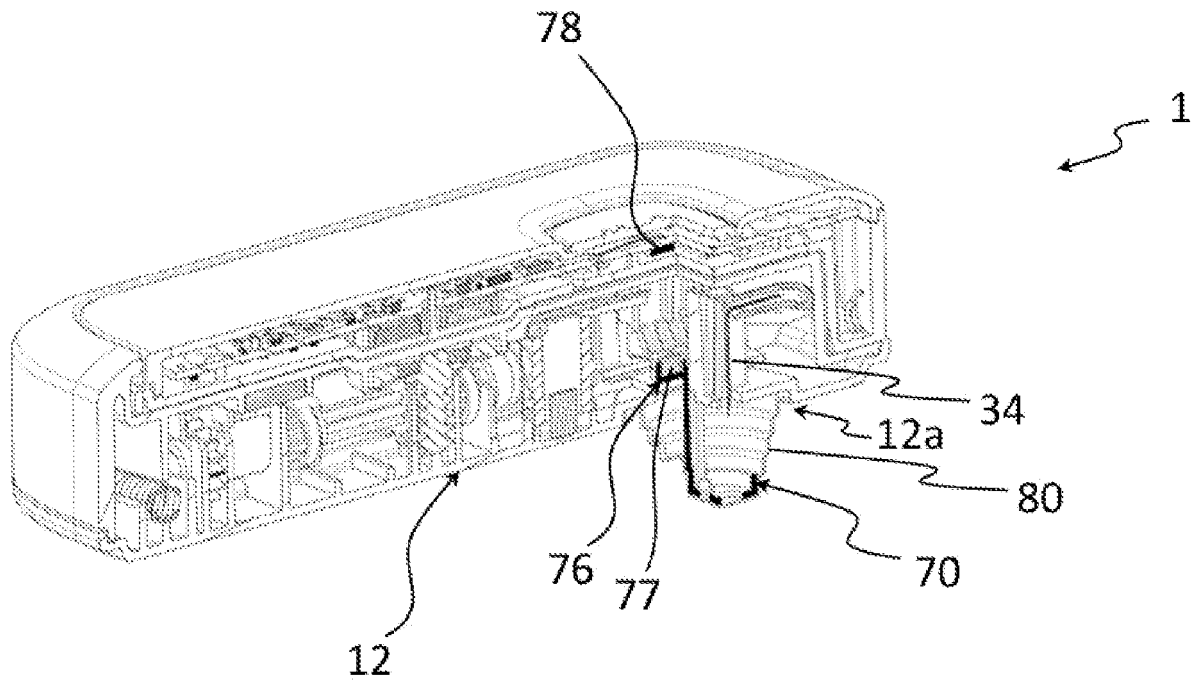
[Fig. 5]



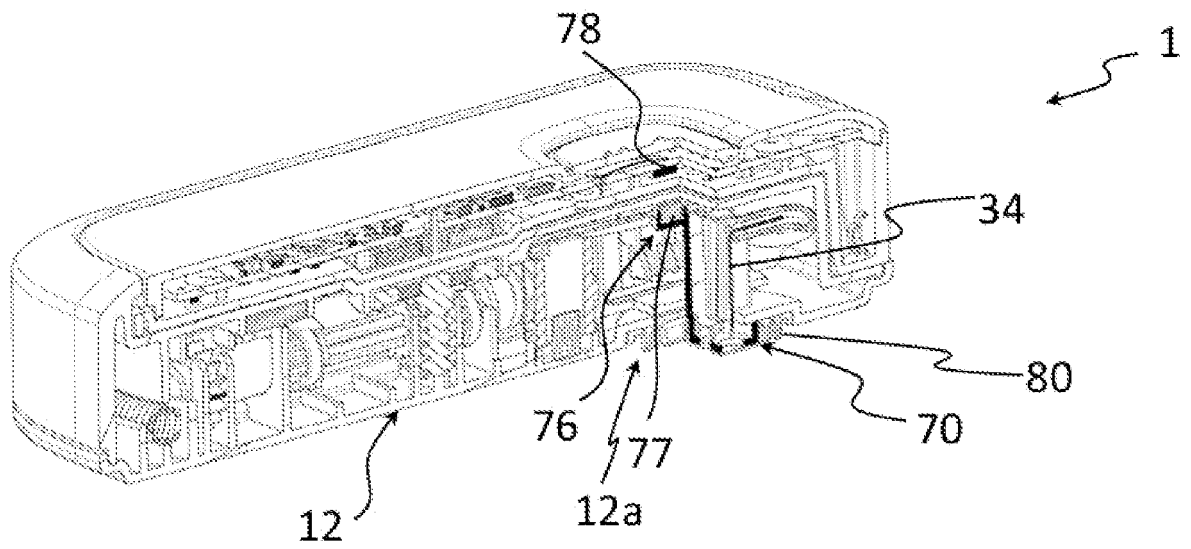
[Fig. 6]



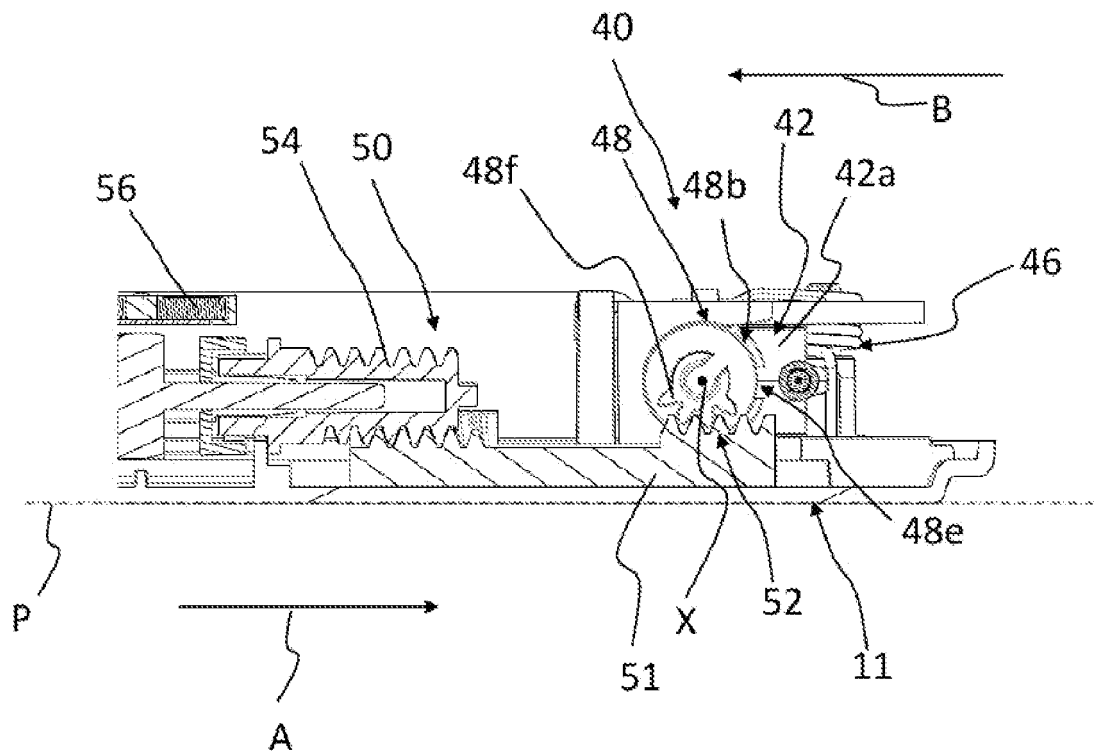
[Fig. 7]



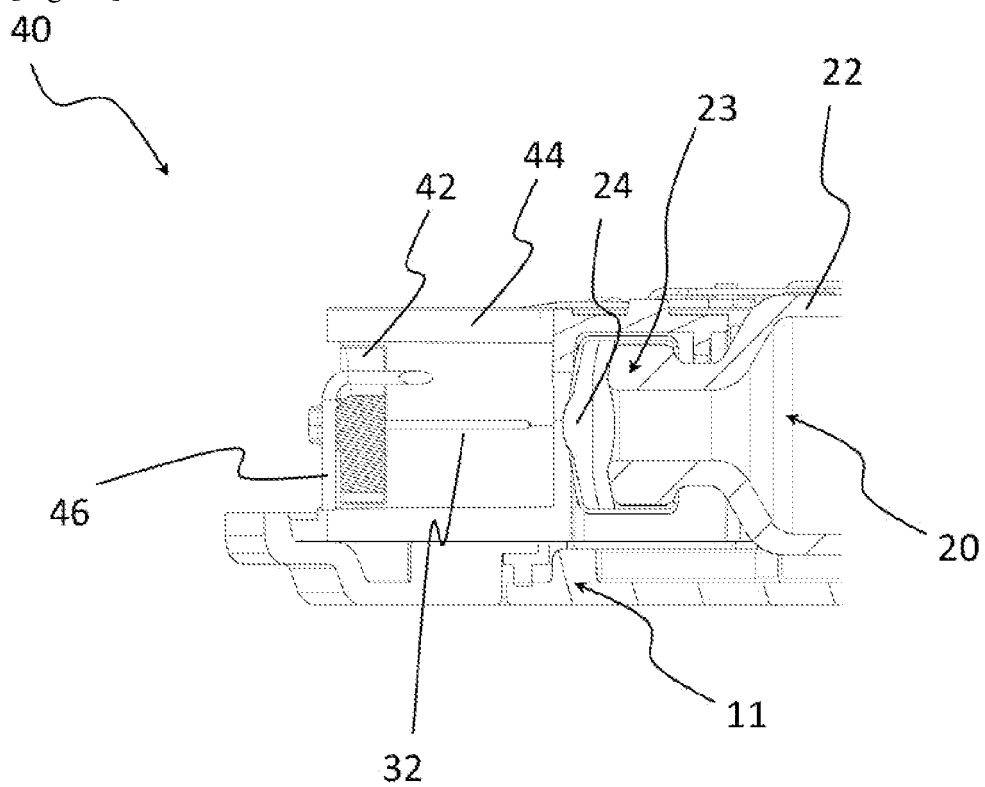
[Fig. 8]



[Fig. 11]

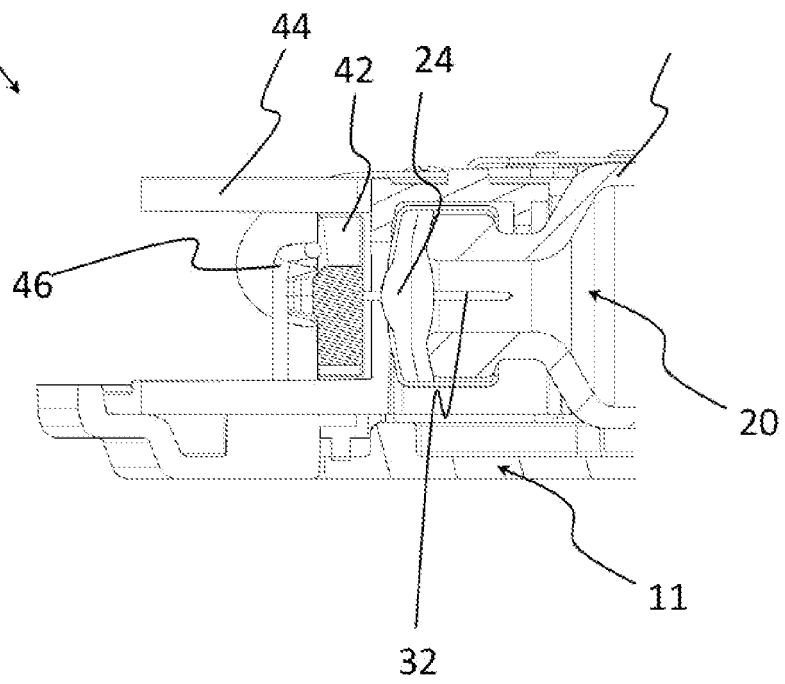


[Fig. 12]



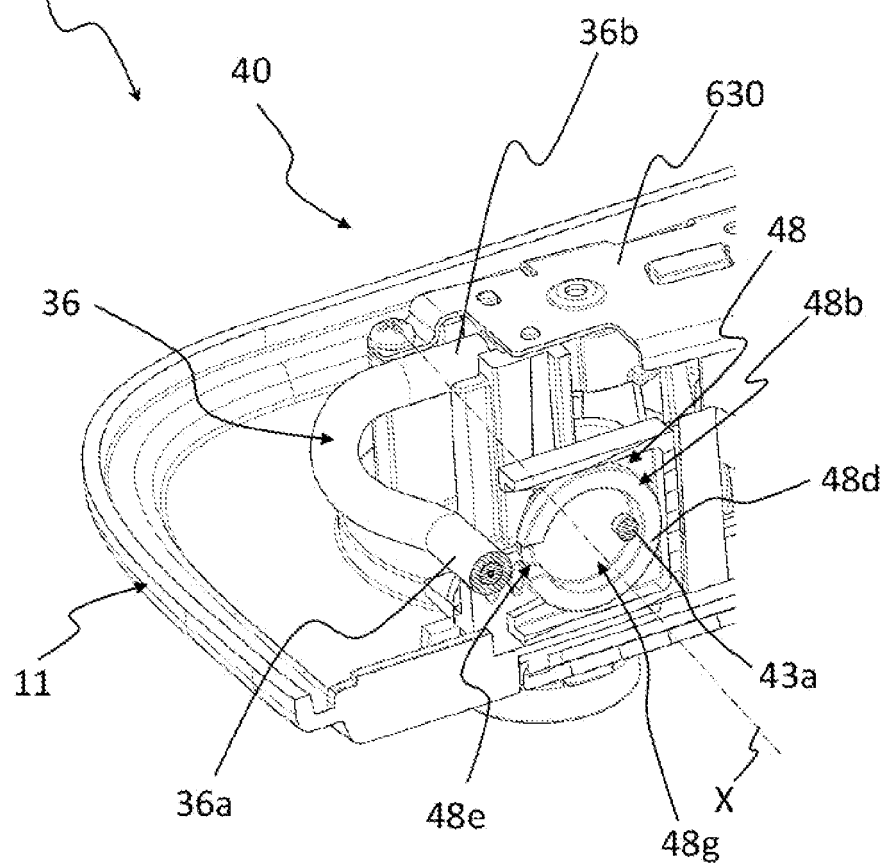
[Fig. 13]

40

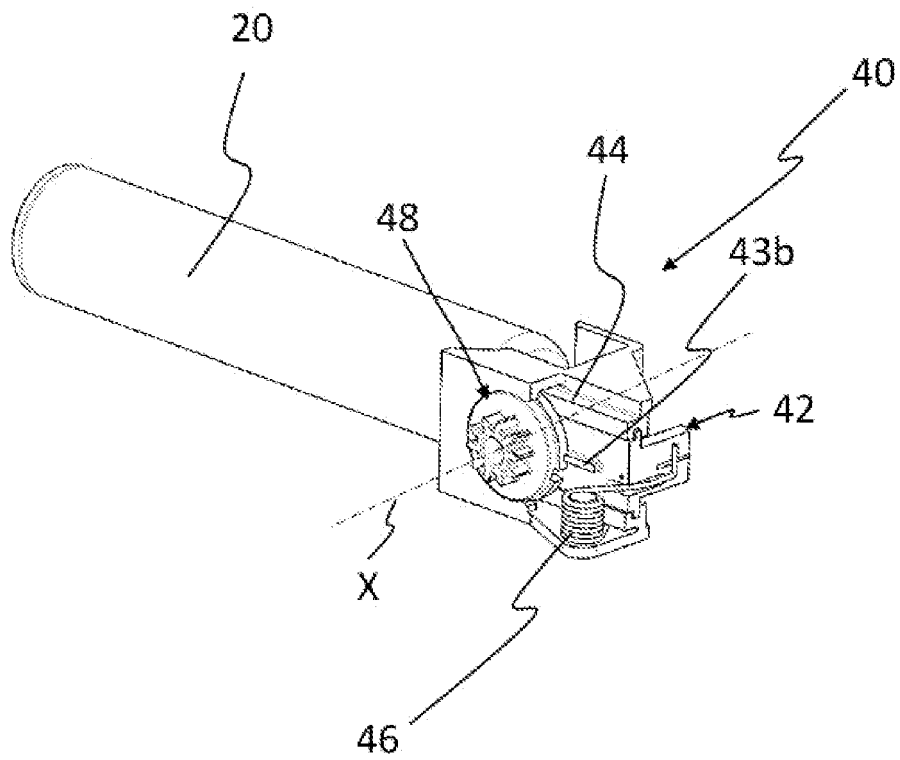


[Fig. 14]

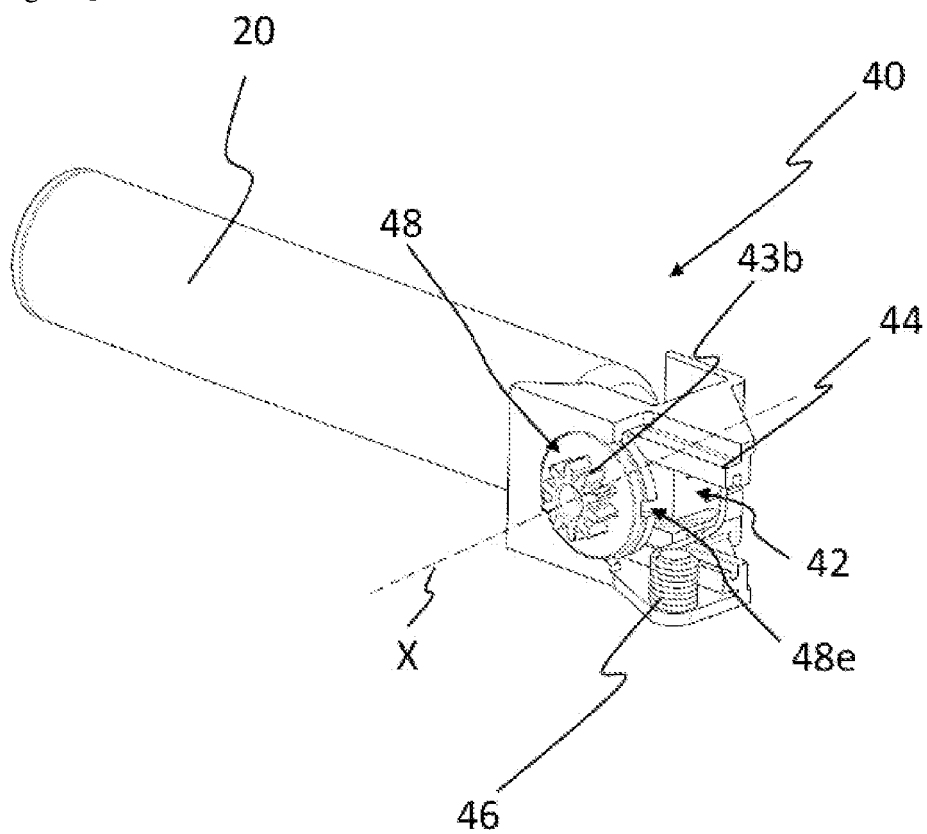
2



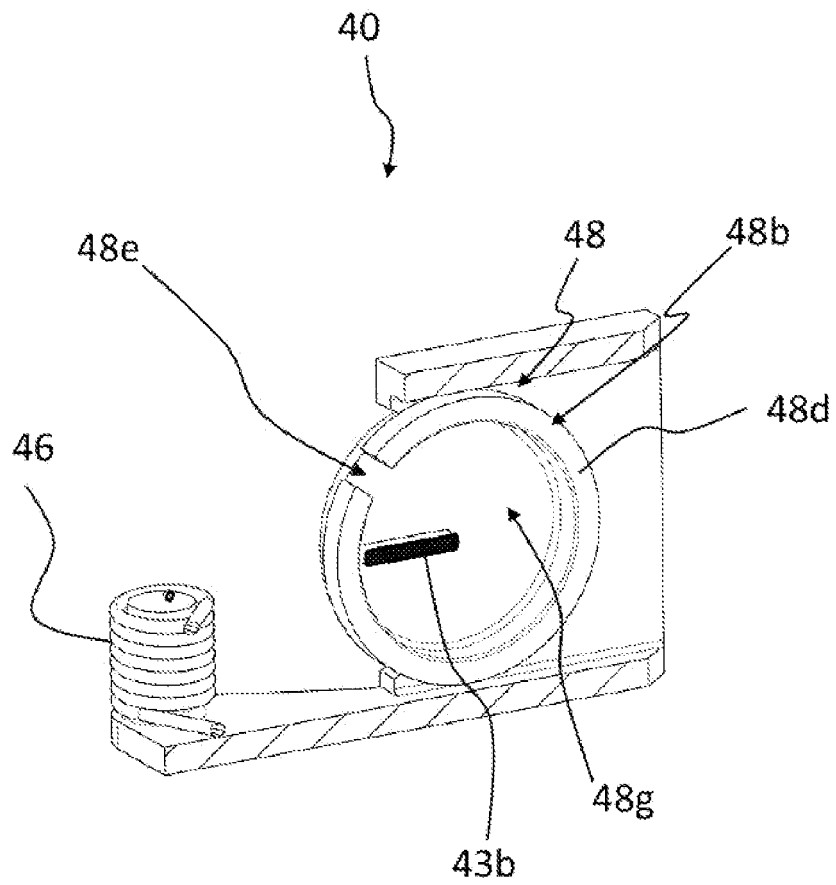
[Fig. 15]



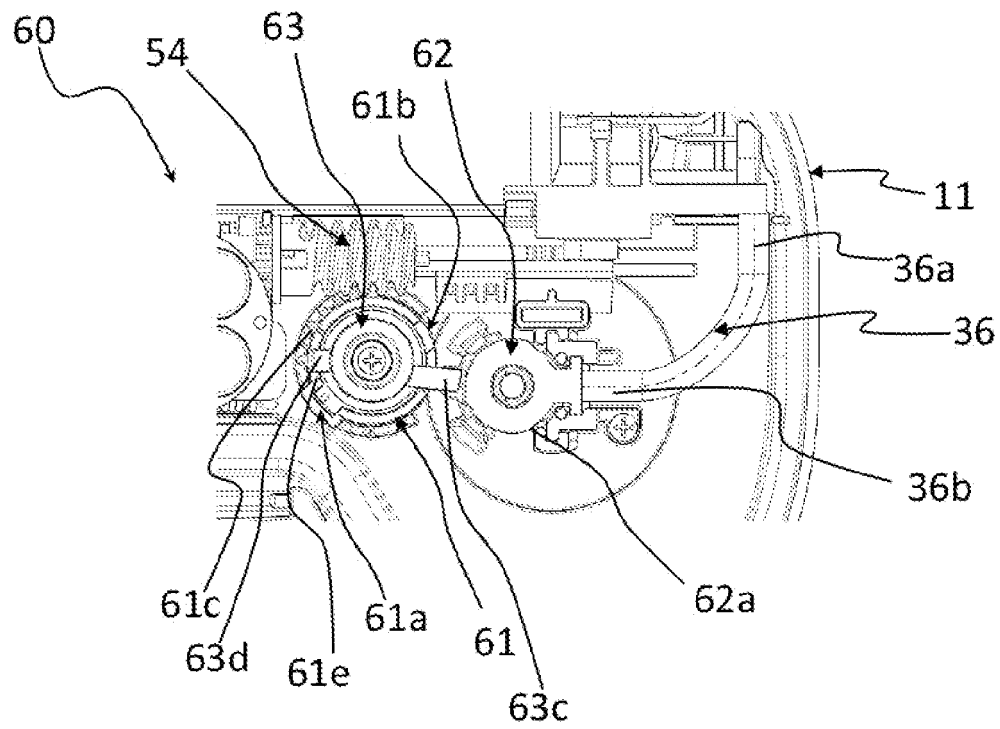
[Fig. 16]



[Fig. 17]

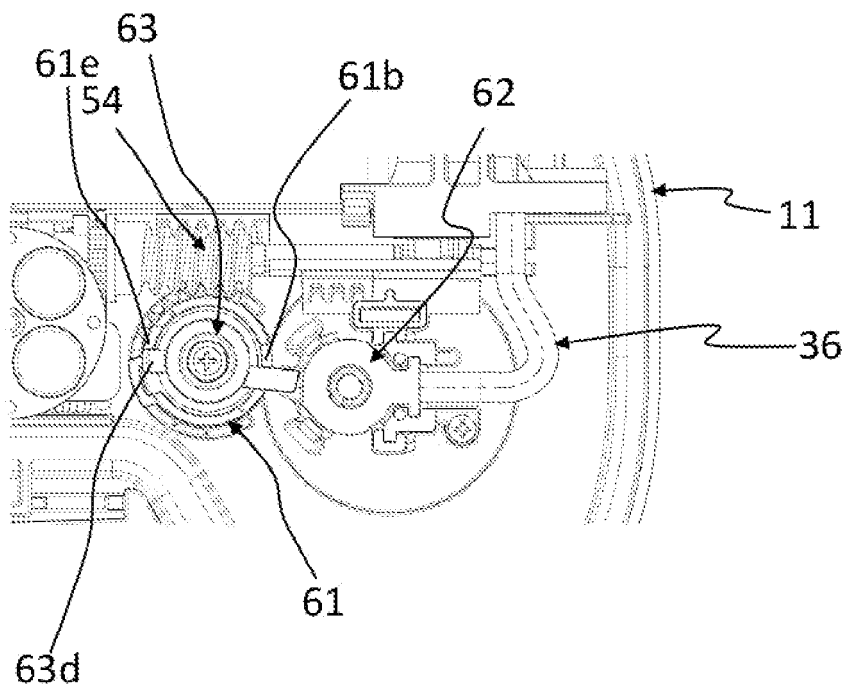


[Fig. 18]



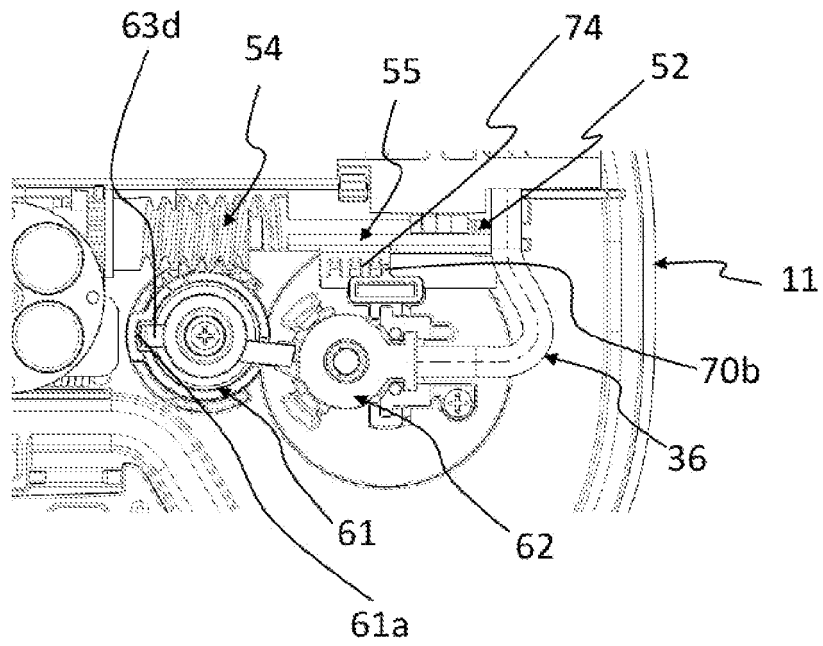
[Fig. 19]

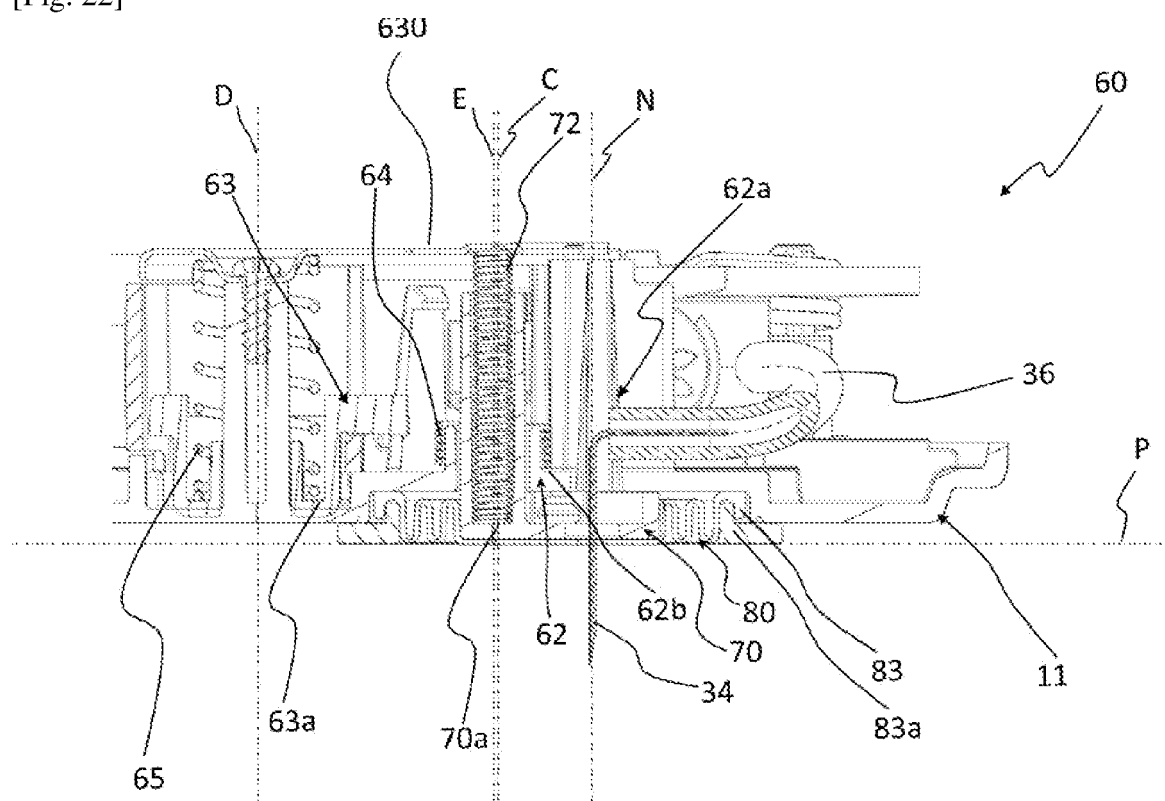
60



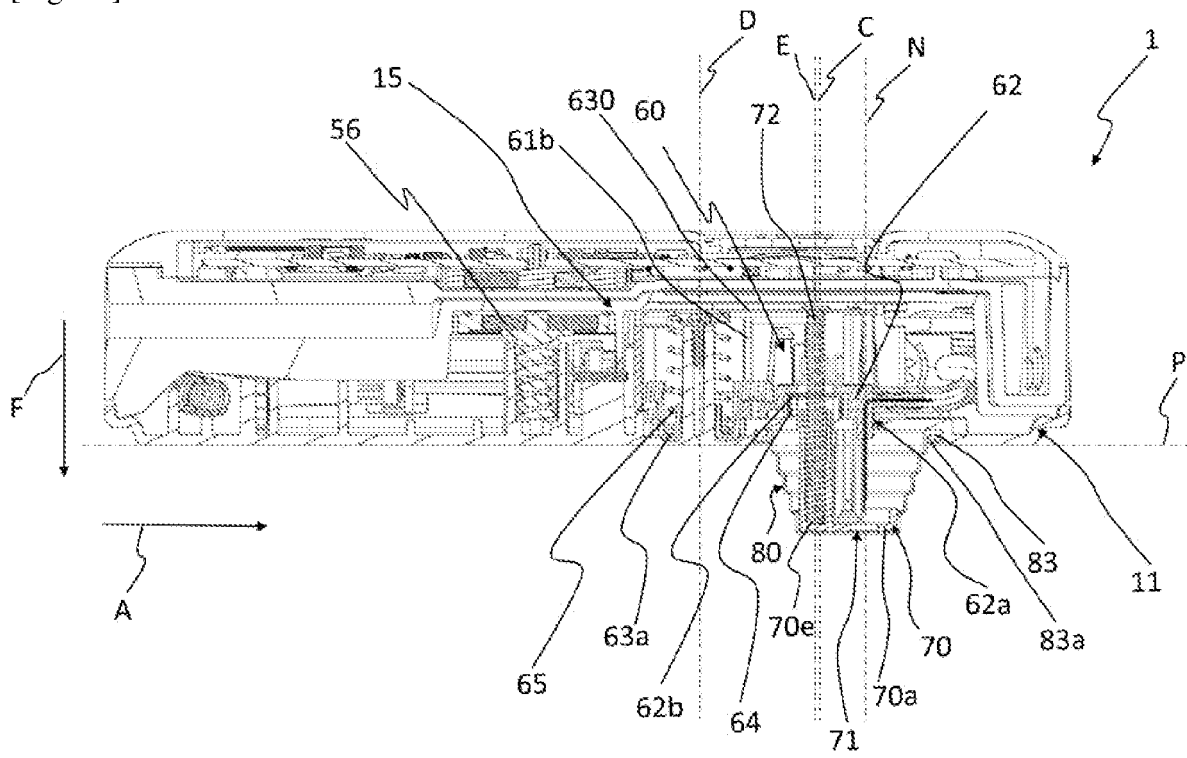
[Fig. 20]

60

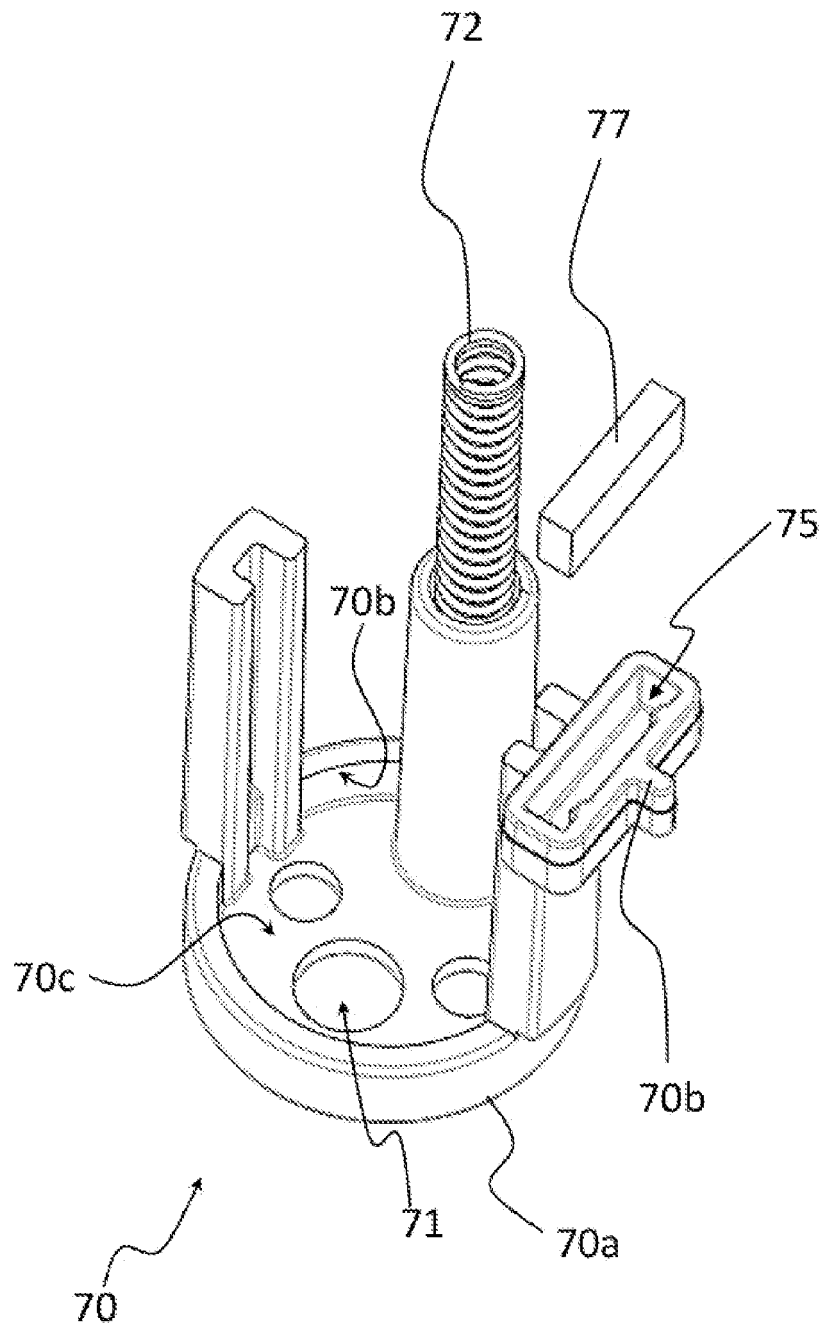




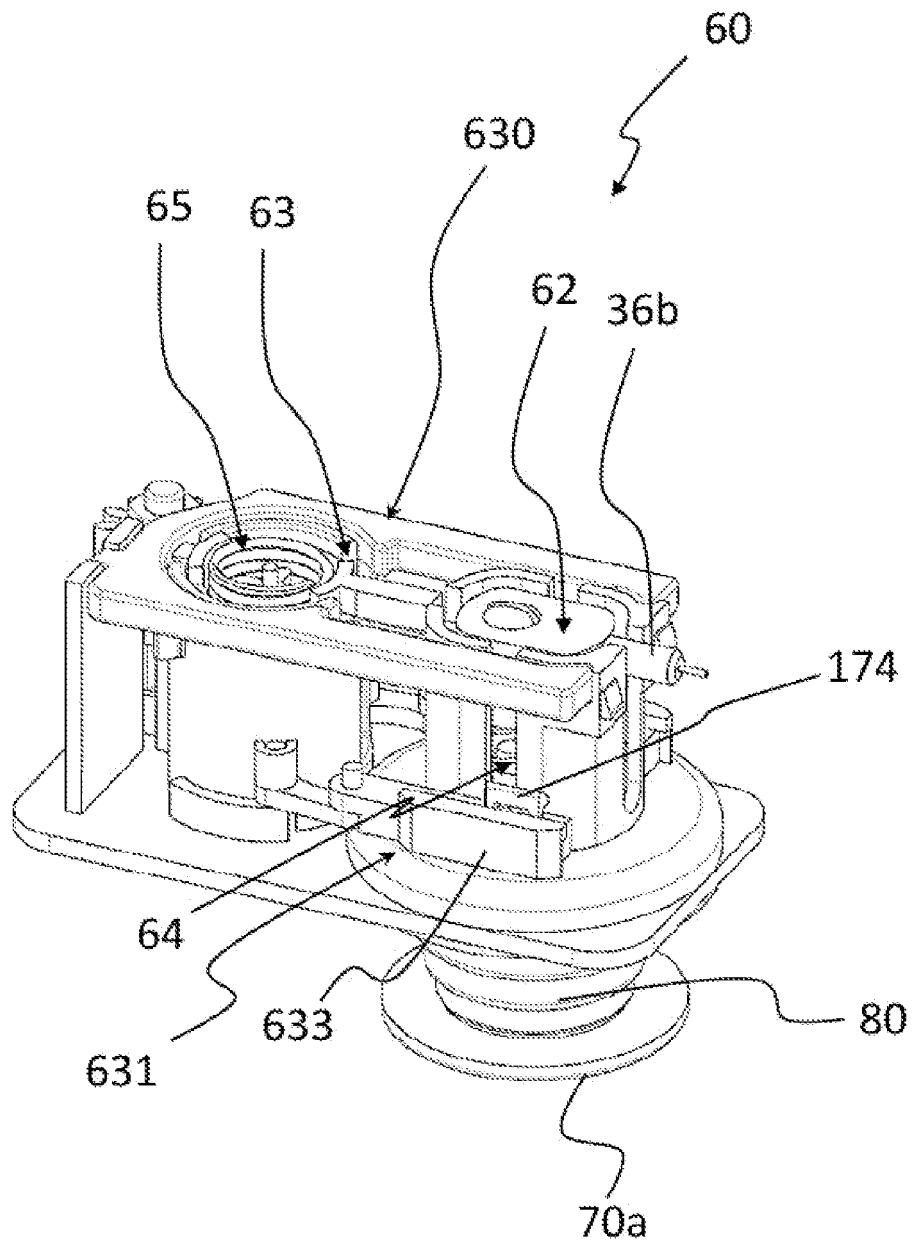
[Fig. 23]



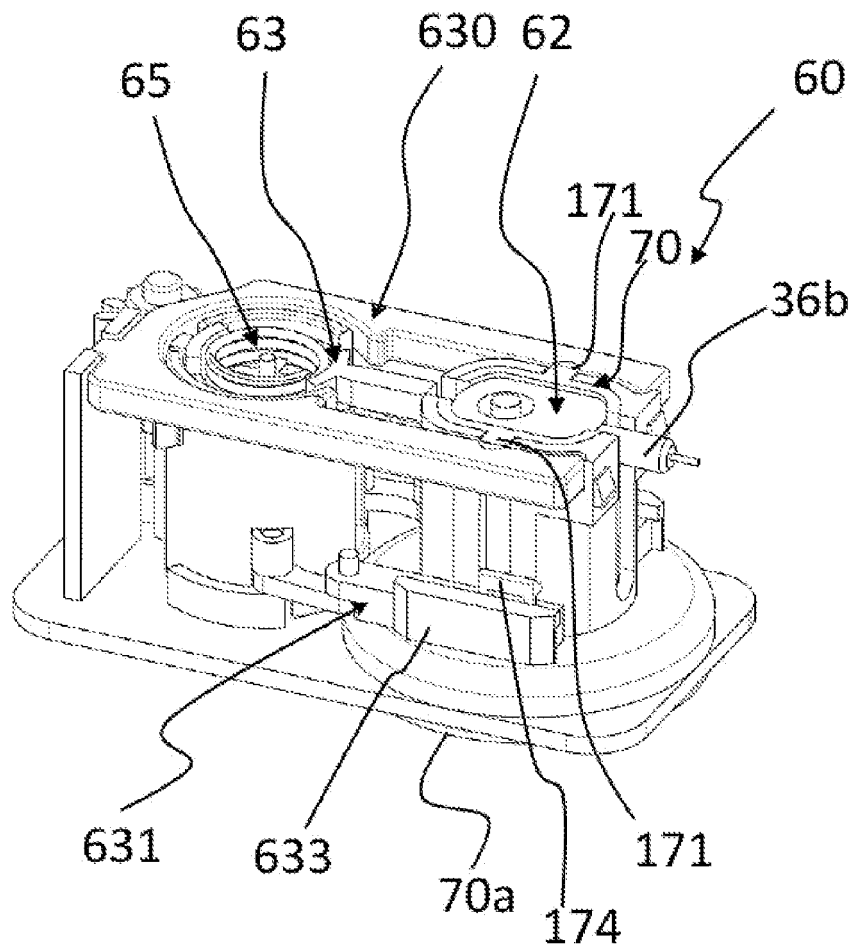
[Fig. 24]



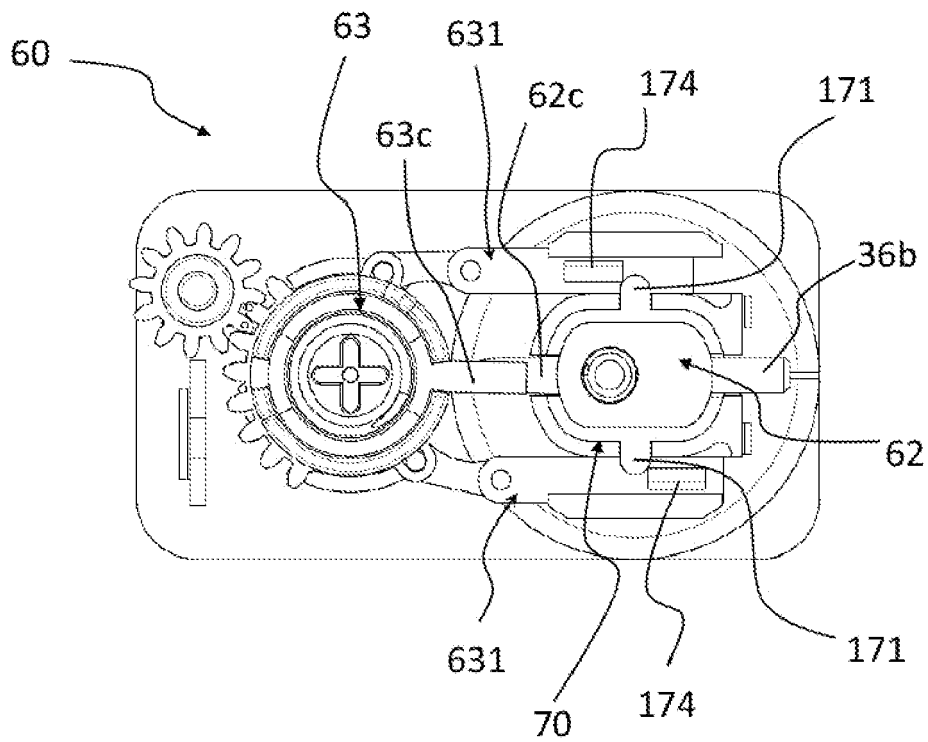
[Fig. 25]



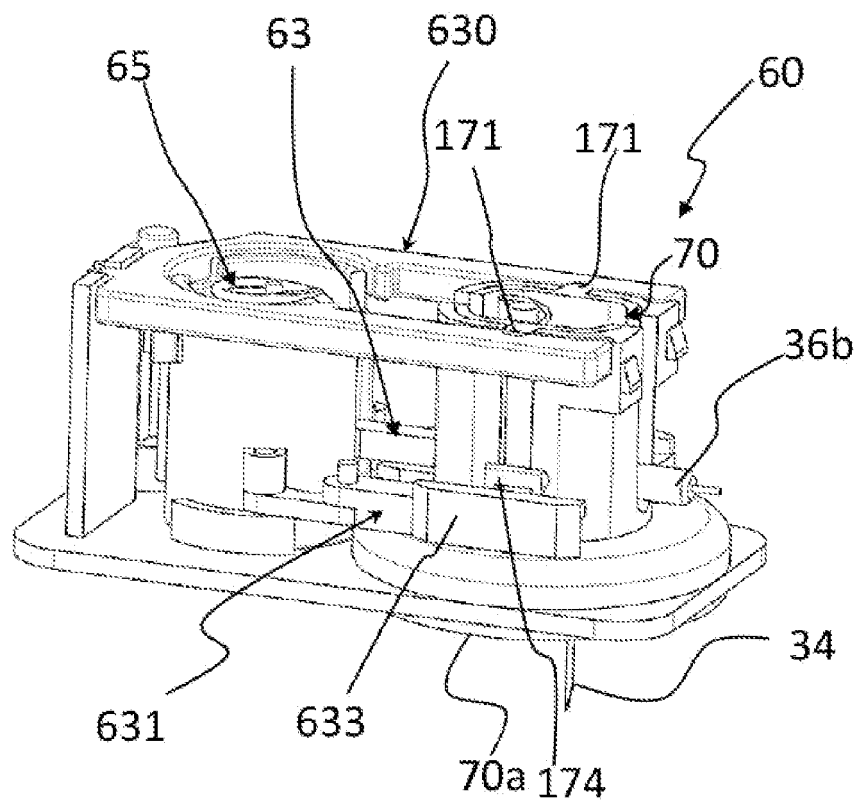
[Fig. 26]



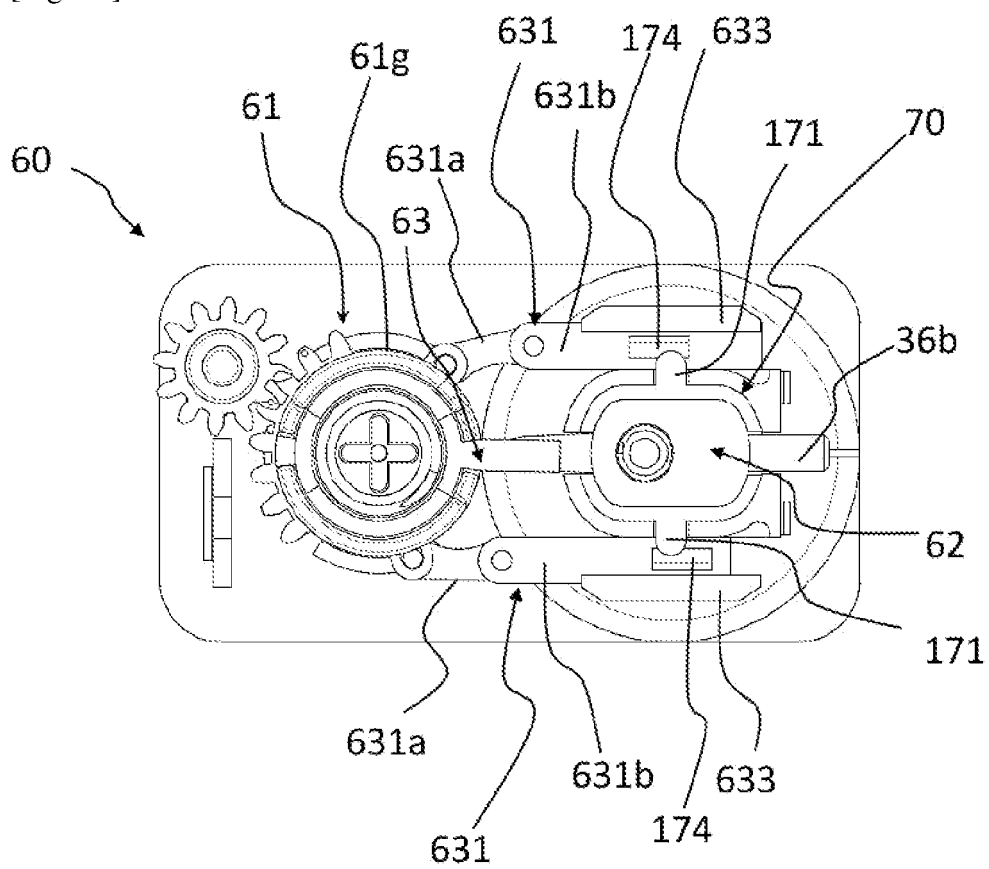
[Fig. 27]



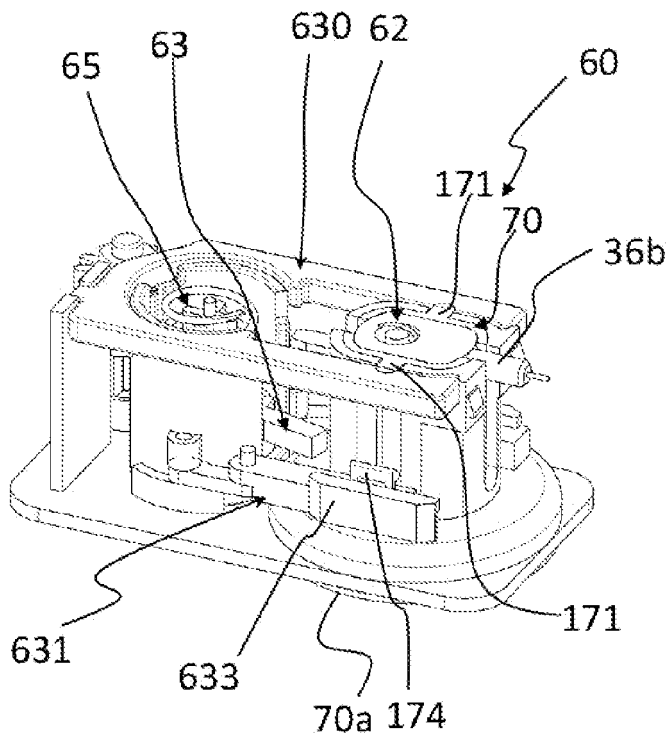
[Fig. 28]



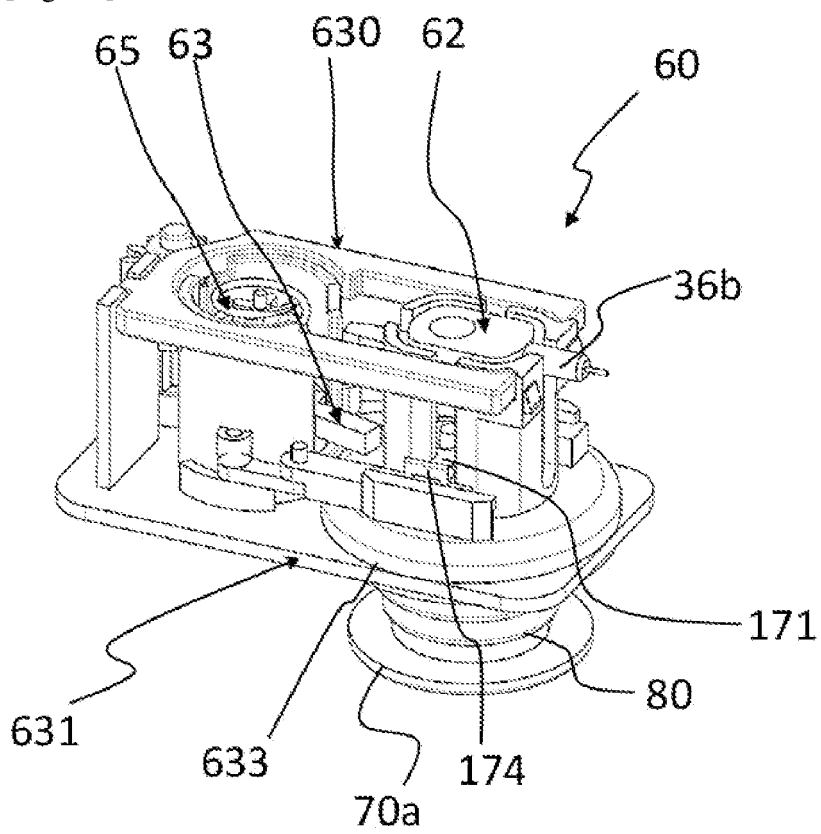
[Fig. 29]



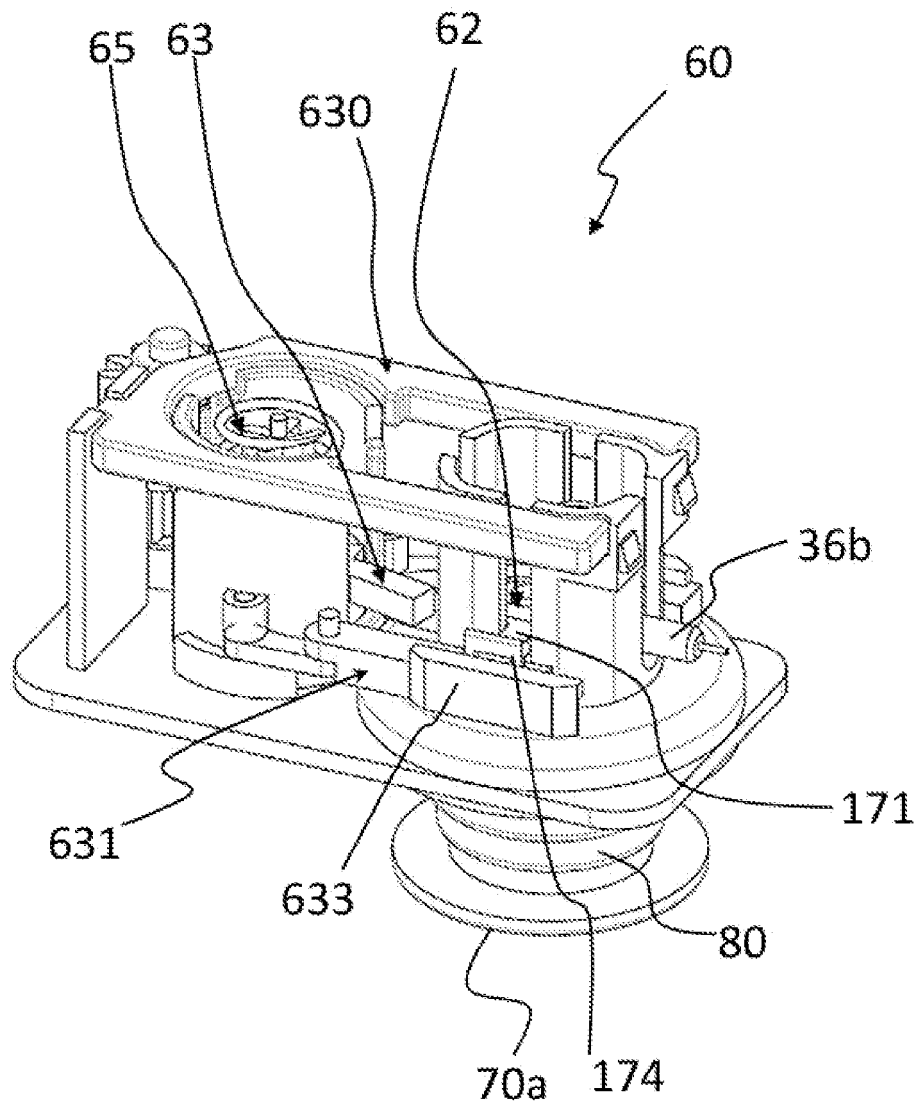
[Fig. 30]



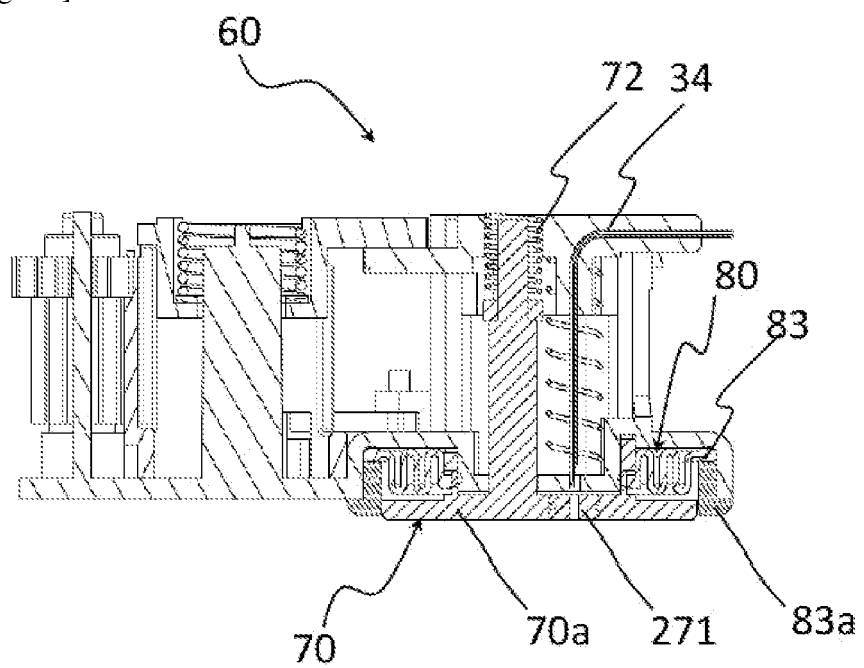
[Fig. 31]



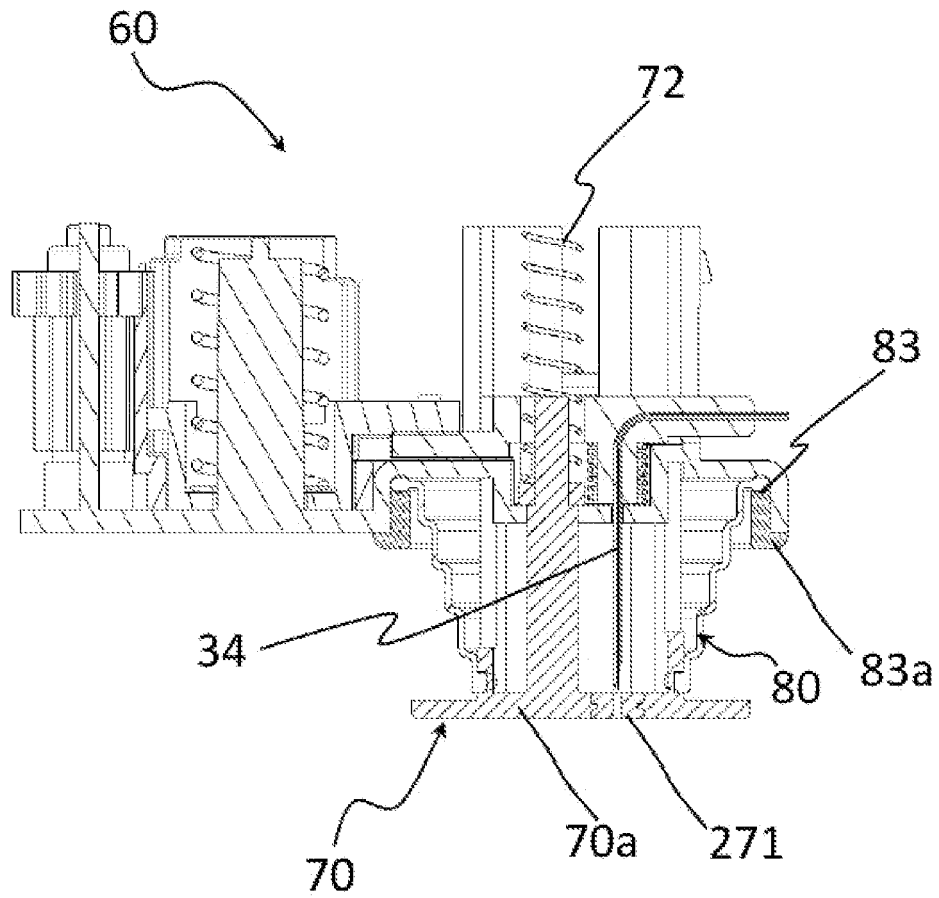
[Fig. 32]



[Fig. 33]



[Fig. 34]



[Fig. 35]

