

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 975 710**

(51) Int. Cl.:

**A61M 5/142** (2006.01)

**A61M 5/158** (2006.01)

**A61M 39/04** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2007 E 21211809 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2024 EP 3998095**

---

(54) Título: **Dispositivo para el suministro mantenido de un líquido terapéutico**

(30) Prioridad:

**22.12.2006 US 876679 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.07.2024**

(73) Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)  
Grenzacherstrasse 124  
4070 Basel, CH**

(72) Inventor/es:

**IDDAN, GAVRIEL J.;  
NETA, AVRAHAM y  
YODFAT, OFER**

(74) Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

**ES 2 975 710 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 para el suministro mantenido de un líquido terapéutico

**5 Campo de la invención**

Los modos de realización de la presente invención se refieren en general a un dispositivo para la infusión médica mantenida de líquidos al cuerpo de un paciente y para conectar y desconectar el dispositivo a y del cuerpo del paciente. Más en particular, algunos modos de realización de la presente invención se refieren a una nueva configuración de un dispositivo de tipo parche de infusión portátil que se puede desconectar de y reconectar al cuerpo del paciente según sea necesario o de acuerdo con el criterio del paciente.

**Antecedentes de la invención**

15 El tratamiento médico de algunas enfermedades requiere la infusión continua de fármaco en diversos compartimentos del cuerpo, que se lleva a cabo como inyecciones subcutáneas e intravenosas. Por ejemplo, los pacientes con diabetes *mellitus* requieren la administración de cantidades variables de insulina durante todo el día para controlar sus niveles de glucemia. En los últimos años, las bombas de infusión de insulina portátiles ambulatorias han surgido como una alternativa superior a las múltiples inyecciones diarias de insulina. Estas 20 bombas, que suministran insulina en tasas basales continuas así como volúmenes de bolo, se desarrollaron para liberar a los pacientes de realizar inyecciones autoadministradas con jeringuilla repetidas y permitirles mantener una rutina diaria casi normal. Los volúmenes tanto basal como de bolo se deben suministrar en dosis precisas, de acuerdo con la prescripción individual, puesto que una sobredosis de insulina podría resultar mortal. Por lo tanto, las bombas de inyección de insulina deben presentar alta fiabilidad para evitar el suministro involuntario de 25 un exceso de insulina.

Varios dispositivos de infusión de insulina ambulatorios están actualmente disponibles en el mercado. En su mayoría, estos dispositivos tienen dos partes: una porción duradera, que contiene un mecanismo de bombeo, un controlador y componentes electrónicos, y una porción desechable que contiene un depósito, un conjunto de penetración/aguja (por ejemplo, una cánula y miembro de penetración/aguja) y un tubo de suministro de líquido denominado en su conjunto "equipo de infusión". Normalmente, el paciente llena el depósito, acopla el equipo de infusión al puerto de salida del depósito y a continuación inserta el depósito en el alojamiento de bomba. Despues de purgar el aire fuera del depósito, fuera del tubo y fuera de la aguja, el paciente inserta el conjunto de aguja, el miembro de penetración y la cánula, en una localización seleccionada en el cuerpo, y retira el miembro de penetración mientras deja la cánula dentro del cuerpo. Para evitar irritación e infección, la cánula subcutánea se debe reemplazar y desechar después de dos o tres días, conjuntamente con el depósito vacío.

40 Los ejemplos de una bomba de primera generación, que emplea depósitos y tubos de tipo jeringuilla, se describieron, en 1972, por Hobbs, en la patente de EE. UU. n.º 2.631.847 y, en 1973, por Kaminski, en la patente de EE. UU. n.º 3.771.694 y, más tarde, por Julius, en la patente de EE. UU. n.º 4.657.486 y por Skakoon, en la patente de EE. UU. n.º 4.544.369. El mecanismo de impulso empleado en estos dispositivos comprende un émbolo roscado que controla el movimiento programado de un pistón de jeringuilla. Aunque estos dispositivos representan una mejora con respecto a múltiples inyecciones diarias, desafortunadamente son pesados, voluminosos y se deben transportar en un bolsillo o acoplados a un cinturón. En consecuencia, el tubo de suministro de líquido es largo, normalmente más de 60 cm, para permitir la inserción de la aguja en sitios remotos del cuerpo. Además, puesto que el tubo es largo y no discreto, esto perturba gravemente la imagen corporal de los adolescentes y evita que los pacientes adolescentes realicen la inserción en sitios remotos como glúteos y extremidades. Para evitar las limitaciones del tubo, se ideó una segunda generación de bomba de insulina, a saber: bombas adheridas a la piel. Por cuestión de brevedad, estas bombas se denominarán en adelante bombas de tipo parche o simplemente parches.

55 Estos parches incluyen un alojamiento que tiene una superficie inferior adaptada para el contacto con la piel del paciente, un depósito dispuesto dentro del alojamiento y una aguja de inyección que está en comunicación líquida con el depósito. Estos dispositivos adheridos a la piel se deben desechar cada 2-3 días como los equipos de infusión de bomba actuales. Este tipo de bomba se describió por Schneider, en la patente de EE. UU. n.º 4.498.843, Burton en la patente de EE. UU. n.º 5.957.895, Connelly en la patente de EE. UU. n.º 6.589.229 y por Flaherty en la patente de EE. UU. n.º 6.740.059. Las configuraciones adicionales de bombas adheridas a la piel se divultan en las patentes de EE. UU. n.ºs 6.723.072 y 6.485.461. En estas configuraciones, la bomba se adhiere a la piel del paciente durante todo el periodo de tiempo de uso del dispositivo y la aguja emerge de la superficie inferior del dispositivo y se fija al alojamiento del dispositivo.

60 Estos dispositivos adheridos a la piel de segunda generación tienen varias limitaciones:

- 65 • La desconexión y reconexión de la bomba al paciente son imposibles: mientras que existen varias condiciones tales como duchas calientes, baño y sauna (provocan desnaturalización de la insulina), así como otras actividades durante las que se requiere desconectar la bomba. En algunos casos, el paciente quiere

desconectar la bomba durante un corto periodo y posteriormente reconectarla solo para liberarse de la conexión permanente 24 horas al día/7 días a la semana.

5 • Desperdicio de insulina: en casos de colocación incorrecta en el sitio (tejido cicatricial, sangrado, acodamiento de cánula, etc.), se debe desechar todo el dispositivo incluyendo el depósito, que está lleno de insulina.

10 • Estos dispositivos son costosos: todo el dispositivo incluyendo las partes relativamente costosas se debe desechar en cada reemplazo de bomba. Por tanto, el coste de producción es alto y el precio de producto final supera los pagos permitidos por Medicare.

15 • Estos dispositivos son voluminosos y pesados: el mecanismo de inserción automática incluido en el dispositivo ocupa un volumen sustancial como se describe en la patente de EE. UU. n.º 6.699.218, que se incorpora por referencia en el presente documento. El paciente debe llevar el mecanismo de inserción pesado y voluminoso durante todo el uso de la bomba.

20 El documento WO 2006/108809 A1 describe un dispositivo médico que comprende una unidad de dispositivo transcutáneo y una unidad de procesamiento. La unidad de dispositivo transcutáneo puede comprender un dispositivo transcutáneo para transportar un líquido a través de una porción de piel de un sujeto, y una superficie de montaje adaptada para su aplicación a la piel del sujeto. La unidad de proceso puede comprender un depósito adaptado para contener un fármaco líquido.

25 El documento WO 2006/015600 A2 describe un dispositivo de cánula adecuado como componente en una parte de base de un equipo de infusión.

30 El documento WO 2006/097111 A2 se refiere a un sitio o entrada de inyección o un sistema que comprende un sitio o entrada de inyección de este tipo. La entrada se coloca de forma subcutánea en el usuario y puede reemplazar inyecciones repetidas por jeringuillas o plumas de inyección.

35 El documento WO 2004/071556 A2 describe una cubierta para un dispositivo de infusión, que comprende un elemento de placa superior con una cara superior y una cara inferior orientada hacia la cara superior del dispositivo de infusión, en el que la cara inferior del elemento de placa comprende medios de acoplamiento que cooperan con elementos en el dispositivo de infusión.

40 A la vista de lo anterior, lo que se necesita es un procedimiento y dispositivo mejorados para el suministro de líquido terapéutico al cuerpo.

### **Sumario de la invención**

45 Los modo de realización de la presente invención proporcionan una serie de sistemas, aparatos, dispositivos para suministrar líquido terapéutico en el cuerpo de un usuario. Los términos "sistema" y "aparato" se pueden usar de manera intercambiable en algunos modos de realización de la presente invención.

50 La presente invención es como se define en las reivindicaciones.

55 En algunos modos de realización, se proporciona una bomba de tipo parche distribuidor de líquido programable portátil en miniatura que no tiene un tubo externo largo y se puede acoplar al paciente en cualquier localización deseada en el cuerpo del paciente. De forma alternativa o adicionalmente, el dispositivo permite la desconexión y reconexión al paciente para hacer posible la extracción temporal por el paciente en casos tales como baño caliente, sauna, etc. Dicha desconexión y reconexión se pueden realizar sin dañar los diversos componentes del parche, como el distribuidor, la aguja, ni el tejido circundante y/o el paciente. El dispositivo se puede insertar en su posición de forma manual, automática o basada en una combinación de medios manuales y automáticos.

60 Cabe señalar que el término "parche" de acuerdo con los modos de realización de la presente invención, se puede entender como un dispositivo/sistema de infusión de tamaño pequeño que es directamente adherible a la piel (cuerpo humano) de un usuario. Por ejemplo, en algunos modos de realización, el "parche" es un dispositivo de infusión del tamaño de una tarjeta de crédito con un espesor de entre aproximadamente 5 mm a aproximadamente 25 mm de espesor, y preferentemente menos de aproximadamente 15 mm de espesor.

65 En algunos modos de realización, el dispositivo de suministro de líquido de la invención comprende 3 unidades: una unidad de parche distribuidor, una unidad adherible a la piel y una unidad de control remoto. La unidad de parche es conectable a y desconectable de una unidad de aguja adherible a la piel, y una unidad de control remoto puede programar y adquirir datos. La unidad de control remoto, de acuerdo con algunos modos de realización de la presente invención, incluye cualquier unidad electrónica que pueda incluir funcionalidad para la comunicación con el parche/dispositivo de infusión, y puede incluir relojes, teléfonos móviles, ordenadores personales y similares.

A continuación está una descripción de cada unidad de acuerdo con algunos modos de realización de la invención:

- 5     •     1. Unidad de parche: que comprende un mecanismo de impulso y bombeo (provistos por separado o bien integrados entre sí), un depósito y un puerto de salida. El puerto de salida permite la conexión de la unidad de parche a y la desconexión de la unidad de aguja. El puerto de salida está provisto de una pequeña luz de conexión que puede perforar una membrana de goma autosellable. La luz de conexión permite la comunicación fluida entre la unidad de parche y la unidad de aguja. La unidad de parche puede estar compuesta por una parte.
- 10    En esta configuración contiene el depósito, los tubos, las baterías, el/los mecanismo(s) de impulso y bombeo, los componentes electrónicos y otros componentes auxiliares, por ejemplo, un sensor de oclusión. De forma alternativa, la unidad de parche puede estar compuesta por dos o más partes. En esta configuración puede contener:
- 15    ◦     Parte reutilizable: contiene el/los mecanismo(s) de impulso y bombeo, componentes electrónicos y otros componentes relativamente costosos, por ejemplo, un sensor de oclusión.
- b. Parte desecharable: contiene componentes tales como el depósito, tubos y pilas que pueden durar hasta el vaciado del depósito, normalmente unos pocos días.
- 20    •     2. La unidad de aguja comprende lo siguiente:
- a. Cánula y miembro de penetración. El miembro de penetración se extrae después de la inserción.
- 25    ◦     b. Soporte: una lámina plana con una capa adhesiva (y/o una porción de un sistema de sujeción de gancho y bucle, por ejemplo, Velcro®) que mira a la piel y con un medio de conexión en su lado superior que permite la conexión y la desconexión de la unidad de parche. Tras la inserción de la cánula, el soporte permanece conectado a la piel por medio de la capa adhesiva. El soporte ancla la cánula y permite la conexión al parche. El soporte puede ser integral con la cánula y la cavidad o puede ser una pieza independiente separada.
- 30    ◦     c. Cavidad: una protuberancia tubular que emerge hacia arriba desde el soporte para permitir la alineación con la unidad de parche y la conexión apropiada entre la aguja y la unidad de parche como se requiere para el suministro de líquido apropiado al cuerpo.
- 35    •     3. Unidad de control remoto que comprende medios (por ejemplo, componentes electrónicos, incluyendo una CPU) y elementos de comunicación unidireccionales o bidireccionales para comunicarse de forma inalámbrica con la unidad de parche) requeridos para emitir instrucciones para programar el flujo de líquido y para la adquisición de datos.
- 40    Cabe señalar que el soporte, de acuerdo con algunos modos de realización, puede ser cualquier estructura que sea adherible a un usuario de un dispositivo médico, y que pueda recibir un dispositivo médico y retenerlo de modo que se pueda usar por el usuario de la manera prevista. En consecuencia, en algunos modos de realización, un soporte de este tipo (como se describe con referencia a algunos de los modos de realización de la invención descritos en el presente documento) permite la conexión y desconexión repetidas del dispositivo médico al/del soporte, incluso mientras el soporte permanece adherido al usuario. Además, de acuerdo con algunos modos de realización, el soporte puede ser simplemente una estructura sustancialmente plana que tiene una porción/lado que incluye adhesivo para adherir el soporte a la piel del usuario (y, por tanto, retener/mantener el dispositivo médico en su posición), y que tiene una porción/lado que mira hacia/se ubica contigua al dispositivo médico. De acuerdo con otros modos de realización, el soporte también puede ser un alojamiento (por ejemplo, una estructura de tipo "caja" que tiene al menos una abertura para recibir el dispositivo médico). Por ejemplo, el alojamiento puede ser una caja que tiene un lado que es sustancialmente plano (o configurado para el contorno natural de una superficie del cuerpo) y que también incluye un lado que se puede abrir (por ejemplo) para recibir de forma deslizable el dispositivo médico.
- 45    55    Algunos modo de realización de la invención están dirigidos a un soporte de dispositivo de infusión de líquido terapéutico adherible a la piel de un usuario para retener un distribuidor de líquido terapéutico para suministrar un líquido terapéutico a un usuario. En dichos modos de realización, el soporte incluye una estructura que tiene una primera superficie configurada para adherirse a la piel de un usuario y que tiene al menos una porción de una segunda superficie que se corresponde sustancialmente con al menos a una porción de un dispositivo de infusión de líquido terapéutico, al menos un área de conexión para la conexión con un área de conexión correspondiente del dispositivo de infusión, en la que la conexión entre las dos áreas de conexión posibilita que el soporte y el dispositivo de infusión se fijen de forma extraíble entre sí, una abertura para recibir una salida de distribución de líquido del dispositivo de infusión y para recibir una cánula a través de la que se administra el líquido terapéutico al usuario, y un adhesivo proporcionado en al menos una porción de la primera superficie del soporte para adherir el soporte al usuario.
- 50    60    65

- Algunos modos de realización de la invención están dirigidos a un sistema de infusión de líquido terapéutico para suministrar un líquido terapéutico a un cuerpo humano. El sistema incluye un primer conjunto que tiene un soporte configurado para la adhesión a una región cutánea del cuerpo humano, una cánula y una membrana autosellante, en el que una porción distal de la cánula se configura para la colocación subcutánea dentro del cuerpo humano y en el que la membrana autosellante separa una porción proximal de la cánula de un entorno exterior. El sistema también incluye un segundo conjunto configurado para el acoplamiento extraíble al primer conjunto, donde el segundo conjunto incluye una bomba, un depósito para contener un líquido terapéutico y una luz de conexión configurada para penetrar en la membrana autosellante para colocar el segundo conjunto en comunicación fluida con el primer conjunto.
- Algunos modos de realización de la invención están dirigidos a un procedimiento para suministrar un líquido terapéutico a un cuerpo humano, donde el procedimiento incluye fijar un primer conjunto a una región cutánea del cuerpo humano, penetrar en la región cutánea para colocar el primer conjunto en comunicación fluida con el cuerpo humano, acoplar de forma extraíble un segundo conjunto que comprende el líquido terapéutico al primer conjunto para colocar el segundo conjunto en comunicación fluida con el primer conjunto, desacoplar el segundo conjunto del primer conjunto y de forma sustancialmente simultánea con el desacoplamiento, sellar el primer conjunto para evitar la comunicación fluida entre el cuerpo humano y el entorno exterior.
- Algunos modos de realización de la invención están dirigidos a un aparato para suministrar un líquido terapéutico a un cuerpo humano, incluyendo el aparato medios para fijar un primer conjunto a una región cutánea del cuerpo humano, medios para penetrar en la región cutánea para colocar el primer conjunto en comunicación fluida con el cuerpo humano, medios para acoplar de forma extraíble un segundo conjunto que comprende el dispositivo de infusión de líquido terapéutico al primer conjunto para colocar el segundo conjunto en comunicación fluida con el primer conjunto, medios para desacoplar el segundo conjunto del primer conjunto; y medios para sellar el primer conjunto, de forma sustancialmente simultánea con el desacoplamiento, para evitar la comunicación fluida entre el cuerpo humano y el entorno exterior.
- Algunos modos de realización de la invención están dirigidos a un dispositivo de inserción para automatizar al menos parcialmente la colocación de un conjunto de aguja en una región cutánea del cuerpo humano, incluyendo el dispositivo de inserción un alojamiento que comprende un medio de activación/activador/botón de activación, y un émbolo cargado con resorte (por ejemplo, medio de proyección/impulso" acoplado al activador de activación por medio de un accionador (medio de accionamiento, por ejemplo, miembros estructurales/elementos para conectar el activador al émbolo); El émbolo se configura para el acoplamiento a un conjunto de aguja antes de que un usuario presione el activador/botón de activación y para el desacoplamiento de al menos una porción del conjunto de aguja posteriormente a la colocación.
- En algunos modos de realización de la presente invención, la unidad de parche también puede estar provista de medios apropiados, por ejemplo, botones/interruptores, que posibilitan la emisión de instrucciones de flujo.
- En algunos modos de realización, se proporciona un dispositivo para infusión médica mantenida con una inyección de tasa controlada de un líquido en un cuerpo.
- En algunos modos de realización, se proporciona un dispositivo para infusión médica que contiene un parche distribuidor que es fino, no tiene tubos externos y se puede conectar a cualquier parte del cuerpo. El dispositivo puede incluir, por ejemplo, un depósito, un tubo de suministro y un puerto de salida que posibilita la comunicación fluida directa con una unidad de aguja adherible a la piel.
- En algunos modos de realización, la unidad adherible a la piel comprende una cánula subcutánea y una cavidad que permite la comunicación fluida entre la unidad de parche y el compartimento subcutáneo en el cuerpo del paciente.
- En algunos modos de realización, una parte reutilizable de un dispositivo de suministro contiene componentes electrónicos, un mecanismo de impulso y bombeo y/u otros componentes relativamente costosos (por ejemplo, un sensor para la detección de oclusión en el tubo de suministro, y la parte desecharable contiene el depósito, el tubo de suministro y un puerto de salida). Las pilas pueden residir en la parte desecharable y/o en la parte reutilizable.
- En algunos modos de realización, se proporciona un dispositivo que incluye una unidad de parche distribuidor que se puede desconectar y reconectar.
- En algunos modos de realización, se proporciona un dispositivo de infusión que incluye 3 unidades: una unidad de control remoto, una unidad de parche y una unidad de aguja. La unidad de parche se puede conectar a/desconectar de la unidad de aguja y la unidad de aguja es adherible a la piel. La programación de infusión se puede llevar a cabo por una unidad de control remoto o por botones/interruptores de control en el parche.
- En algunos modos de realización, se proporciona un dispositivo de infusión que incluye una unidad de parche

que se puede conectar a y desconectar de una unidad de aguja. La unidad de aguja comprende un soporte compatible con la piel que se asocia con una cánula y una cavidad.

En algunos modos de realización, se proporciona un dispositivo de infusión que incluye una unidad de parche que se puede conectar a y desconectar de un soporte compatible con la piel. Una unidad de aguja que contiene una cánula y una cavidad se puede insertar a través del soporte en la piel.

En algunos modos de realización, se proporciona un dispositivo de infusión que incluye una unidad de parche que se compone de al menos una parte. Otra unidad (unidad de aguja) se compone de un soporte, una cavidad y una cánula. El soporte tiene una capa adhesiva en su lado inferior que permite la retención en la piel, y medios de acoplamiento en su lado superior que permiten la conexión de la unidad de parche al soporte. La cavidad se conecta en su lado inferior a la cánula y tiene una membrana de goma (por ejemplo, goma de silicona, goma de clorobutilo, etc.) en su lado superior. El puerto de salida de la unidad de parche está provisto de una aguja corta para la comunicación fluida entre la unidad de parche y la cavidad. Esta aguja, que también se denomina "luz de conexión", permite múltiples perforaciones de la membrana de goma.

En algunos modos de realización que no pertenecen a la invención reivindicada, se proporciona un procedimiento que permite la infusión de un líquido en el cuerpo del paciente a través de una cánula transdérmica blanda flexible. La cánula se puede insertar en el cuerpo del paciente de forma manual o bien por un elemento de inserción cargado con resorte específico.

En algunos modos de realización que no pertenecen a la invención reivindicada, se proporciona un procedimiento que permite adherir un soporte a la piel de un paciente por un adhesivo, proporcionando, por tanto, la fijación de la cánula y una base para anclar la unidad de parche.

En algunos modos de realización que no pertenecen a la invención reivindicada, se proporciona un procedimiento que incluye conectar la unidad de parche a y desconectar la unidad de parche de la unidad de aguja, conectar el puerto de salida de la unidad de parche a la cavidad, conectar el alojamiento de parche al soporte y perforar la membrana de goma por la luz de conexión.

En general, algunos modos de realización de la presente invención y algunos modos de realización que no pertenecen a la invención reivindicada proporcionan un dispositivo y procedimiento seguros, sencillos, fiables y fáciles de usar para conectar y desconectar una unidad de parche al paciente mientras se mantiene la esterilidad y se evita el daño mecánico al paciente.

### **Breve descripción de los dibujos**

Serán evidentes diversos objetivos y ventajas de la presente invención a partir de la siguiente descripción no limitante de modos de realización ilustrativos de la presente invención y de modos de realización ilustrativos que no pertenecen a la invención reivindicada.

Las FIG. 1a-c son vistas en perspectiva que ilustran el uso de un dispositivo de suministro de líquido de tipo parche que incorpora los rasgos característicos novedosos de los modos de realización de la invención.

Las FIG. 2a-e son descripciones esquemáticas de la conexión y desconexión de la unidad de parche a la unidad de aguja.

Las FIG. 3a-b son descripciones esquemáticas de una unidad de parche de una sola parte (a) y una unidad de parche de dos partes (b).

Las FIG. 4a-b son descripciones esquemáticas detalladas de una unidad de parche de una sola parte (a) y una de dos partes (b) que emplean un mecanismo de bombeo peristáltico.

Las FIG. 5a-c son descripciones esquemáticas de la adherencia del soporte a la piel y la colocación subcutánea de la cánula.

Las FIG. 6a-c son una vista en sección transversal transversal (a), vista superior (b) y vista en perspectiva (c) de la unidad de aguja que incluye soporte, cánula y cavidad (miembro de penetración no incluido).

Las FIG. 7a-d son vistas en sección transversal transversales de un procedimiento de montaje de una unidad de aguja, incluyendo adherencia de soporte y colocación de cánula, donde la unidad de aguja es una sola parte integral.

Las FIG. 8a-f son vistas en sección transversal esquemáticas de un elemento de inserción usado para la colocación de la cánula y el soporte, donde la unidad de aguja está oculta dentro del elemento de inserción.

Las FIG. 9a-b son vistas en perspectiva (a) y superior (b) del soporte. En esta configuración, el soporte se desliza sobre las patas del elemento de inserción.

5 Las FIG. 10a-g son vistas en perspectiva que ilustran un elemento de inserción usado para la colocación de la cánula y el soporte: el soporte se desliza sobre las patas del elemento de inserción.

10 Las FIG. 11a-f son vistas en sección transversal transversales de un procedimiento de montaje de una unidad de aguja, incluyendo adherencia de soporte y colocación de cánula, donde la unidad de aguja comprende una parte de soporte y una parte de cartucho de penetración.

10 Las FIG. 12a-d son vistas en sección transversal de un modo de realización de un elemento de inserción configurado como un ratón de ordenador. El elemento de inserción se usa para la colocación de la cánula y el soporte. La unidad de aguja comprende una parte de soporte y una parte de cartucho de penetración.

15 Las FIG. 13a-g son vistas esquemáticas en sección transversal de un procedimiento de montaje de una unidad de aguja incluyendo adherencia de soporte y colocación de cánula, donde la unidad de aguja comprende una parte de soporte y una parte de cartucho de penetración.

20 Las FIG. 14a-f son vistas esquemáticas en sección transversal de un elemento de inserción usado para la colocación de la cánula y el soporte, donde la unidad de aguja comprende una parte de soporte y una parte de cartucho de penetración.

La FIG. 15 es una vista en sección transversal esquemática de una unidad de parche de una sola parte.

25 La FIG. 16 es una vista en sección transversal esquemática de una unidad de parche de dos partes.

Las FIG. 17a-f son vistas en sección transversal transversales que representan la conexión de la unidad de parche a y la desconexión de la unidad de parche de la unidad de aguja.

30 Las FIG. 18a-k son vistas de un modo de realización de una unidad de parche que comprende una parte reutilizable y una desecharable. Las figuras representan el ajuste y cebado, así como la adherencia del soporte, la conexión y desconexión de la unidad de parche.

35 Las FIG. 19a-d son vistas de un modo de realización de la unidad de parche y la unidad de aguja que emplean enganches posterior y anterior para la conexión y desconexión.

Las FIG. 20a-e son vistas de un modo de realización alternativo de la unidad de parche y la unidad de aguja que representan una conexión y desconexión deslizante.

40 Las FIG. 21a-c son vistas en sección transversal transversales de un modo de realización alternativo de la unidad de parche y la unidad de aguja que representan una conexión y desconexión por medio de enganches flexibles.

45 Las FIG. 22a-c son vistas en sección transversal transversales de un modo de realización alternativo de la unidad de parche y la unidad de aguja que representan una conexión y desconexión por medio de fuerzas magnéticas.

Las FIG. 23a-e son vistas en sección transversal transversales y vistas en perspectiva de un modo de realización alternativo de la conexión/desconexión de parche-soporte por medio de un mecanismo de tipo trampa.

## 50 Descripción detallada de los dibujos

Como se muestra en los dibujos con propósitos ilustrativos, los modos de realización de la presente invención se refieren a un dispositivo de infusión de líquido portátil. En algunos modos de realización, el dispositivo puede incluir 3 unidades: una unidad de control remoto, una unidad de parche distribuidor y una unidad de aguja que es adherible a la piel en cualquier localización deseada. En otros modos de realización, el dispositivo se compone de dos unidades: una unidad de aguja y una unidad de parche, sin una unidad de control remoto.

60 La unidad de parche puede comprender un depósito, un mecanismo de impulso tal como un motor de pasos o de CC eléctrico, un accionador de aleación con memoria de forma o similares y/o un mecanismo de bombeo tal como una bomba peristáltica, una jeringuilla o similares. La unidad de parche también puede comprender un medio de fuente de alimentación y componentes electrónicos.

65 La unidad de parche también se puede componer de una parte o dos partes, a saber, una parte reutilizable y una parte desecharable y se puede conectar a y desconectar de la unidad de aguja. En algunos modos de realización, la unidad de aguja comprende un miembro de penetración con la cánula, la cavidad y el soporte conectados al

mismo.

Un modo de realización de un procedimiento para acoplar la unidad de parche al cuerpo del paciente comprende las siguientes etapas principales:

- 5      1. Inserción de la unidad de aguja: el paciente pincha la piel con el miembro de penetración para permitir la colocación de la cánula en el compartimento subcutáneo. El soporte conectado de forma rígida a la cánula se adhiere a la piel. Después de la inserción, se retira el miembro de penetración, la cánula permanece en el cuerpo y el soporte permanece adherido a la piel. La inserción de la unidad de aguja se puede realizar/llevar a cabo de forma manual o automática con un elemento de inserción.
- 10     2. Acoplamiento de la unidad de parche: el paciente conecta el alojamiento de la unidad de parche al soporte de modo que el puerto de salida de la unidad de parche esté conectado a la cavidad de la unidad de aguja.
- 15     15. Las figuras 1A-1C muestran la conexión de la unidad de parche (10) a y la desconexión de la unidad de parche (10) de la unidad de aguja (20). La figura 1A muestra la unidad de aguja (20) acoplándose al cuerpo. En la fig. 1A también se observan el soporte (300) y la cavidad (310). Después de acoplar la unidad de aguja (20) al cuerpo, el usuario puede conectar la unidad de parche (10) a la unidad de aguja (20) conectando el alojamiento de unidad de parche al soporte y el puerto de salida (no mostrado) de la unidad de parche a la cavidad (310). La figura 1B muestra la unidad de parche (10) y la unidad de aguja (20) conectándose y acoplándose al cuerpo del paciente. La unidad de parche (10) y la unidad de aguja (20) después de la conexión entre sí constituyen un dispositivo de suministro de líquido. La figura 1C muestra la desconexión de la unidad de parche (10) de la unidad de aguja (20). El proceso de conexión y desconexión se puede repetir muchas veces de acuerdo con el criterio del paciente o según sea necesario de otro modo.
- 20     25. Las figuras 2A-2E muestran esquemáticamente dos unidades del dispositivo de suministro de líquido, la unidad de parche (10) y la unidad de aguja (20). La figura 2A muestra las dos unidades, la unidad de parche (10) y la unidad de aguja (20). La figura 2B muestra la unidad de aguja (20) adherida a la piel (5). La figura 2C muestra la conexión de las dos unidades. La figura 2D muestra las dos unidades conectadas puestas en modo de funcionamiento, y la figura 2E muestra la desconexión de las unidades. Las dos unidades se pueden conectar y desconectar repetidamente.
- 30     35. Las figuras 3A-3B muestran la unidad de parche (10) con más detalle. El parche tiene en su superficie inferior un puerto de salida (210). La unidad de parche (10) se puede componer de una sola parte (fig. 3A) o de dos partes (fig. 3B). La unidad de parche de dos partes (10) se compone de una parte reutilizable (100) y una parte desechable (200) con un puerto de salida (210). El puerto de salida (210) permite el goteo de líquido durante el cebado y la comunicación fluida con la unidad de aguja (20) durante el funcionamiento.
- 40     40. Las figuras 4A-4B muestran un modo de realización de la unidad de parche (10) que emplea una bomba peristáltica como mecanismo de bombeo para distribuir el líquido al cuerpo de un paciente. La figura 4A muestra una unidad de parche de una sola parte (10). El líquido se suministra desde un depósito (220) proporcionado en la unidad de parche (10) a través de un tubo de suministro (230) al puerto de salida (210). La bomba peristáltica comprende una rueda dentada rotatoria (110) provista de rodillos y un estator (290). La rotación de la rueda y la presión de los rodillos contra el estator (290) desplaza de forma periódicamente positiva el líquido dentro del tubo de suministro (230) por medio de un movimiento peristáltico. Un ejemplo de bomba de desplazamiento positivo adecuada se divulga en la solicitud de propiedad común USSN 11/397.115. Se proporciona un mecanismo de impulso (120) (por ejemplo, un motor de pasos, un motor de CC, un accionador SMA o similares), que rota la rueda rotatoria y se controla por componentes electrónicos que residen en la unidad de parche (10). Entre dichos componentes electrónicos pueden estar un controlador, procesador y/o transceptor. Los componentes electrónicos se designan esquemáticamente con un número común (130). También se proporciona un medio de suministro de energía (240) apropiado, que puede incluir una o más pilas. Se puede llevar a cabo la programación de la infusión por un controlador remoto (no mostrado) que tiene un enlace de comunicación bidireccional con el transceptor proporcionado en la unidad de parche (10). De forma alternativa o adicionalmente, se puede llevar a cabo la programación de la infusión por botones/interruptores manuales (105) proporcionados en la unidad de parche (10).
- 45     55. La figura 4B muestra una unidad de parche de dos partes (10) compuesta por una parte reutilizable (100) y una parte desechable (200). La parte reutilizable (100) puede comprender una bomba de desplazamiento positivo provista de rueda rotatoria (110), mecanismo de impulso (120) y/o componentes electrónicos (130). La parte desechable (200) puede incluir un depósito (220), tubo de suministro (230), medio de suministro de energía (240), puerto de salida (210) y/o estator (290). La distribución de líquido es posible después de conectar la parte reutilizable (100) a la parte desechable (200). Esta disposición se describe en el documento USSN 11/397.115 incorporado anteriormente.
- 50     60. 65. Las figuras 5A-5C muestran la unidad de aguja (20). La figura 5A muestra la unidad de aguja (20) antes de la inserción. En esta etapa, la unidad de aguja (20) comprende los siguientes componentes: un soporte (300), una

- cápsula (330), un miembro de penetración (320) y una cavidad (310). La fig. 5B muestra la unidad de aguja (20) después de que se haya adherido a la piel (5). El soporte (300) se adhiere a la piel (5) por medio de la capa adhesiva, que se proporciona en el lado del soporte (300) que mira hacia la piel (5). La cápsula (330) y el miembro de penetración (320) se muestran después de que se hayan colocado en el compartimento subcutáneo del cuerpo del paciente. La fig. 5C muestra todavía otra etapa, cuando la unidad de aguja (20) permanece adherida a la piel (5) y la cápsula (330) permanece dentro del compartimento subcutáneo mientras se extrae el miembro de penetración (320).
- Las figuras 6A-6C muestran detalles adicionales de la unidad de aguja (20): una vista en sección transversal (6A), una vista superior (6B) y una vista en perspectiva (6C). El soporte (300) se configura como una lámina flexible, plana y fina y se puede realizar, por ejemplo, a partir de una lámina de polímero que tiene un espesor de aproximadamente 0,8 mm. El soporte (300) se puede configurar con cualquier forma deseada adecuada para la conexión a la unidad de parche (10). En el lado inferior del soporte (300) que mira hacia la piel (5) se puede acoplar una cinta adhesiva (es decir, una cinta de tela no tejida de apertura cómoda y suave de 3M™) o este lado inferior se puede recubrir con una capa epoxídica biocompatible que posibilita la adherencia a la piel (5). Una protuberancia (por ejemplo, una protuberancia tubular) se extiende hacia arriba desde el soporte (300) y forma la cavidad (310). La cavidad (310) se puede situar en el centro, la esquina o cualquier otra localización del soporte (300). El extremo superior de la cavidad (310) comprende un puerto de entrada de cavidad (311), y el extremo inferior de la cavidad (310) comprende un puerto de salida (312) a través del que la cápsula (330) se acopla al soporte (300). El puerto de entrada (311) se sella con una membrana (313) que se puede fabricar de cualquier material autosellable (es decir, goma de silicona). La membrana (313) se puede perforar muchas veces por una luz de conexión (250) proporcionada en la unidad de parche (10), como se describirá con más detalle a continuación con referencia a la figura 17. La membrana (313) mantiene la cavidad (310) sellada después de la retirada del miembro de penetración (320), como se muestra en la figura 7.
- Las figuras 7A-7D muestran cómo la unidad de aguja (20) se acopla al cuerpo de un paciente. El procedimiento de acoplamiento incluye la inserción de la cápsula (330) y posterior adherencia del soporte (300) a la piel (5). La fig. 7A muestra la unidad de aguja (20) antes del acoplamiento. En esta etapa, la unidad de aguja (20) incluye la cápsula (330), soporte (300), cavidad (310) y miembro de penetración (320). El miembro de penetración (320) incluye una cuchilla de penetración (321) que tiene una punta afilada (322) y una porción de agarre (323). El miembro de penetración (320) perfora la membrana autosellable (313) y desplaza la cápsula (330) hacia la piel (5), mientras la punta afilada (322) perfora la piel (5) y la cápsula (330) penetra en el compartimento subcutáneo debajo de la superficie de la piel. La fig. 7B muestra la unidad de aguja (20) antes de la inserción, es decir, justo antes de que el miembro de penetración perfora la piel y la cápsula penetre en el compartimento subcutáneo. La fig. 7C muestra la unidad de aguja (20) después de la inserción. El soporte (300) se adhiere a la piel (5) y la cápsula (330) y el miembro de penetración (320) se insertan por vía subcutánea. La fig. 7D muestra la unidad de aguja (20) adherida a la piel (5) y el miembro de penetración (320) extraído de la unidad de aguja (20). La cavidad permanece sellada por la membrana (313) después de la retirada del miembro de penetración (320).
- En otro modo de realización, la unidad de aguja se puede acoplar a la piel de forma automática por medio de un elemento de inserción. Las figuras 8A-F muestran una inserción automática de la unidad de aguja (20) usando un elemento de inserción (30). En algunos modos de realización, el elemento de inserción (30) tiene un cuerpo con forma de copa. Como se muestra en la figura 8A, el elemento de inserción (30) comprende una porción de cuerpo con forma de copa (31), un mecanismo de accionamiento (32), por ejemplo, un accionador, un activador/botón de activación (33) y un elemento de émbolo de apriete por resorte (34). La unidad de aguja (20) está completamente oculta dentro de la porción de cuerpo del elemento de inserción (31). La figura 8B muestra cómo se localiza el elemento de inserción (30) en la piel (5) antes de la inserción. Al activar el activador/botón de activación (32), la unidad de aguja (20) se dispara hacia la piel (5). La figura 8C muestra la unidad de aguja (20) disparándose y acoplándose a la piel tras activar el activador/botón de activación (33). La figura 8D muestra la retirada del elemento de inserción (30), mientras se deja la unidad de aguja (20) en su sitio. Las figuras 8E-F muestran un modo de realización alternativo, en el que el miembro de penetración (320) se está retirando de forma automática de la unidad de aguja (20). En este modo de realización, el dispositivo de inserción está provisto de un resorte de retracción (35), que retrae el miembro de penetración (320).
- La figura 8e muestra la colocación de la unidad de aguja (20) después de apretar el botón/activador (33). El resorte de retracción (35) se extiende. La figura 8f muestra la retirada del miembro de penetración (320) por el resorte retraído (35), dejando la unidad de aguja (20) en su sitio.
- Las figuras 9A-9B muestran otro modo de realización del elemento de inserción. Las figuras 9A-9B muestran el soporte (300) provisto de la porción de cavidad (310) que sobresale del mismo y sellado por una membrana (313). En este modo de realización, el soporte (300) está provisto de hendiduras separadas arqueadas (305) formadas en la cara superior del soporte y que rodean la porción de cavidad (310).
- La figura 10A muestra la unidad de aguja (20) que comprende el soporte (300) con el miembro de penetración (320) insertado dentro de la porción de cavidad (310). Ahora, la unidad de aguja (20) está lista para cargarse en el elemento de inserción. En la figura 10B se muestra cómo se carga la unidad de aguja (20) en el elemento de inserción.

inserción (40). Se observa que el elemento de inserción está provisto de patas (45) que están previstas para introducirse en las hendiduras (305). La figura 10B muestra el elemento de inserción con la unidad de aguja (20) cargada en el mismo, listo para disparar hacia la piel (5). Al activar el activador/botón de activación (43), la unidad de aguja (20) se puede disparar hacia la piel (5). La figura 10C muestra la unidad de aguja (20) disparándose y acoplándose a la piel (5) tras activar el activador/botón de activación (43). La figura 10D muestra la retirada automática del elemento de inserción (40) incluyendo el miembro de penetración (320), mientras se deja la unidad de aguja (20) en su sitio. Puesto que el soporte (300) se configura como una lámina flexible, plana y fina que tiene un espesor de aproximadamente 0,8 mm, puede ser difícil evitar que el soporte (300) se arrugue y garantizar una extensión horizontal uniforme de la superficie de soporte, lo que es fundamental para una adherencia fiable del soporte (300). La figura 10E muestra un modo de realización de la unidad de aguja (20) provista de unas pocas tiras (47) que evitan que la superficie de soporte se arrugue (es decir, medio de prevención de arrugas) durante el disparo de la unidad de aguja (20). Las tiras (47) se conectan por su extremo a la porción de agarre (323) del miembro de penetración (320).

Las tiras (47) se adhieren ligeramente al soporte (300) por pegamento y se extienden por la superficie superior del soporte (300). Es preferible que las tiras (47) se localicen entre las hendiduras arqueadas contiguas (305). La anchura, el espesor y la rigidez de las tiras (47) se seleccionan para garantizar que el soporte (300) permanezca en posición horizontal durante el disparo y no se arrugue. La figura 10F muestra la unidad de aguja (20) provista de tiras (47) y cargándose dentro del elemento de inserción (40). Se observa que las patas (45) pasan a través de las hendiduras (305). Las tiras (47) garantizan la extensión del soporte (300) sin que se arrugue. La figura 10G muestra la siguiente etapa en la que se retira el elemento de inserción (40). Las tiras (47) se desconectan del soporte (300) y permanecen acopladas a la porción de agarre (323) cuando el elemento de inserción se extrae del soporte (300).

Las figs. 11A-11F muestran otro modo de realización de la unidad de aguja. En esta configuración, la unidad de aguja comprende dos partes como sigue:

1. La parte de soporte provista de la base de soporte;
2. Comprendiendo la parte de cartucho de penetración:
  - a. Porción de cavidad (sellada por una membrana autosellable)
  - b. Cánula
  - c. Miembro de penetración (la cuchilla y el agarre)

La fig. 11A muestra las dos partes de la unidad de aguja (20) antes de la inserción: la parte de cartucho de penetración (22) y la parte de soporte (21). La parte de soporte (21) comprende la base de soporte (300) y los enganches de conexión (306), que están situados alrededor de una abertura realizada en la base de soporte (300). La parte de cartucho de penetración (22) comprende una porción de cavidad (310), rebajos laterales (316) realizados en la porción de cavidad, membrana (313), cánula (330) y miembro de penetración (320). La cantidad de rebajos y su localización debería permitir el encaje de los enganches en los rebajos cuando la parte de cartucho de penetración (22) se aproxima a la parte de soporte (21). Por medio de esta disposición, se proporciona una fijación fiable de la parte de cartucho de penetración en la parte de soporte. La fig. 11B muestra una vista superior de la parte de soporte (21) que incluye la base de soporte (300) y tres enganches de conexión (306), que están situados simétricamente alrededor de la abertura (307). La fig. 11C muestra la parte de soporte (21) acoplada a la piel del paciente (5). El acoplamiento se puede lograr pegando con adhesivos o por otros medios conocidos en la técnica. Se apreciará que se debe poner una capa adhesiva en ese lado de la base de soporte, que mira hacia la piel. La figura 11D muestra cómo la parte de cartucho de penetración (21) se acerca a la parte de soporte (21) y los enganches (306) están a punto de engancharse de forma encajable en los rebajos (316). Tras engancharse, la punta afilada (322) del miembro de penetración pincha la piel (5) y la cánula (330) penetra en el cuerpo.

La figura 11E muestra la parte de cartucho de penetración (22) conectada a la parte de soporte (21). La figura 11F muestra la extracción del miembro de penetración (320) de la parte de cartucho de penetración (22). La parte de soporte (21) permanece adherida a la piel (5) y la cánula (330) permanece en el cuerpo. La membrana autosellable (313) de la porción de cavidad (310) permite la conexión/desconexión repetida de la luz de conexión de la unidad de parche (10) y evita fugas y penetración de contaminantes, como se muestra en la figura 17.

Las figuras 12A-12D muestran un modo de realización de un elemento de inserción (50) para su uso con la unidad de aguja de dos partes (20). El elemento de inserción facilita la adhesión de la parte de soporte (21) a la piel (5) y permite la conexión automática de la parte de cartucho de penetración (22) con la parte de soporte de base (21). En este modo de realización, la parte de base de soporte (21) se acopla primero a la piel y seguidamente la parte de cartucho (22) se dispara por el elemento de inserción (50) hacia la parte de base de soporte (21) para conectar la parte de base de soporte (21) a la parte de cartucho de penetración (22). La fig.

12A muestra el elemento de inserción (50) y la unidad de aguja de dos partes (20) que comprende la parte de soporte (21) y la parte de cartucho de penetración (22). La figura muestra la situación antes de la inserción. El elemento de inserción (50) está provisto de un mecanismo de accionamiento (52) que emplea un elemento émbolo-resorte (54) y un activador/botón de accionamiento (53). El elemento de inserción se carga con la parte de cartucho de penetración (22). La parte de cartucho de penetración (22) comprende la porción de cavidad (310), la cánula (330) y el miembro de penetración (320).

5 La parte de soporte (21) comprende la base de soporte (300), con un lado superior que se pega relativamente (o se fija de otro modo) al lado inferior del elemento de inserción. La figura 12B muestra la parte de soporte (21) acoplada a la piel del paciente (5). El acoplamiento se puede realizar por adhesivos o por otros medios conocidos en la técnica. Se garantiza la adherencia presionando el elemento de inserción (50) hacia la piel. La figura 12C muestra el elemento de inserción (50) después de que se presiona el activador/botón de accionamiento (53) y de que se haya disparado la parte de cartucho de penetración. Tras disparar, la parte de cartucho de penetración (22) se conecta a la parte de soporte (21) por medio del enganche encajable entre los enganches (306) y las depresiones (316) realizadas en la porción de cavidad (310) de la parte de cartucho de penetración (22). La figura 12D muestra todavía otra etapa, cuando el elemento de inserción (50) junto con el miembro de penetración (320) se extraen de forma automática de la piel (5). La parte de soporte (21) permanece adherida a la piel (5) y la cánula (330) permanece insertada dentro del cuerpo.

10 20 Las figs. 13A-13G muestran otro modo de realización de una unidad de aguja (20) que está prevista para un modo de inserción manual. En esta configuración, la unidad de aguja (20) también comprende dos partes como sigue:

- 25 1. La parte de soporte compuesta por:
  - a. Base de soporte
  - b. Porción de cavidad; y
  - c. Membrana autosellable
- 30 2. La parte de cartucho de penetración compuesta por:
  - a. Cánula; y
  - b. Miembro de penetración (la cuchilla y el agarre).

35 40 La fig. 13A muestra las dos partes antes de la inserción. La parte de soporte (21) comprende la base de soporte (300) y la porción de cavidad (310). La parte de cartucho de penetración (22) comprende la cánula (330), el miembro de penetración (320) y la membrana (313). La figura 13B muestra la parte de soporte (21) después de que se haya acoplado a la piel del paciente (5). El acoplamiento se puede realizar por adhesivos o por otros medios conocidos en la técnica. La figura 13C muestra la inserción manual del cartucho de penetración (22) a través de la porción de cavidad (310). La membrana (313) se perfora por la cuchilla (321). La figura 13D muestra la punta afilada de la cuchilla (322) y la cánula (330) dentro del tejido subcutáneo.

45 50 55 La figura 13E muestra la extracción del miembro de penetración (320). La parte de soporte (21) permanece adherida a la piel y la cánula (330) permanece en el cuerpo. La membrana autosellable (313) de la porción de cavidad (310) evita la fuga del líquido terapéutico así como la contaminación. La fig. 13F muestra otro modo de realización de la parte de cartucho de penetración (22). En este modo de realización, la membrana (313) se acopla a la cánula (330) y se introduce en el lado superior de la porción de cavidad (310) durante la inserción del cartucho de penetración (22) a través de la porción de cavidad (310). La fig. 13G muestra otro modo de realización de la parte de soporte (20). En este modo de realización, la porción de cavidad (310) está en una posición inclinada que permite la inserción de la parte de cartucho de penetración (22) en un ángulo con respecto a la piel.

60 65 66 Las figuras 14A-14F muestran otro modo de realización de un elemento de inserción para su uso con una unidad de aguja de dos partes. El elemento de inserción (60) se usa para la inserción de la parte de cartucho (22) en la parte de base de soporte (21). En este modo de realización, la parte de soporte (21) se acopla primero de forma manual a la piel (5) y seguidamente la parte de cartucho de penetración (22) se inserta de forma automática por el elemento de inserción (60). La fig. 14A muestra el alojamiento de elemento de inserción (60) y la parte de cartucho de penetración (22) antes de la inserción. La figura 14B muestra la parte de soporte (21). El alojamiento de elemento de inserción (60) aloja el mecanismo de accionamiento (62), el elemento de émbolo cargado con resorte (64) y la parte de cartucho de penetración (22). La parte de cartucho de penetración (22) comprende la cánula (330) y el miembro de penetración (320). La parte de soporte (21) comprende el soporte (300) y la porción de cavidad (310). La figura 14C muestra la parte de soporte (21) acoplada a la piel del paciente (5). El acoplamiento se puede realizar por adhesivos o por otros medios conocidos en la técnica. La figura 14D muestra

el alojamiento de elemento de inserción (60) puesto en la porción de cavidad (330) de la parte de soporte (21). La fig. 14E muestra el cartucho de penetración (22) después de penetrar en la piel (5) de modo que la cánula (330) ha penetrado dentro del tejido subcutáneo. La figura 14F muestra la extracción del miembro de penetración (320). La parte de soporte (21) permanece adherida a la piel (5) y la cánula (330) permanece en el cuerpo.

5 La figura 15 muestra todavía otro modo de realización de la unidad de parche (10) que se compone de una sola parte. La unidad de parche (10) contiene el alojamiento (11), que está provisto de un puerto de salida (210), a través del que sobresale una luz de conexión corta (250) que tiene un extremo delantero afilado. El extremo posterior opuesto de la luz está en comunicación fluida con el tubo de suministro (230) y el depósito (220).  
10 Cuando la unidad de parche (10) se acopla a la unidad de aguja (20), el extremo afilado de la luz (250) se introduce en la cánula (330) para proporcionar comunicación fluida entre la cánula (330) y el depósito (220). La luz de conexión (250) se fija rigidamente dentro del puerto de salida (210). Se conecta por su extremo posterior al tubo (230) a través de un conector (251). El alojamiento (11) está provisto de muescas laterales (12). Cuando la unidad de parche (10) se acopla a la unidad de aguja (20), el extremo delantero afilado de la luz de conexión (250) perfora la membrana (313) de la unidad de aguja (20) y se introduce en la cánula (330). Por medio de esta disposición, se proporciona comunicación fluida entre el depósito (220) y la cánula (330). Las muescas laterales (12) permiten la conexión de la unidad de parche (10) a la unidad de aguja (20).

15

20 La figura 16 muestra otro modo de realización de la unidad de parche (10) compuesta por dos partes. Una parte reutilizable (100) contiene componentes que se pueden usar múltiples veces mientras que la parte desechable (200) contiene componentes desechables que incluyen el depósito (220) y el puerto de salida (210). Los componentes desechables se usan hasta el vaciado del depósito (220). El elemento de conexión (por ejemplo, luz de conexión) (250) emerge del puerto de salida (210) en la parte desechable (200). Las muescas laterales (12) se proporcionan en los lados exteriores de ambas partes. Antes de conectar la unidad de parche (10) con la unidad de aguja (20), las partes desechables (200) y reutilizables (100) se acoplan entre sí y constituyen la unidad de parche individual (10), como se observa en la fig. 16.

25 Las figuras 17A-17F muestran un ejemplo de conexión y desconexión de la unidad de parche (10) y la unidad de aguja (20). La fig. 17A muestra las dos unidades antes de la conexión. La unidad de aguja (20) se acopla a la piel del usuario (5) y la cánula (330) penetra dentro del tejido subcutáneo. La unidad de parche (10) en este ejemplo se compone de dos partes y contiene las muescas laterales (12), el puerto de salida (210) y la luz de conexión (250). La unidad de aguja (20) contiene el soporte (300), la cánula (330), los enganches de anclaje (302), la porción de cavidad (310) y la membrana de cavidad (313). Cuando la unidad de parche (10) se pone en contacto con la unidad de aguja (20), se guía por los enganches de anclaje (302), manteniendo una alineación precisa entre las dos unidades y anclando las dos unidades. La figura 17B muestra la unidad de parche (10) después de que se haya conectado a la unidad de aguja adherida a la piel (20) y fijado debido al enganche encajable de los enganches de anclaje (302) proporcionados en la periferia exterior de la unidad de aguja (20) con las muescas laterales (12) proporcionadas en la unidad de parche (10).

30 40 El extremo afilado de la luz de conexión (250) perfora la membrana (313), permitiendo, por tanto, el suministro de líquido a la porción de cavidad (310) y, a continuación, a la cánula (330). La figura 17C muestra la unidad de parche (10) desconectándose al tirar hacia atrás de los enganches elásticamente deformables (302). La figura 17D muestra la unidad de parche (10) desconectada de la unidad de aguja (20) que permanece adherida a la piel (5) y la cánula (330) que permanece en el cuerpo. La membrana autosellable (313) evita fugas de líquidos corporales y también evita la contaminación. Cuando se desconecta la unidad de parche (10), el soporte (300) se podría proteger para evitar la contaminación y la abrasión de los elementos que sobresalen por una cubierta protectora (280), como se muestra en las figuras 17E-17F.

45

50 55 La cubierta protectora (280) se puede configurar como una cubierta polimérica rígida de forma convexa que oculta el soporte (300) dentro. Por tanto, el soporte (300), cuando está cubierto, no está expuesto al entorno. La cubierta protectora (280) se debe extraer antes de la reconexión de la unidad de parche (10).

60 65 Las figuras 18A-18K muestran otro modo de realización de un dispositivo de suministro de líquido que incluye una unidad de parche y una unidad de aguja. En este modo de realización, la unidad de parche (10) comprende dos partes: la parte reutilizable (100) y la parte desechable (200). La parte desechable está provista del puerto de salida (210) que no se localiza en el centro de la parte desechable (200) sino cerca de su lado lateral. La figura 18A muestra las dos partes. La parte desechable (200) tiene una configuración con forma de U y la parte reutilizable (100) tiene una configuración cuadrada que coincide con el rebajo en la parte desechable con forma de U (200). La parte reutilizable (100) está equipada con un mecanismo de impulso (110), con un mecanismo de bombeo (120), por ejemplo, una bomba peristáltica y con componentes electrónicos adecuados (130). La parte desechable (200) está equipada con un depósito (220), con un medio de fuente de alimentación (240), con un tubo de suministro (230) y con una luz de conexión (250). El tubo (230) se conecta por un extremo al depósito (220) y por su extremo opuesto a la luz de conexión (250). La luz de conexión (250) reside dentro del puerto de salida (210).

65 Con referencia a las figuras 18B y 18C, se muestra cómo se llena el depósito (220) y se lleva a cabo el cebado.

En estas figuras se muestra que el llenado y el cebado se llevan a cabo por una jeringuilla conectable al depósito (220). La conexión de la jeringuilla al depósito también se puede llevar a cabo por medio de un adaptador específico, con ejemplos que se describen con más detalle en la solicitud de propiedad común USSN 60/838.660. El adaptador permite la conexión de la jeringuilla de llenado al depósito (220). La figura 18D muestra

5 la unidad de parche (10) ensamblada después de que se conectan la parte reutilizable (100) y la parte desecharable (200). Tras la conexión, se purga el aire fuera del depósito (220), fuera del tubo (230) y fuera de la luz de conexión (250). La figura 18E muestra la parte reutilizable (100) y la parte desecharable (200) antes de que se conecten. La figura 18F muestra otra vista de la unidad de parche (10) después de conectar las dos partes. La figura 18G muestra la unidad de aguja (20) antes de su adherencia a la piel. La unidad de aguja (20) comprende el soporte (300), la porción de cavidad (310) y la cánula (330). La figura 18H muestra la unidad de aguja (20) después de que se haya adherido a la piel (5). La figura 18I muestra la conexión de la unidad de parche (10) a la unidad de aguja (20); la figura 18J muestra ambas unidades conectándose (modo de funcionamiento) y la figura 18K muestra las unidades desconectándose.

10 15 Las figuras 19A-19D muestran otro modo de realización de un dispositivo de suministro de líquido y un procedimiento para conectar una unidad de parche (10) y una unidad de aguja (20). La unidad de parche (10) comprende una parte reutilizable (100) y una parte desecharable (200). La unidad de aguja (20) comprende un soporte (300) que tiene una pared periférica elevada (301), porción de cavidad (310) y capa adhesiva en la superficie inferior del soporte. La figura 19A muestra la primera etapa de conectar la unidad de parche (10) a la unidad de aguja (20) moviendo la unidad de parche (10) hacia la unidad de aguja (20) a lo largo de la flecha (1000), de modo que una protuberancia (12) en el soporte (300) se engancha con un correspondiente rebajo (302) proporcionado en el extremo posterior (2000) del soporte (300) (o viceversa).

20 25 La figura 19B muestra la siguiente etapa de conexión de las dos unidades girando el extremo anterior (3000) de la unidad de parche (10) hacia la unidad de aguja (20) a lo largo de la flecha (1100). La conexión se lleva a cabo por enganche encajable de un enganche (304) en el soporte (300) con una correspondiente muesca (14) en el parche (10). La figura 19C muestra el dispositivo en un modo de funcionamiento después de que se hayan conectado las unidades de parche (10) y la de aguja (20). En esta configuración, el paciente puede usar con facilidad el dispositivo puesto que la conexión y desconexión de la unidad de parche (10) y la unidad de aguja (20) no afectan al uso del dispositivo. El paciente puede administrar una dosis de bolo de insulina presionando de forma simultánea los dos botones/interruptores (15) proporcionados en las paredes laterales de la parte reutilizable (100). La figura 19D muestra la desconexión de las unidades por la liberación de un enganche (304), tirando a lo largo de la flecha (1300). La unidad de parche (10) ahora se puede retirar girándola a lo largo de la flecha (1200).

30 35 La figura 20A-20D muestran otro modo de realización de un dispositivo de suministro de líquido y un procedimiento para la conexión de la unidad de parche (10) y la unidad de aguja (20). La unidad de parche (10) comprende una parte reutilizable (100) y una parte desecharable (200). Se proporciona un puerto de salida (210) en la parte desecharable (200). La unidad de aguja (20) comprende un soporte (300) que tiene una pared lateral elevada (301), una porción de cavidad (310) y una capa adhesiva en la superficie inferior del soporte. La figura 20A muestra la unidad de parche (10) y la unidad de aguja (20) conectándose por un movimiento deslizante de la unidad de parche (10) hacia el soporte (300) a lo largo de la flecha (1400).

40 45 La figura 20B muestra el modo de funcionamiento del dispositivo después de que la unidad de parche (10) se haya conectado a la unidad de aguja (20). El paciente puede controlar la dosis de bolo de insulina usando el controlador remoto o presionando de forma simultánea los dos botones/interruptores (15).

50 55 La figura 20C muestra la conexión del puerto de salida (210) con la porción de cavidad (310) introduciendo desde la misma la luz de conexión (250) en la porción de cavidad (310). La conexión por deslizamiento requiere una luz de conexión dirigida horizontalmente (250) en la unidad de parche (10) y un puerto de entrada lateral (311) en la porción de cavidad (310). La membrana autosellable (313) se proporciona para la inserción del miembro de penetración. Esta membrana (313) sella la porción de cavidad (310) y está orientada horizontalmente. También se proporciona una membrana autosellable adicional (315) que está dirigida verticalmente. Esta membrana se proporciona para la penetración de la luz de conexión (250).

60 65 La figura 20D muestra la luz de conexión (250) que perfora la membrana de la cavidad (313) permitiendo la comunicación fluida con el depósito. La figura 20E muestra la desconexión de la unidad de parche (10) de la unidad de aguja (20) liberando el enganche (304) a lo largo de la flecha (1500), seguido de la retirada por deslizamiento de la unidad de parche (10) a lo largo de la flecha (1600).

60 65 Las figuras 21A-21C muestran otro modo de realización de un dispositivo de suministro de líquido y un procedimiento para conectar una unidad de parche (10) y una unidad de aguja (20). La unidad de parche (10) comprende una parte reutilizable (100) y una parte desecharable (200). La unidad de parche (10) está provista de enganches elásticamente deformables (16) proporcionados en la periferia de la unidad de parche (10). La unidad de aguja (20) comprende un soporte (300) y una porción de cavidad (310). Las muescas (17) se proporcionan en la periferia del soporte (300). Las muescas (17) se configuran para coincidir con los enganches (16), de modo

que el enganche encajable es posible entre ellos. La pared periférica (2100) de la unidad de parche (10) es elásticamente deformable, de modo que los enganches (16) se pueden presionar fácilmente hacia adentro. La figura 21A muestra que las dos unidades se están uniendo y están a punto de conectarse por medio del enganche encajable de los enganches (16) con las muescas (17). La fig. 21B muestra la unidad de parche (10)

5 fijada en el soporte (300) por medio del encaje de los enganches (16) en las muescas (17). La fig. 21C muestra la desconexión de la unidad de parche (10) apretando la pared de la unidad de parche (10) de modo que los enganches (16) se desplacen elásticamente hacia adentro para permitir su desenganche de las muescas (17).

10 Las figuras 22A-22C muestran otro modo de realización de un dispositivo de suministro de líquido y de un procedimiento para conectar una unidad de parche (10) y una unidad de aguja (20). En este modo de realización, la unidad de parche (10) y la unidad de aguja (20) son conectables por medio de fuerzas magnéticas. La unidad de parche (10) comprende una parte reutilizable (100) y una parte desecharable (200). La unidad de aguja (20) comprende un soporte (300) y una porción de cavidad (310). La fig. 22A muestra la unidad de parche (10) que se acerca a la unidad de aguja para conectarla a la unidad de aguja (20). Se proporcionan tiras magnéticas (18) en

15 varias localizaciones de la superficie inferior de la unidad de parche (10). Se proporcionan tiras magnéticas (28) en las correspondientes localizaciones del lado superior del soporte (300). El soporte (300) se configura con paredes de apoyo (302) que sobresalen hacia arriba y paralelas a la superficie exterior de la porción de cavidad (310). El puerto de salida (210) de la unidad de parche (10) se configura para coincidir con la periferia de la porción de pared (310). Por medio de las paredes de apoyo (302) y la porción de cavidad (310), la unidad de

20 parche (10) se puede situar apropiadamente en el soporte (300). La figura 22B muestra que la conexión entre las dos partes se mantiene por fuerzas de atracción magnética de las tiras magnéticas (18) y (28). La fig. 22C muestra la desconexión del parche (10) de la unidad de aguja (20). Esto se puede ver afectado colocando un medio de separación fino (9) tal como una ficha o pasador dentro de un rebajo específico (19) proporcionado en la unidad de parche (10). En principio, la conexión se puede lograr usando cualquier otro material conector adecuado en lugar de tiras magnéticas, tal como adhesivos Velcro® (por ejemplo, que comprenden ganchos y bucles) o similares.

25 Las figuras 23A-23E muestran otro modo de realización de un dispositivo de suministro de líquido y de un procedimiento para conectar una unidad de parche (10) y una unidad de aguja (20). En este modo de realización,

30 la unidad de parche (10) es fijable en la unidad de aguja (20) por medio de un mecanismo de tipo trampa (del que un ejemplo se describe a continuación) que, de acuerdo con algunos modos de realización, es (por ejemplo) una estructura que utiliza uno o más cierres/rebajos/ranuras para recibir los correspondientes brazos oscilantes (brazos): al menos una porción del brazo oscilante se captura por una correspondiente ranura, "atrapando" de

35 este modo el parche dentro del soporte. En consecuencia, la unidad de parche (10) comprende una parte reutilizable (100) y una parte desecharable (200). La unidad de aguja (20) comprende un soporte (300) y una porción de cavidad (310). Los brazos giratorios (302) terminados en extremos de gancho (303) se proporcionan en la unidad de aguja (20) y las correspondientes ranuras (12) se proporcionan en la unidad de parche (10). La figura 23A muestra la conexión de la unidad de parche (10) y la unidad de aguja (20) por los brazos (302). La figura 23B muestra la unidad de parche (10) fijándose por los brazos (302) que se han girado para que los

40 extremos de gancho (303) se introduzcan dentro de las ranuras (12, 303) para bloquear la unidad de parche en el soporte.

45 La fig. 23C muestra la desconexión del parche (10) girando los brazos (302) hasta que los extremos de gancho (303) salen de las ranuras (12) y liberan la unidad de parche (10). La figura 23D muestra una vista en perspectiva de la unidad de parche (10) liberándose y desconectándose del soporte. La figura 23E muestra una vista en perspectiva de la unidad de parche (10) fijada en el soporte (300).

50 Por tanto, se observa que se proporcionan dispositivos, sistemas y procedimientos para suministrar líquido terapéutico en el cuerpo. Aunque se han divulgado en detalle en el presente documento modos de realización

particulares, esto se ha hecho a modo de ejemplo solo para propósitos de ilustración, y no pretende ser limitante con respecto al alcance de las reivindicaciones adjuntas, que siguen.

## REIVINDICACIONES

1. Un sistema de infusión de líquido terapéutico para suministrar un líquido terapéutico a un cuerpo humano, comprendiendo el sistema:
- 5           un primer conjunto (20) que comprende:
- un soporte (300) configurado para la adhesión a una región cutánea del cuerpo humano, una cánula (330), y
- 10           una membrana autosellable (315), en el que una porción distal de la cánula (330) se configura para la colocación subcutánea dentro del cuerpo humano y en el que la membrana autosellable (315) separa una porción proximal de la cánula (330) del entorno externo;
- 15           un segundo conjunto (10) configurado para el acoplamiento extraíble al primer conjunto (20), comprendiendo el segundo conjunto (10):
- una bomba (120),
- 20           un depósito (220) para contener un líquido terapéutico, y
- una luz de conexión (250) configurada para penetrar en la membrana autosellable (315) para llevar el segundo conjunto (10) en comunicación fluida con el primer conjunto (20);
- 25           estando el sistema **caracterizado por** que comprende además una cubierta extraíble (280) para el primer conjunto (20) para cubrir al menos una porción del soporte (300) que tiene la membrana autosellable (313), en el que la cubierta (280) sella sustancialmente la al menos una porción del soporte (300) del entorno externo mientras el segundo conjunto (10) no está conectado al soporte.
- 30           2. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además uno de:
- al menos un imán (18, 28) para acoplar de forma extraíble el segundo conjunto (10) al primer conjunto (20);
- 35           un mecanismo de tipo trampa (302, 303) para acoplar de forma extraíble el segundo conjunto (10) al primer conjunto (20); ganchos y bucles para acoplar de forma extraíble el segundo conjunto (10) al primer conjunto (20); y
- un adhesivo para acoplar de forma extraíble el segundo conjunto (10) al primer conjunto (20).
- 40           3. El sistema de la reivindicación 1, en el que la cánula (330) y la membrana autosellable (315) se alojan al menos en parte dentro de una cavidad (310).
- 45           4. El sistema de la reivindicación 3, en el que el soporte (300) es integral con al menos una de la cánula (330) y la cavidad (310).
- 50           5. El sistema de la reivindicación 3, en el que el soporte (300) y la cavidad (310) se configuran para el acoplamiento coincidente por al menos un enganche (306).
- 55           6. El sistema de la reivindicación 1, en el que el primer conjunto (20) comprende además un miembro de penetración (320) configurado para la colocación a través de la cánula (330) durante la adhesión del primer conjunto (20) a la región cutánea y la colocación subcutánea de la cánula, y para la extracción de la cánula (330) posterior a la colocación subcutánea y adhesión.
- 60           7. El sistema de la reivindicación 1, en el que el primer conjunto (20) se configura para el acoplamiento a un dispositivo de inserción (30) para su uso en el acoplamiento del primer conjunto (20) al cuerpo humano.
- 65           8. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además un área de conexión (302) en el primer conjunto (20) para la conexión extraíble a una correspondiente área de conexión (12) en el segundo conjunto (10), para acoplar de forma extraíble el segundo conjunto (10) al primer conjunto (20).
- 65           9. El sistema de la reivindicación 1, en el que tras la conexión de los primer y segundo conjuntos (20, 10), la luz de conexión (250) del segundo conjunto (10) perfora la membrana autosellable (315) del primer conjunto (20).
- 65           10. El sistema de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la perforación de la membrana autosellable (315) por la luz de conexión (250) se produce horizontalmente, o en ángulo.

11. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además medios de prevención de arrugas (47) del soporte (300) durante la inserción de un conjunto de penetración (310, 320) a través de una abertura (307).
- 5 12. El sistema de la reivindicación 1, en el que la cubierta protectora (280) se configura como una cubierta polimérica rígida de forma convexa que oculta el soporte (300) dentro.

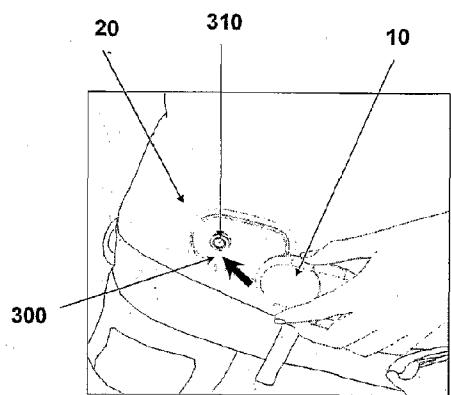


Fig. 1A

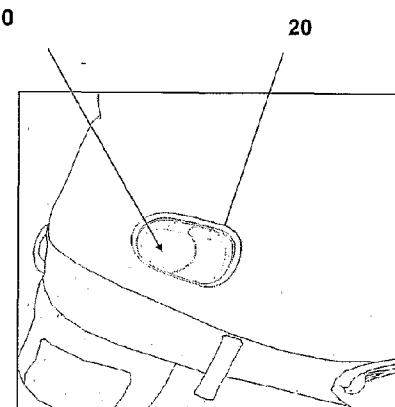


Fig. 1B

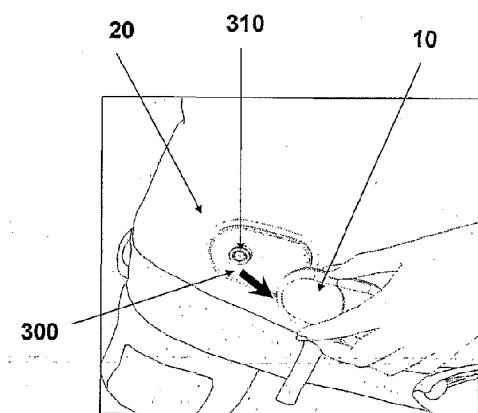


Fig. 1C

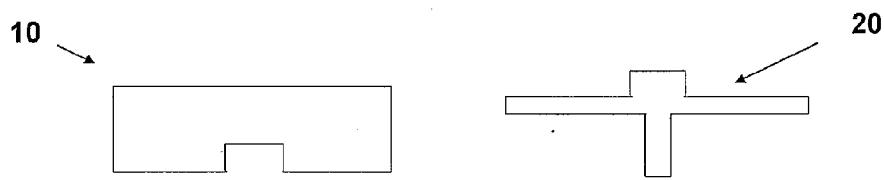


Fig. 2A

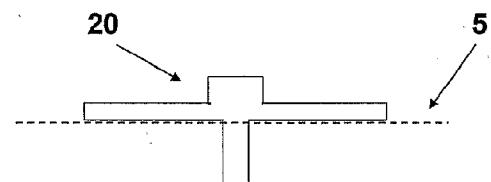


Fig. 2B

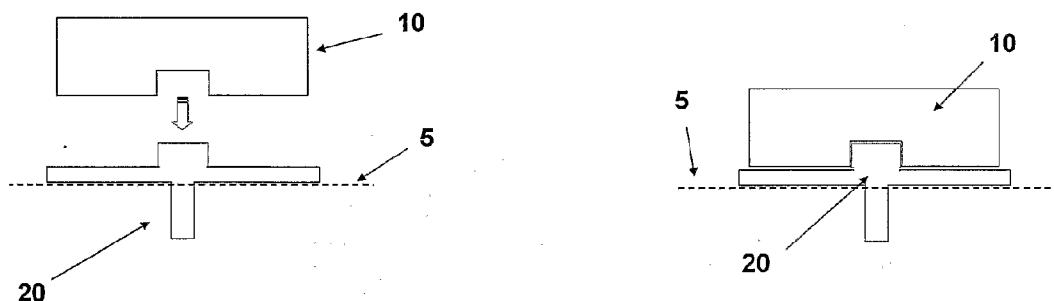


Fig. 2C

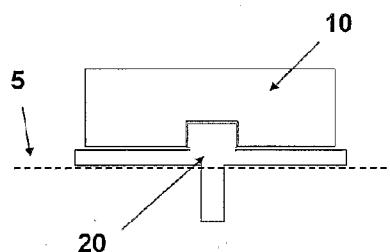


Fig. 2D

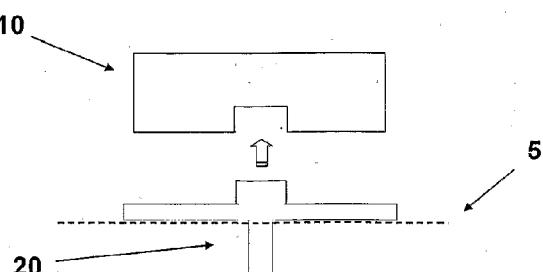


Fig. 2E

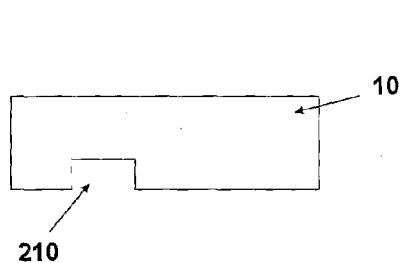


Fig. 3A

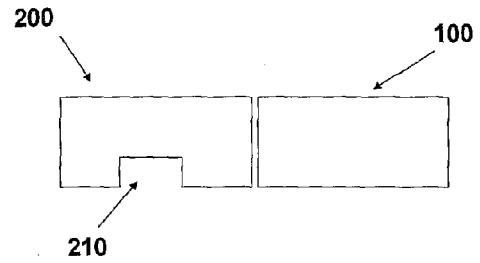


Fig. 3B

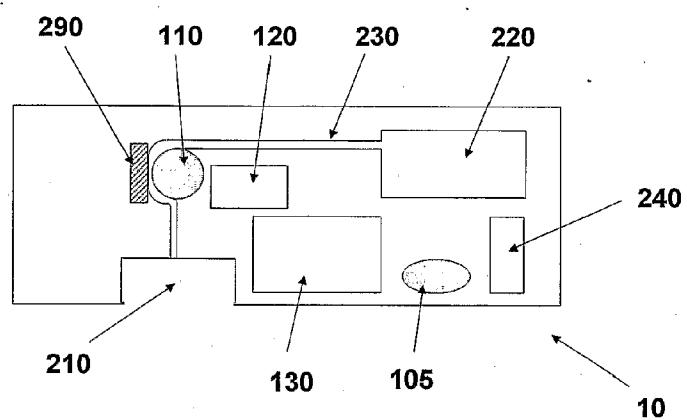


Fig. 4A

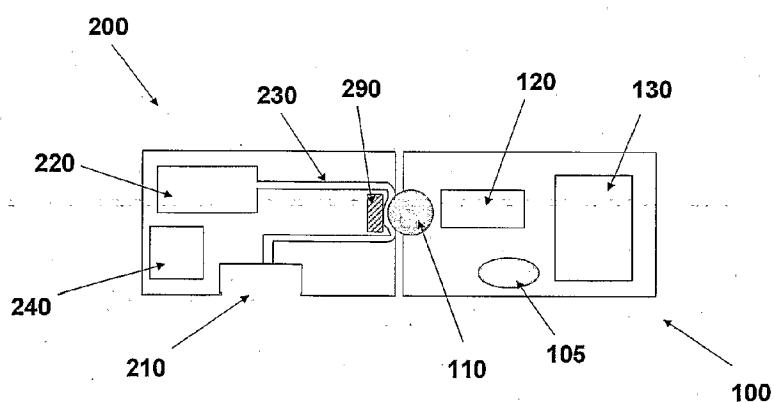


Fig. 4B

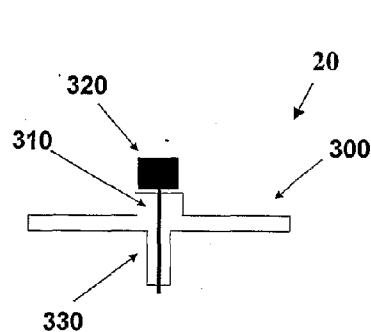


Fig. 5A

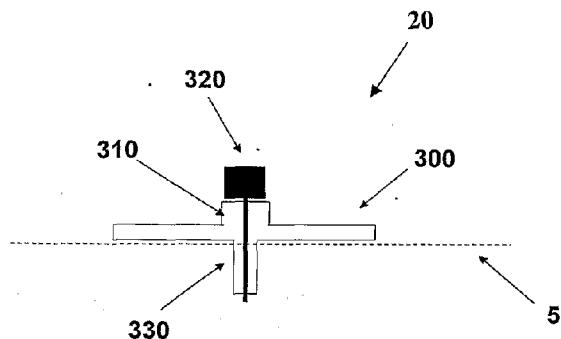


Fig. 5B

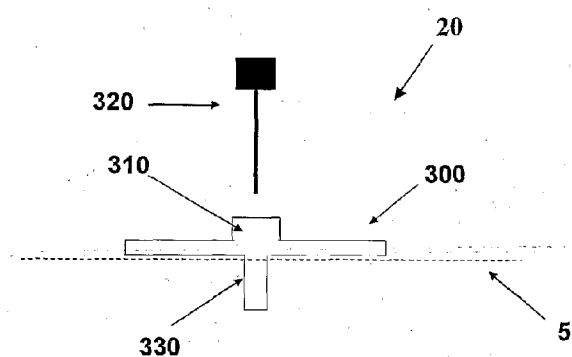


Fig. 5C

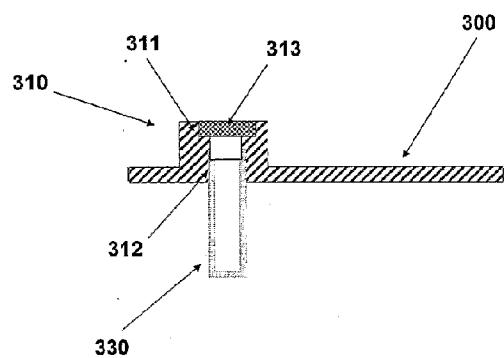


Fig. 6A

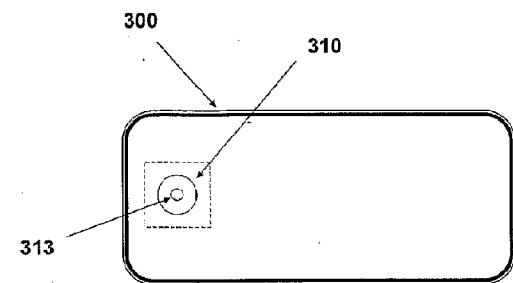


Fig. 6B

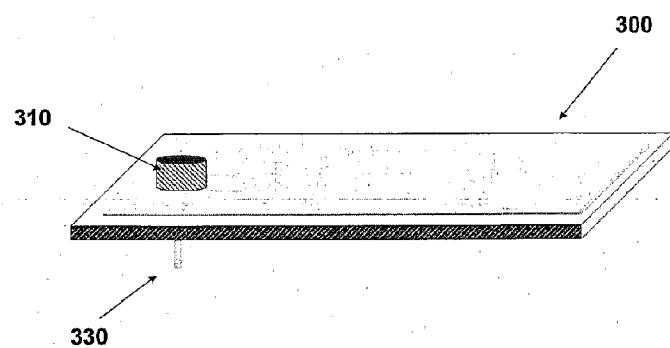


Fig. 6C

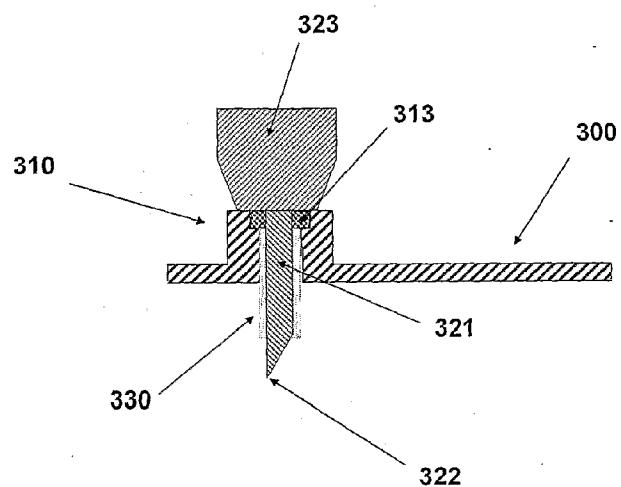


Fig. 7A

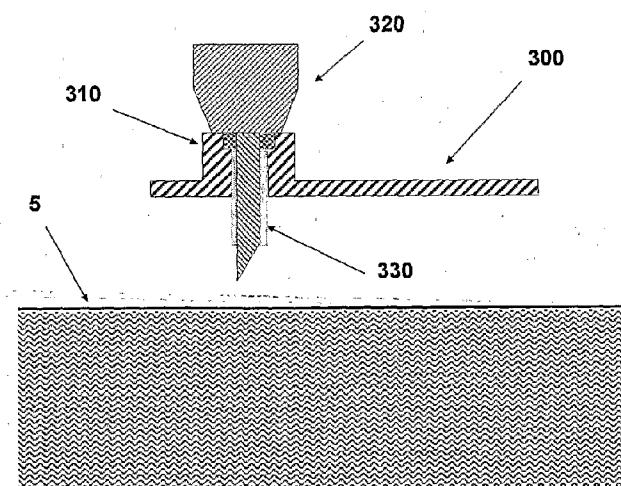


Fig. 7B

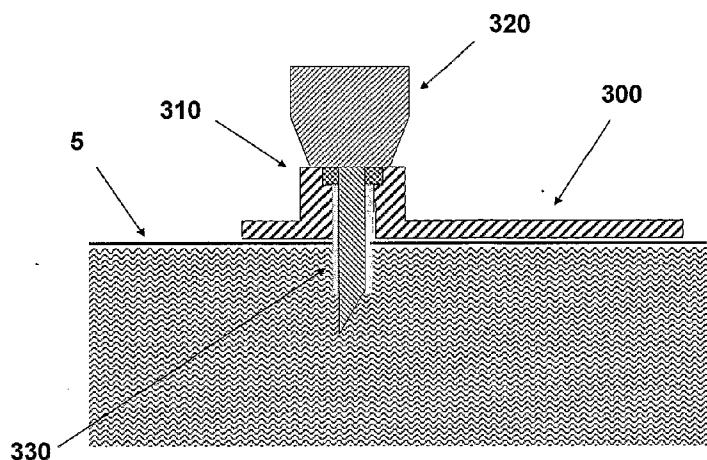


Fig. 7C

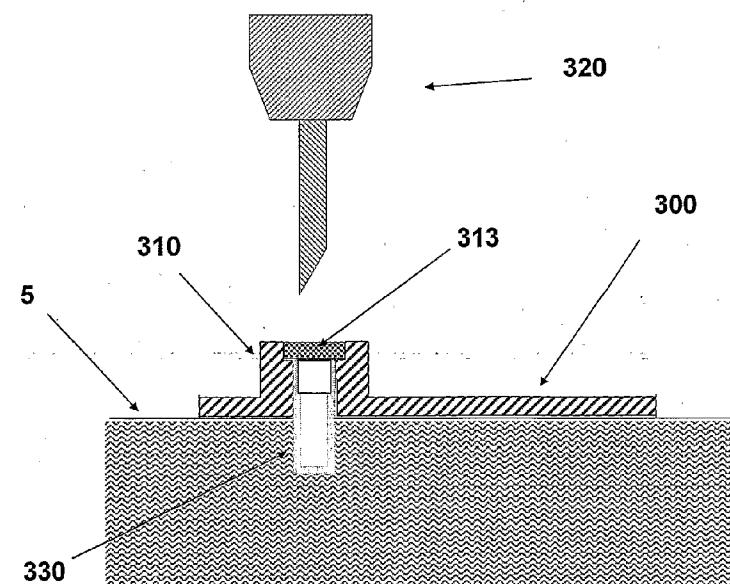


Fig. 7D

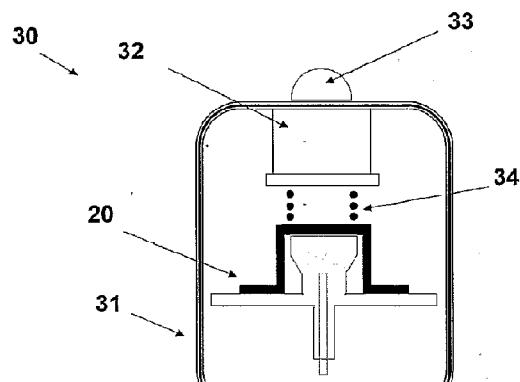


Fig. 8A

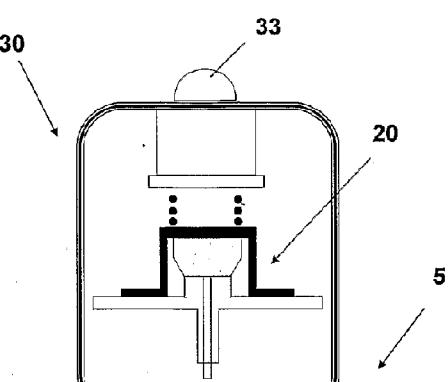


Fig. 8B

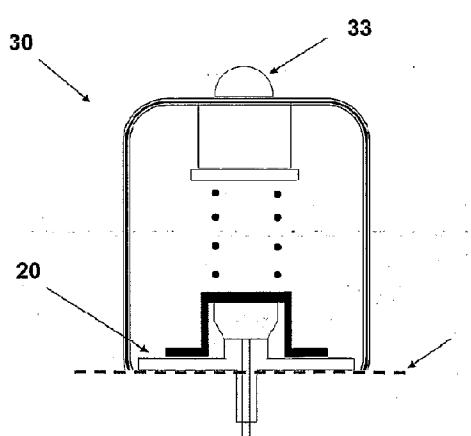


Fig. 8C

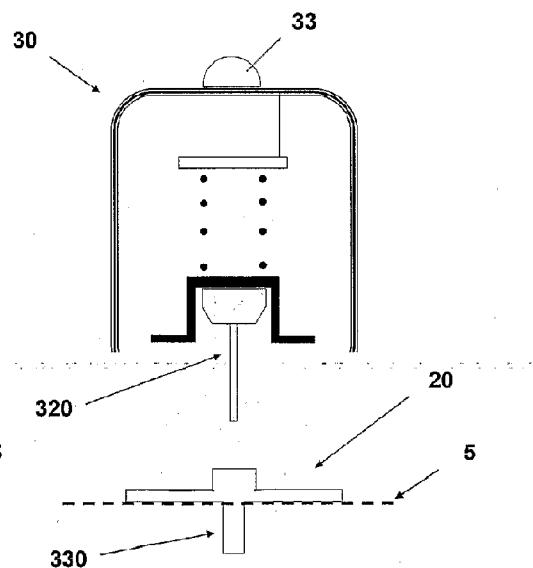


Fig. 8D

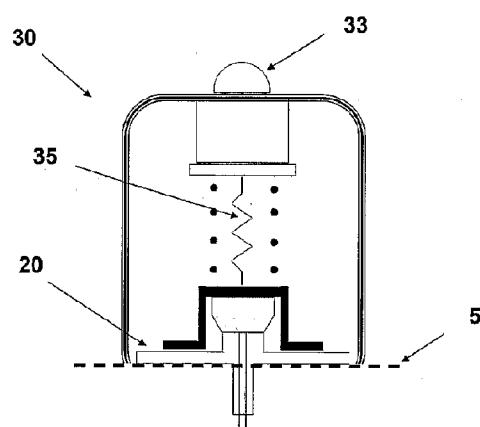


Fig. 8E

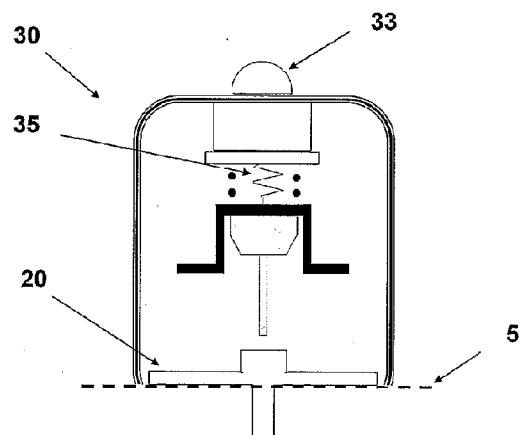
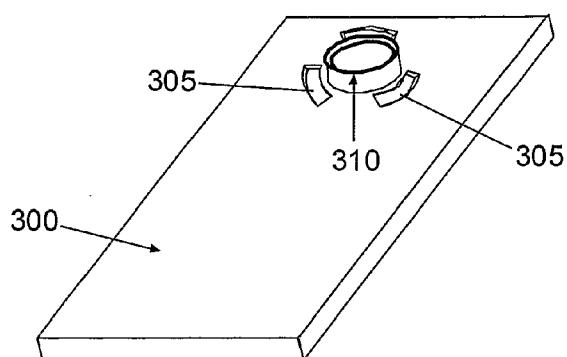
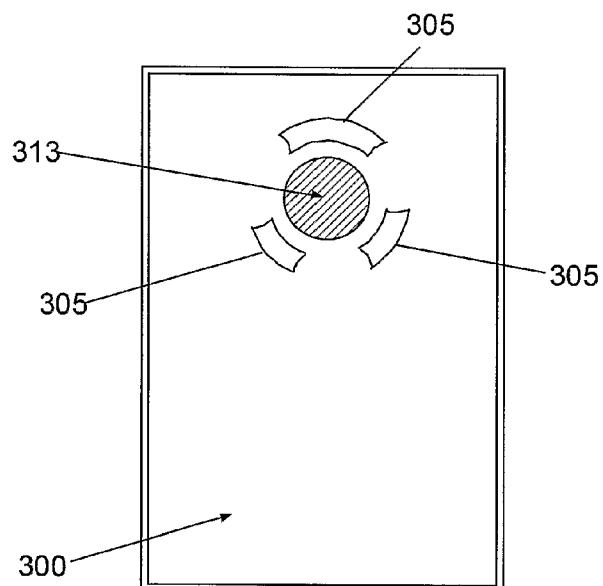


Fig. 8F



**Fig. 9A**



**Fig. 9B**

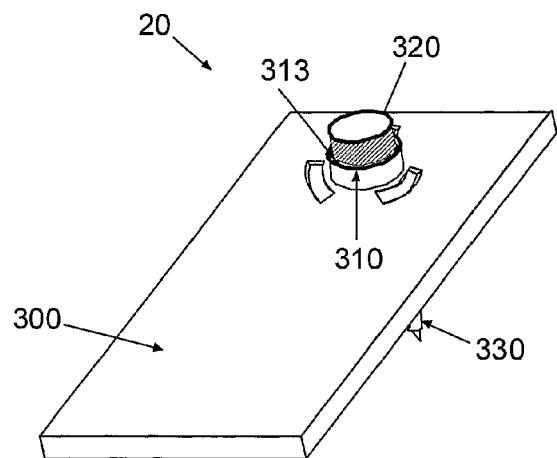


Fig. 10A

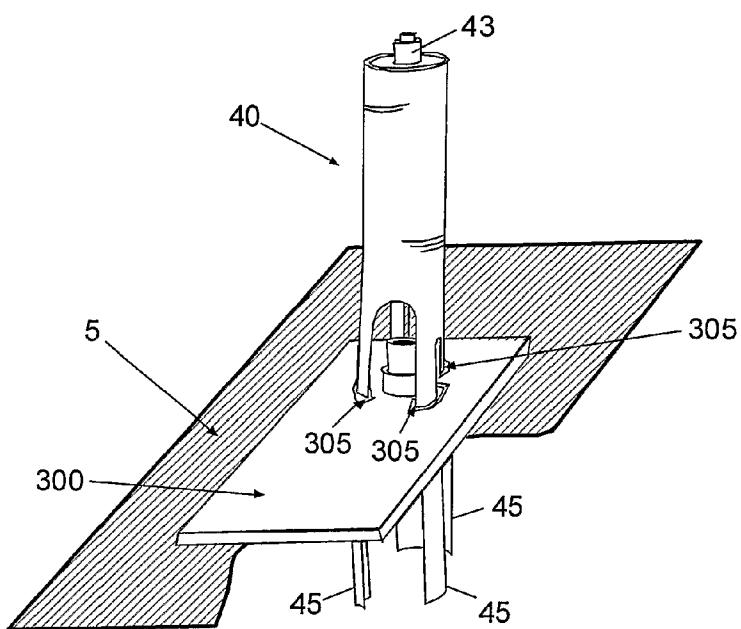
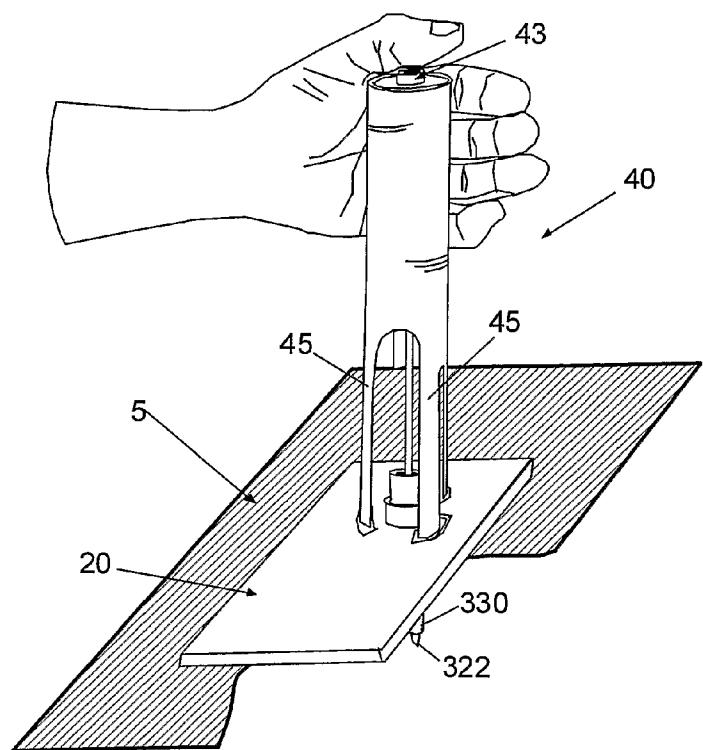
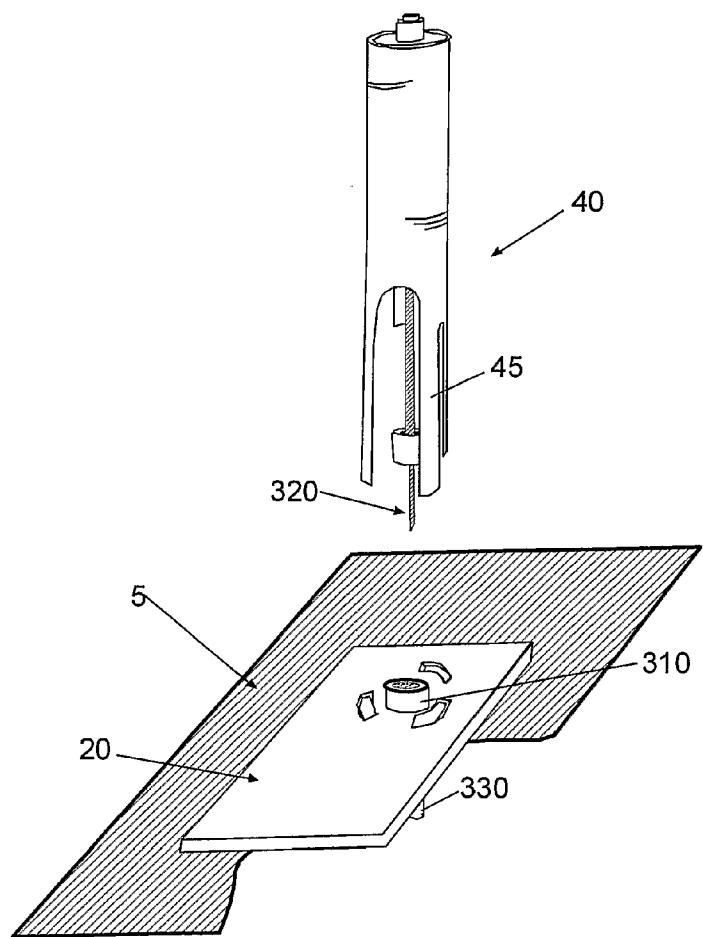


Fig. 10B



**Fig. 10C**



**Fig. 10D**

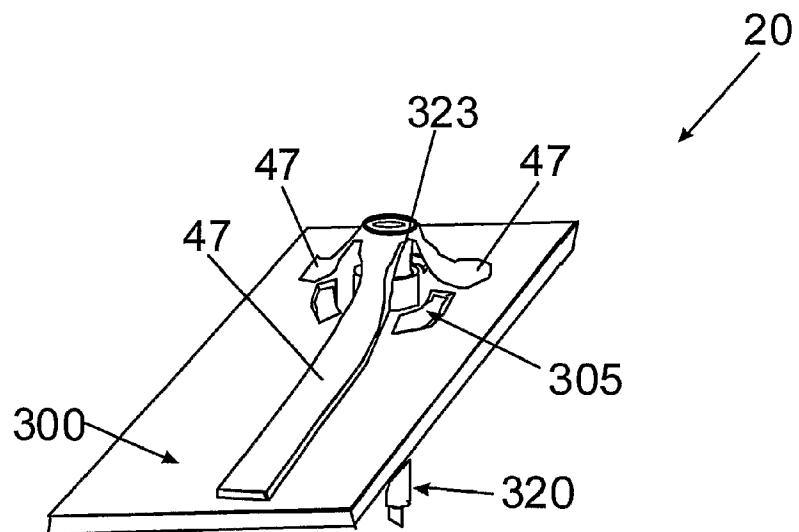


Fig. 10E

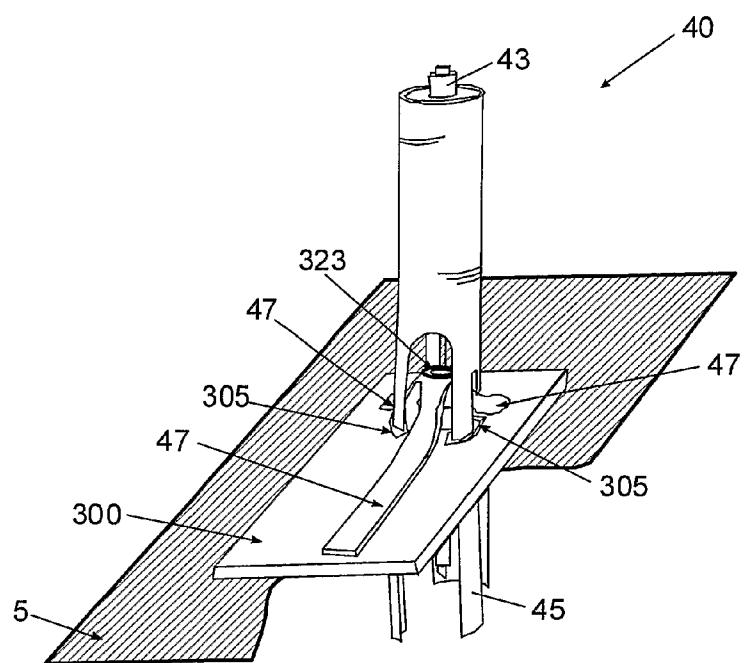


Fig. 10F

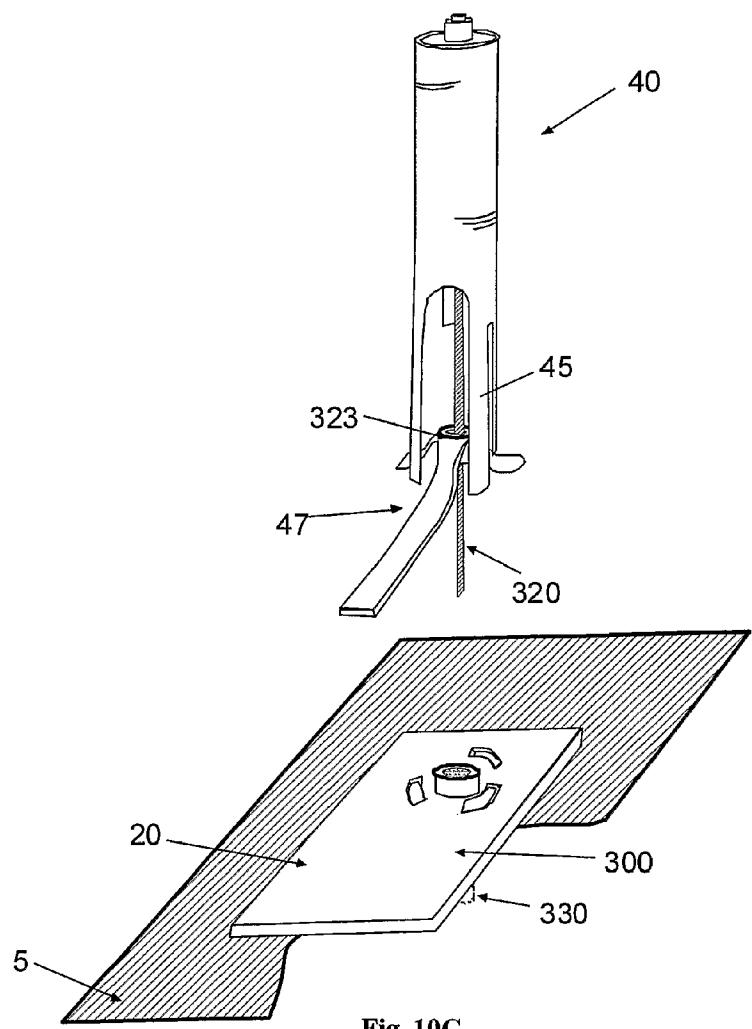


Fig. 10G

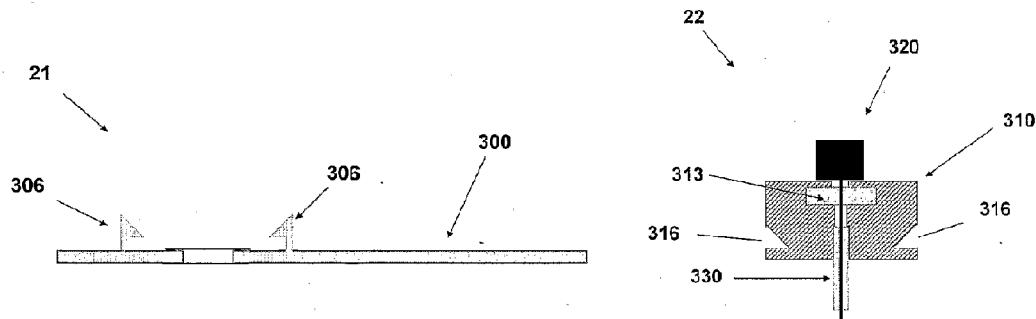


Fig. 11A

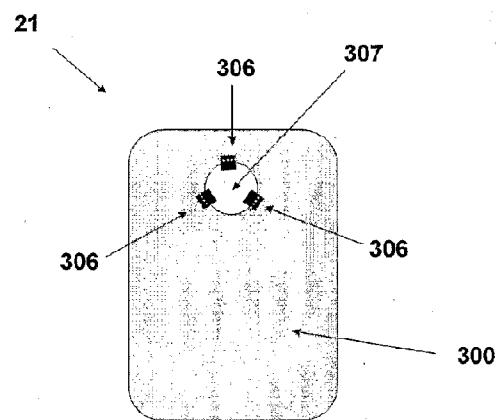


Fig. 11B



Fig. 11C

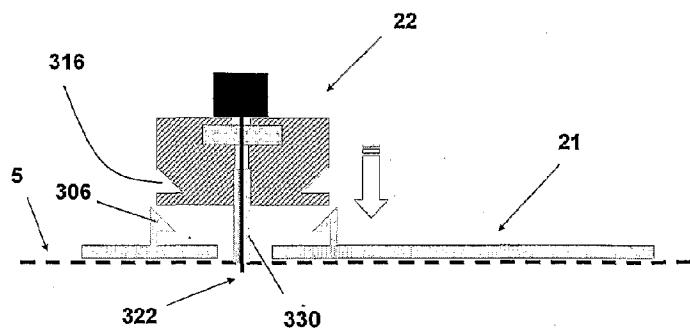


Fig. 11D

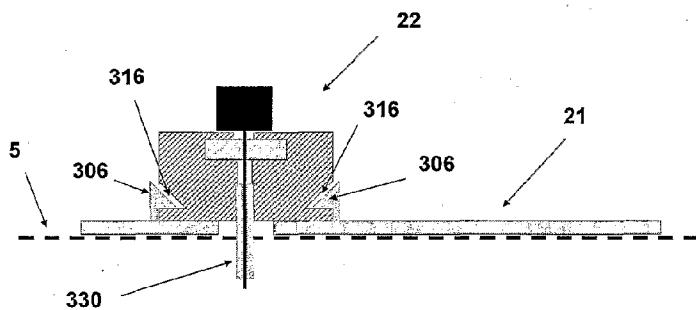


Fig. 11E

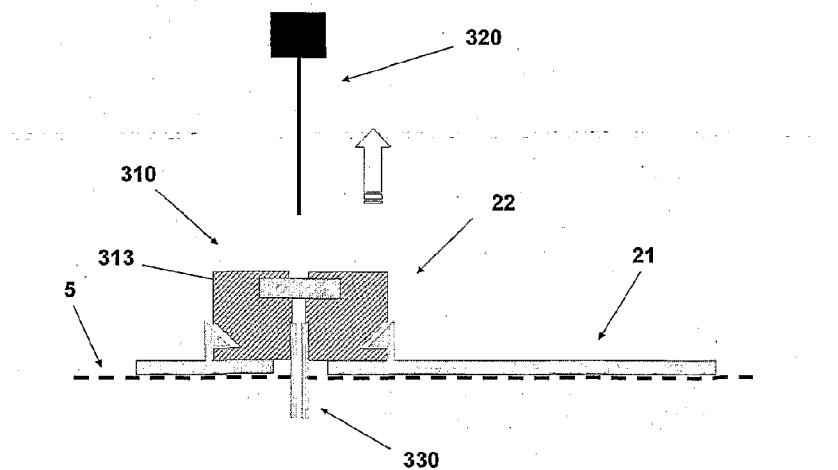


Fig. 11F

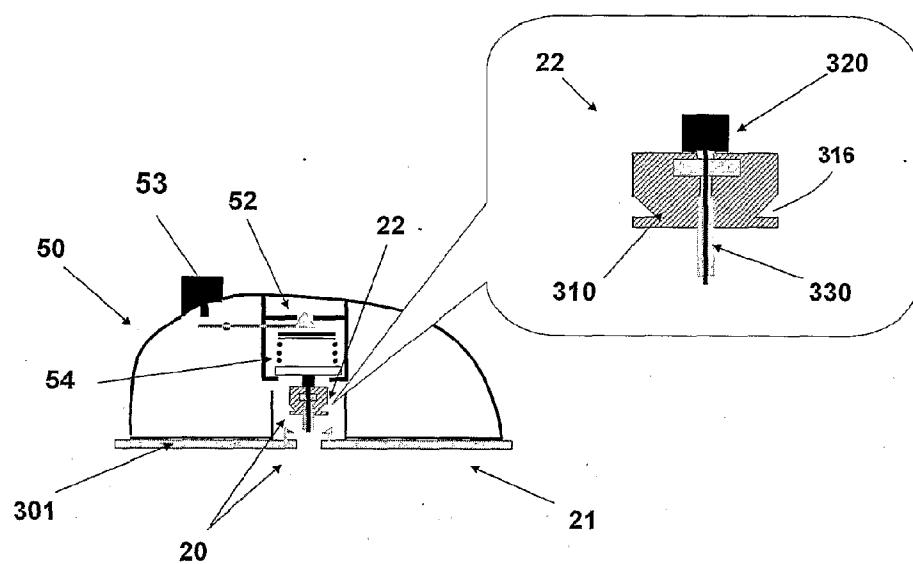


Fig. 12A

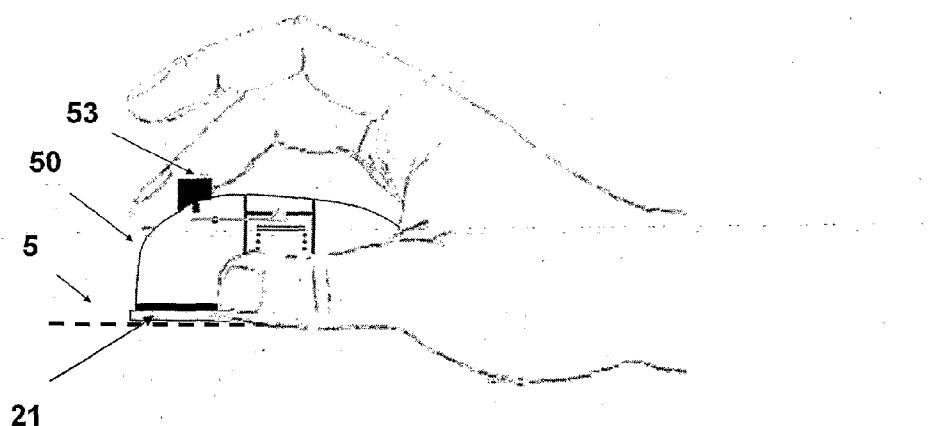


Fig. 12B

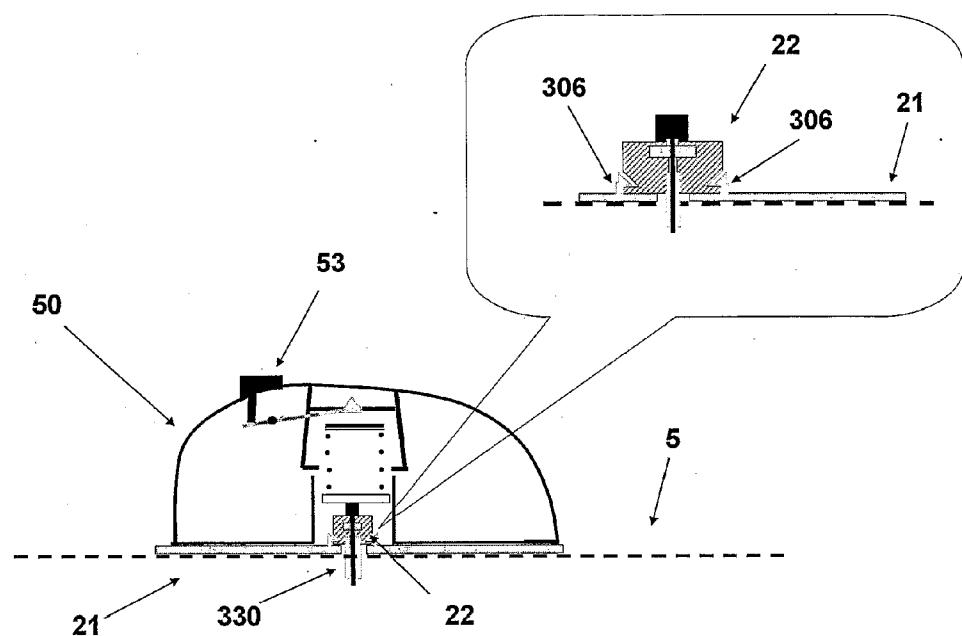


Fig. 12C

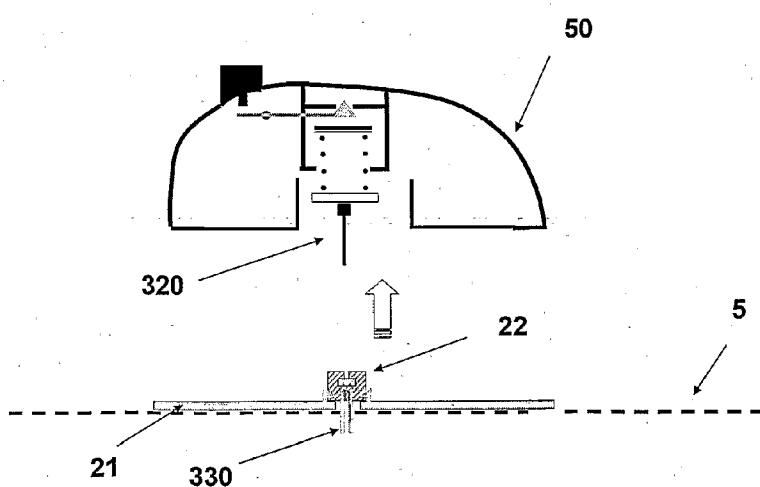


Fig. 12D

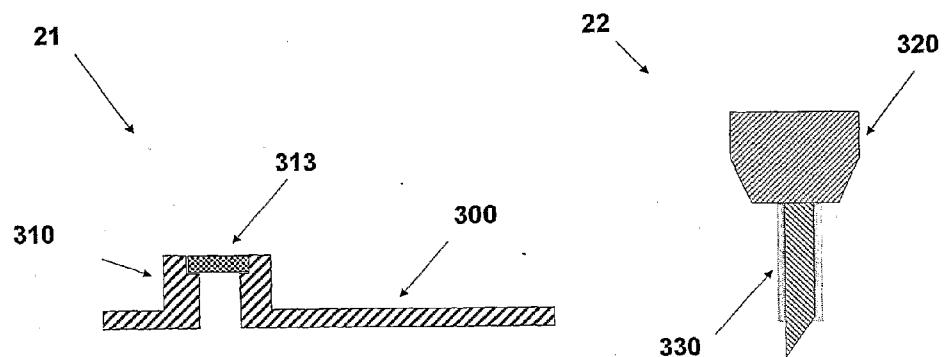


Fig. 13A

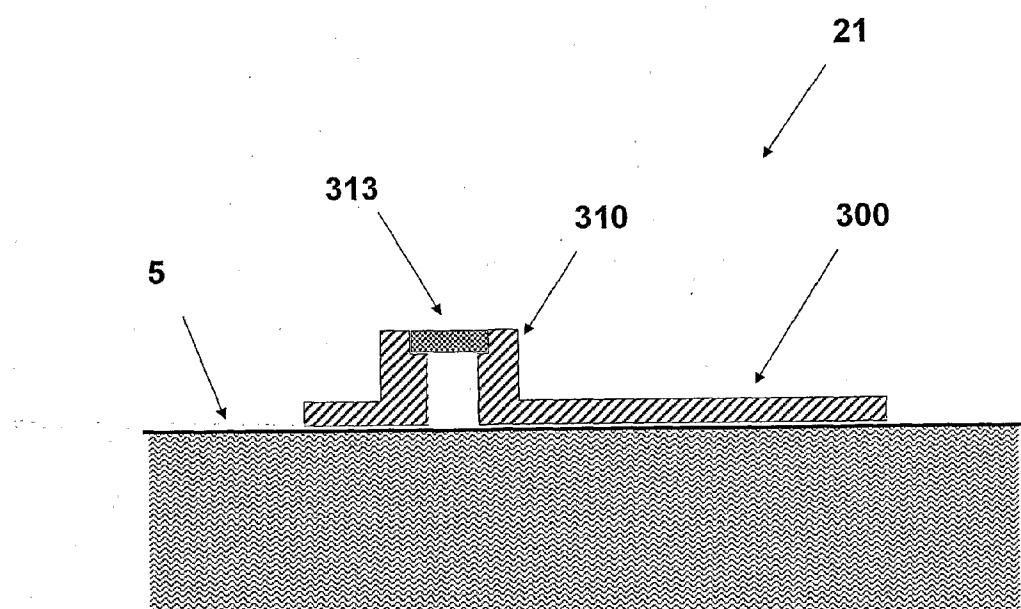


Fig. 13B

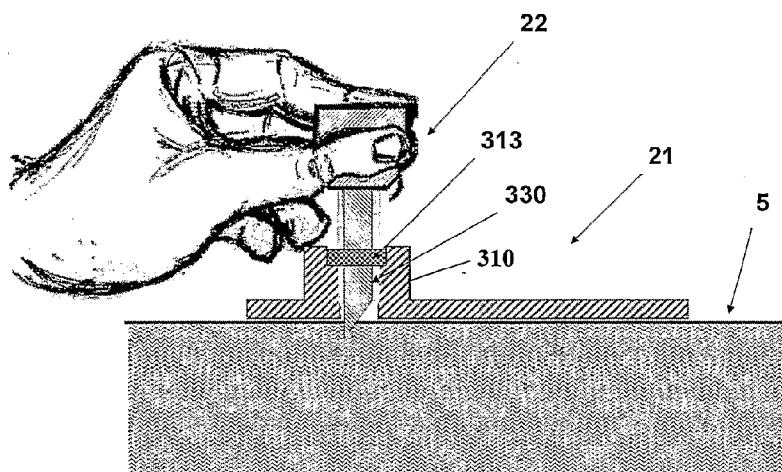


Fig. 13C

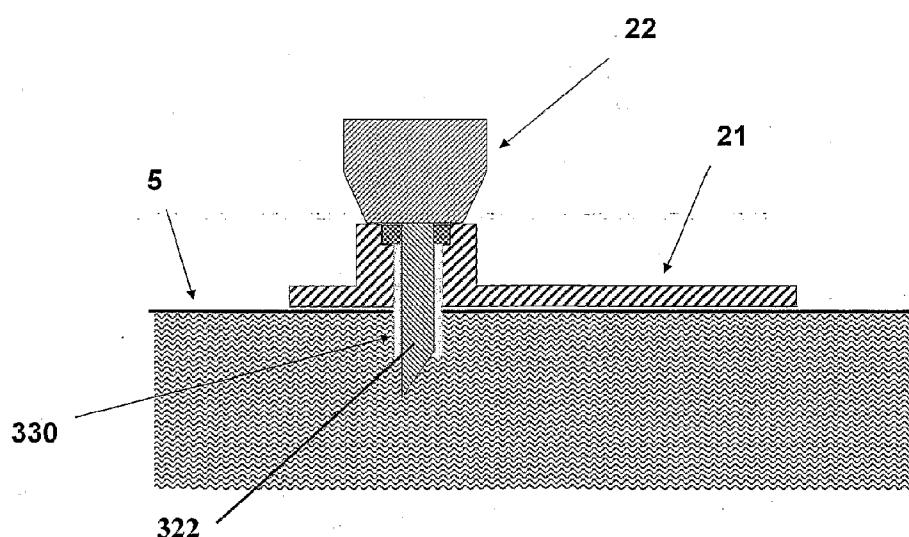


Fig. 13D

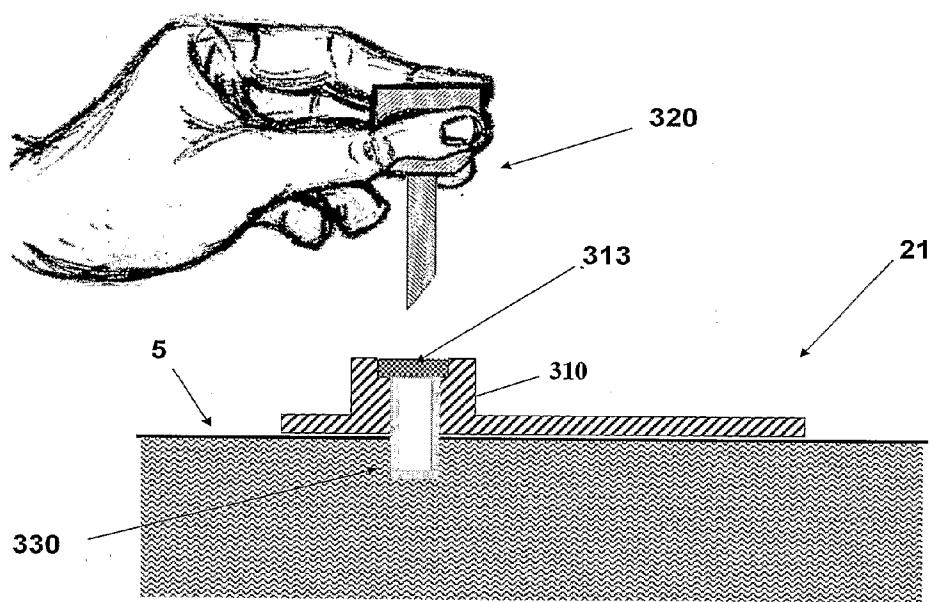


Fig. 13E

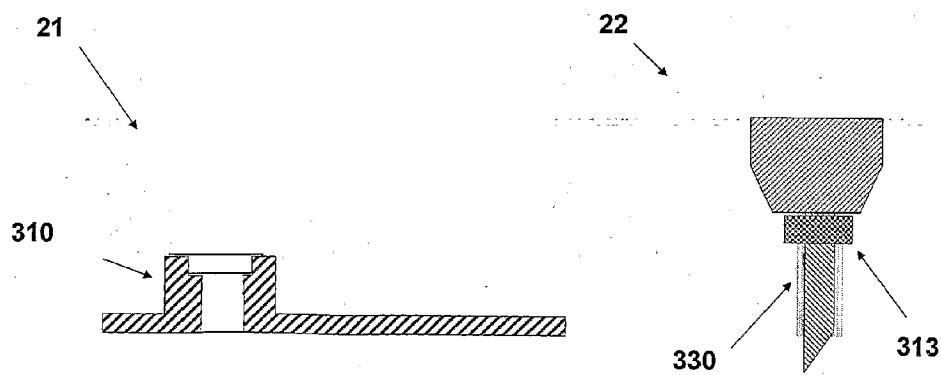
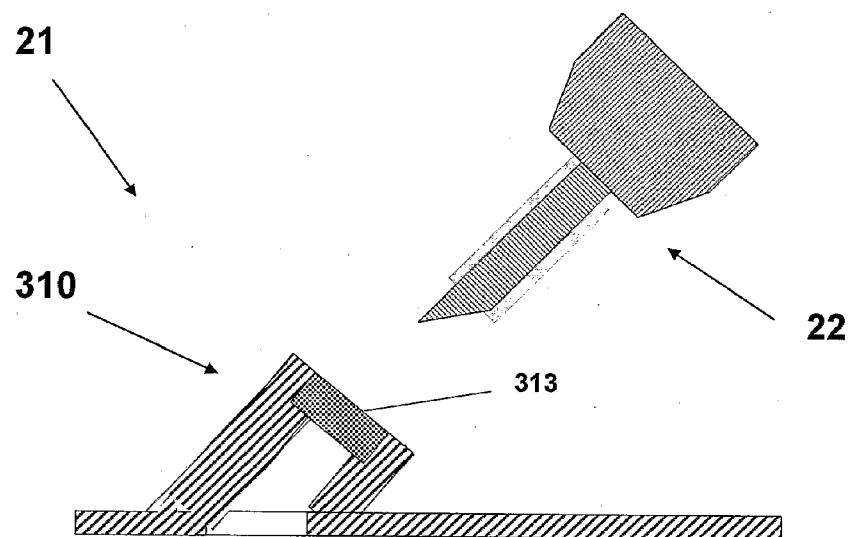


Fig. 13F



**Fig. 13G**

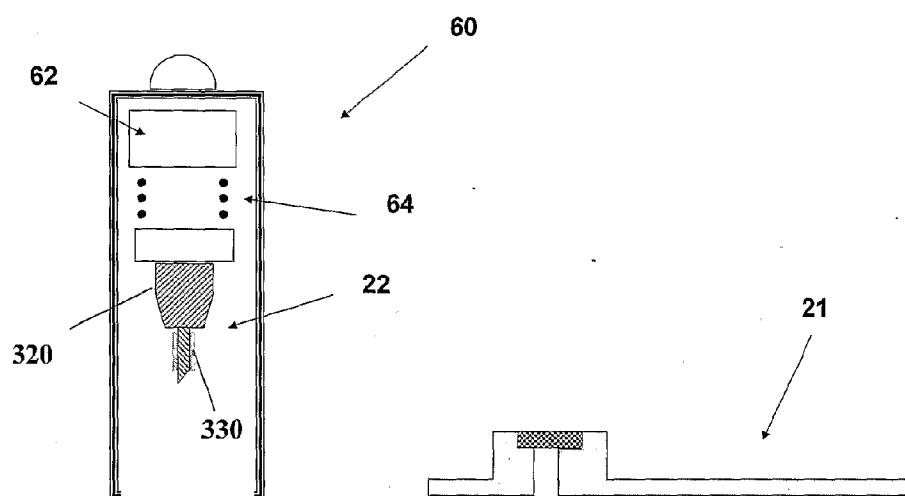


Fig. 14A

Fig. 14B

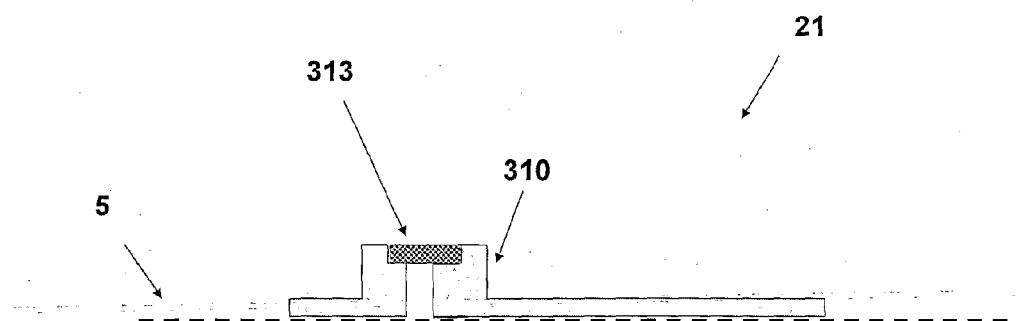


Fig. 14C

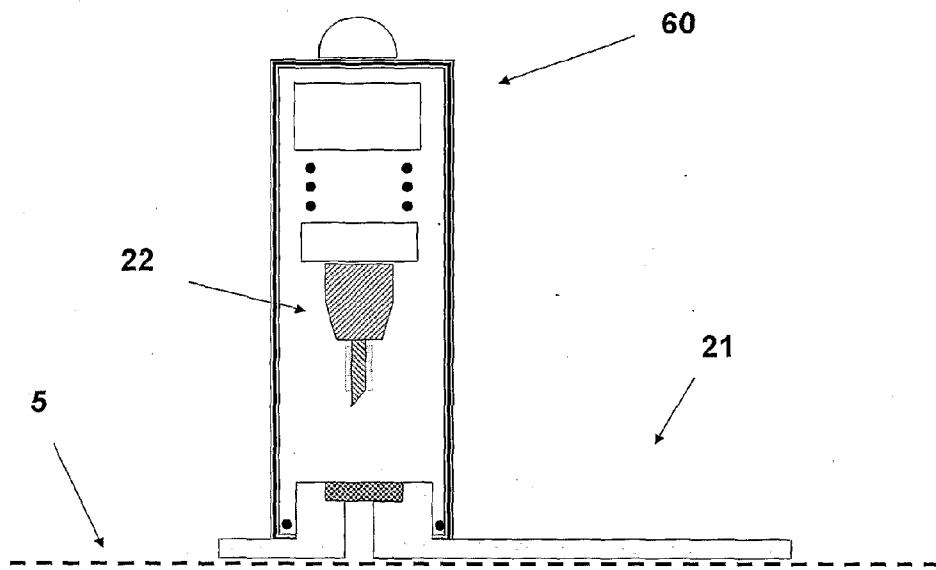


Fig. 14D

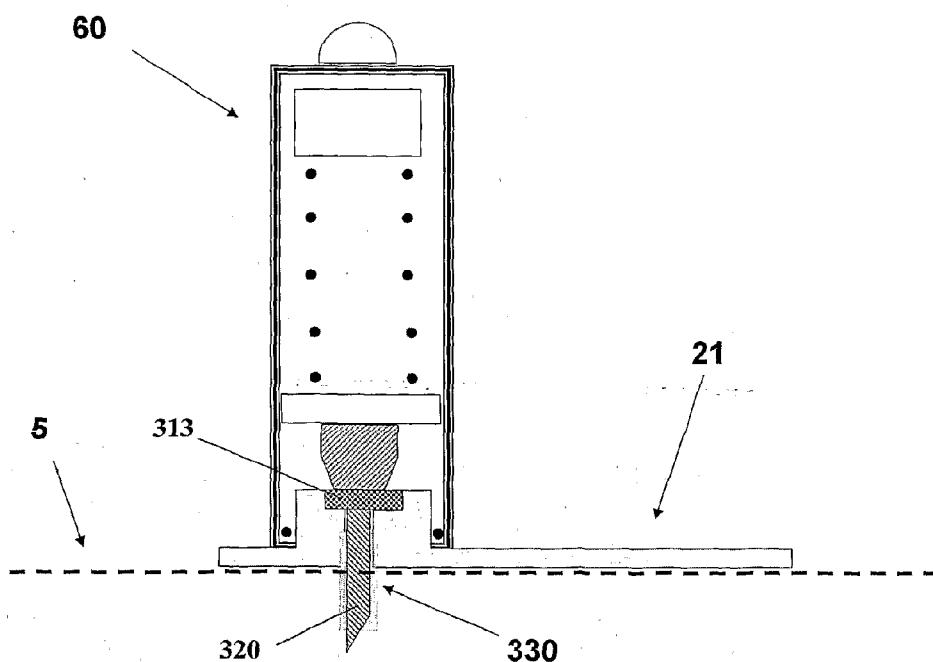


Fig. 14E

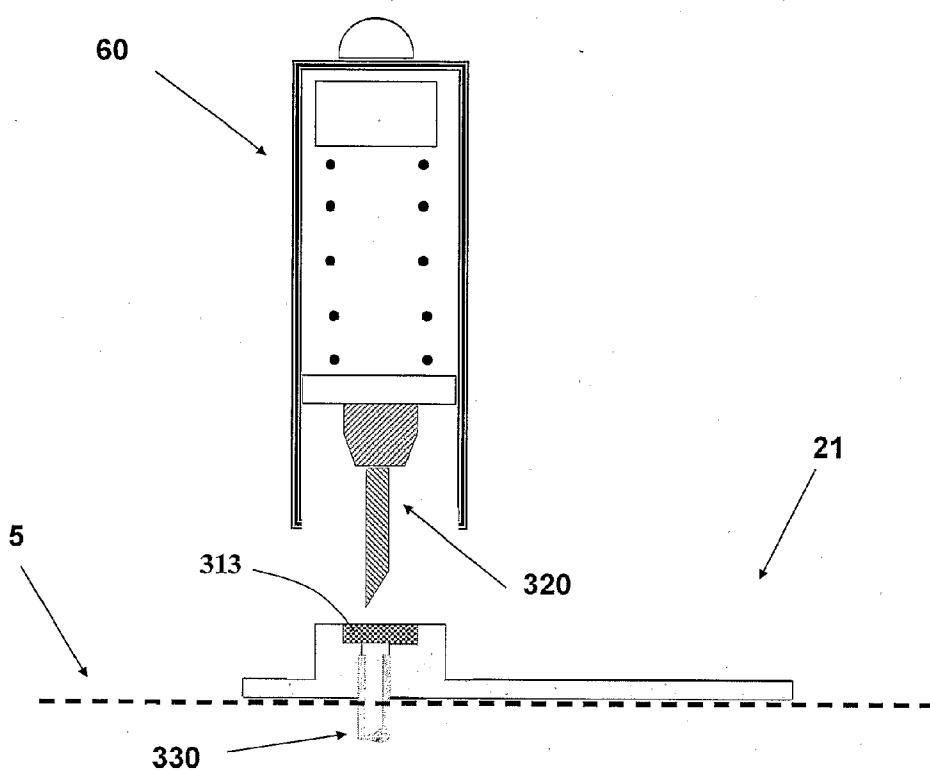


Fig. 14F

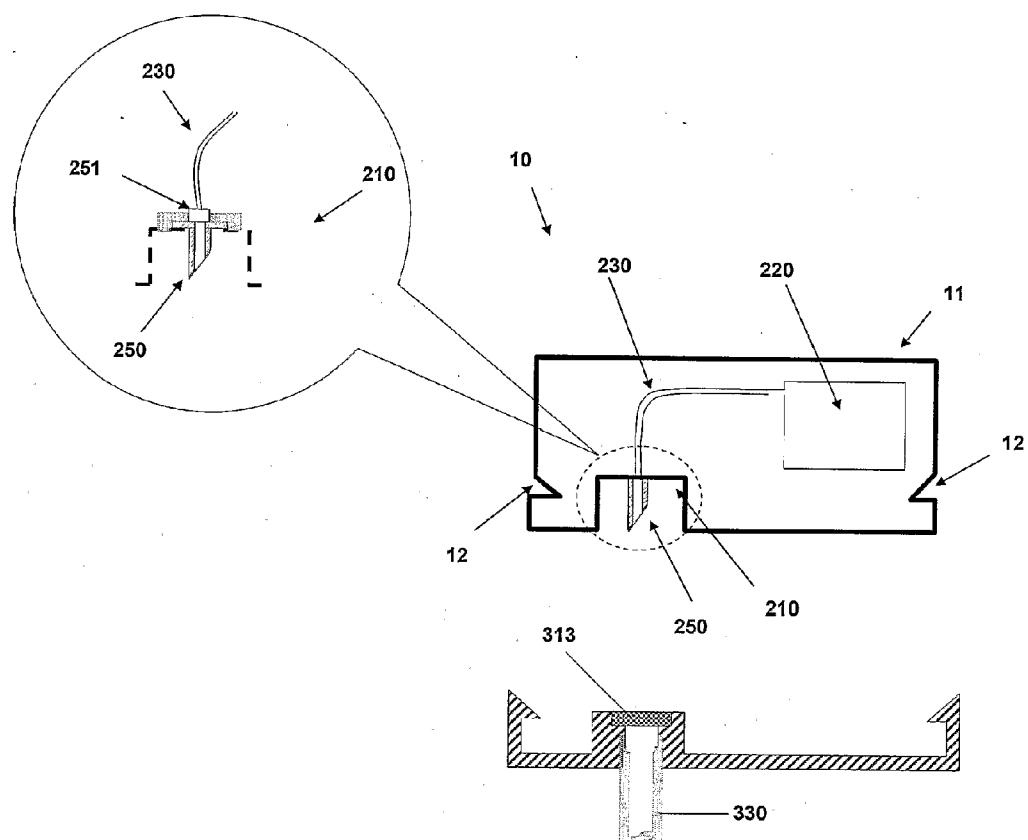


Fig. 15

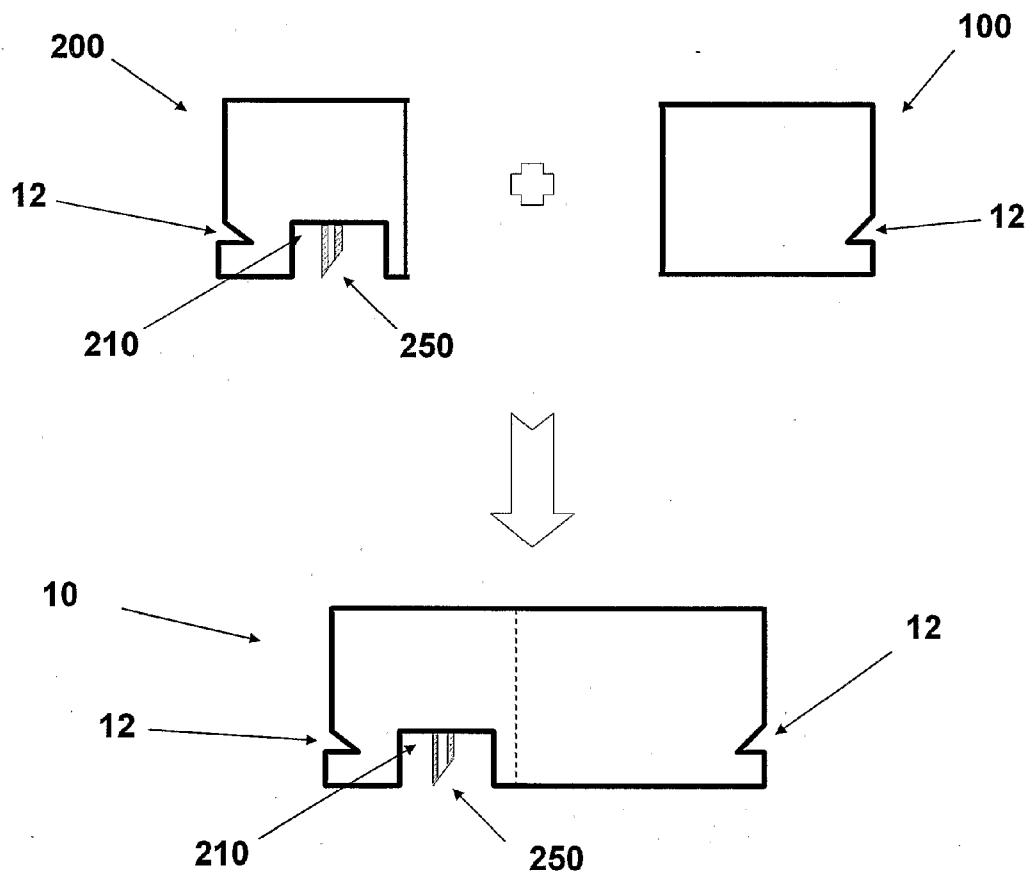


Fig. 16

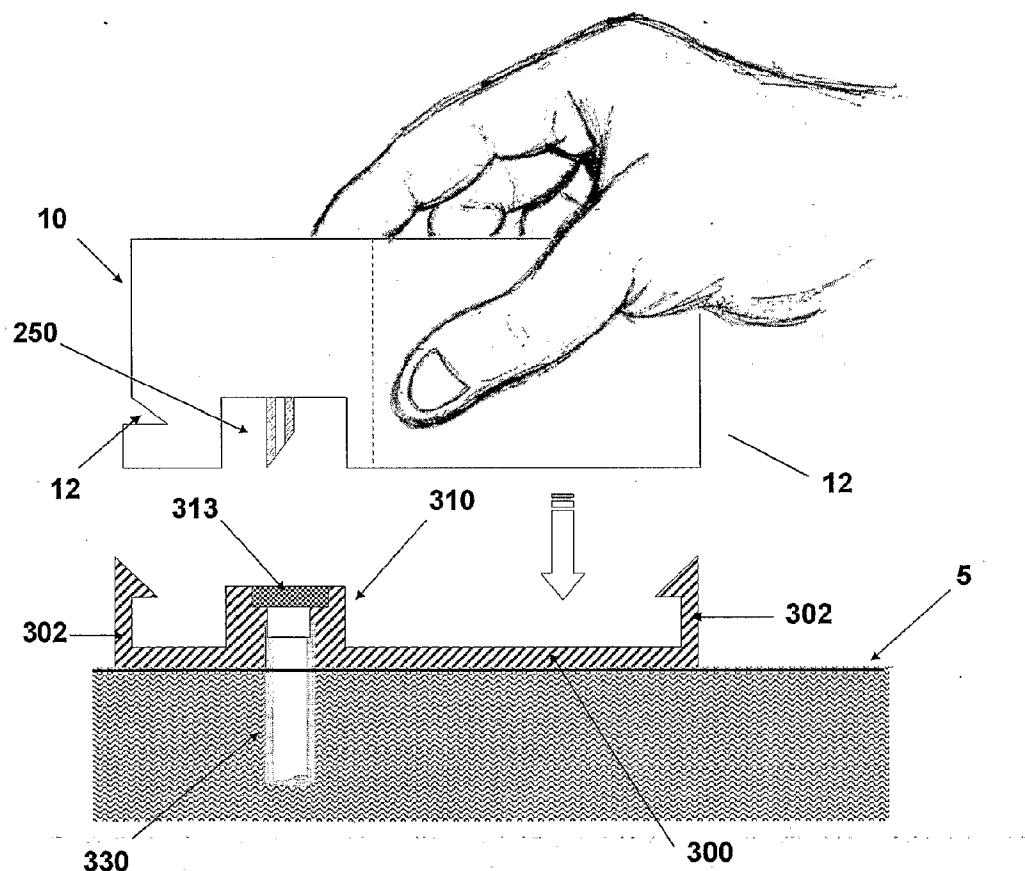


Fig. 17A

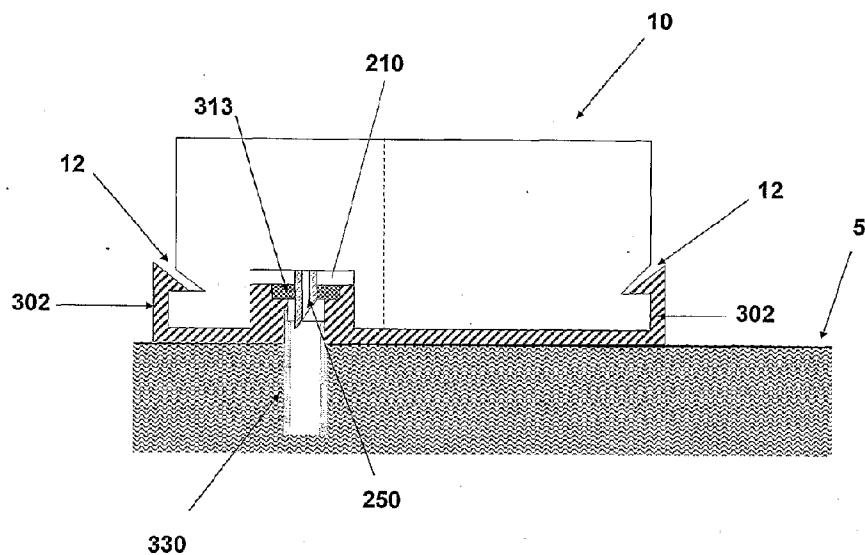


Fig. 17B

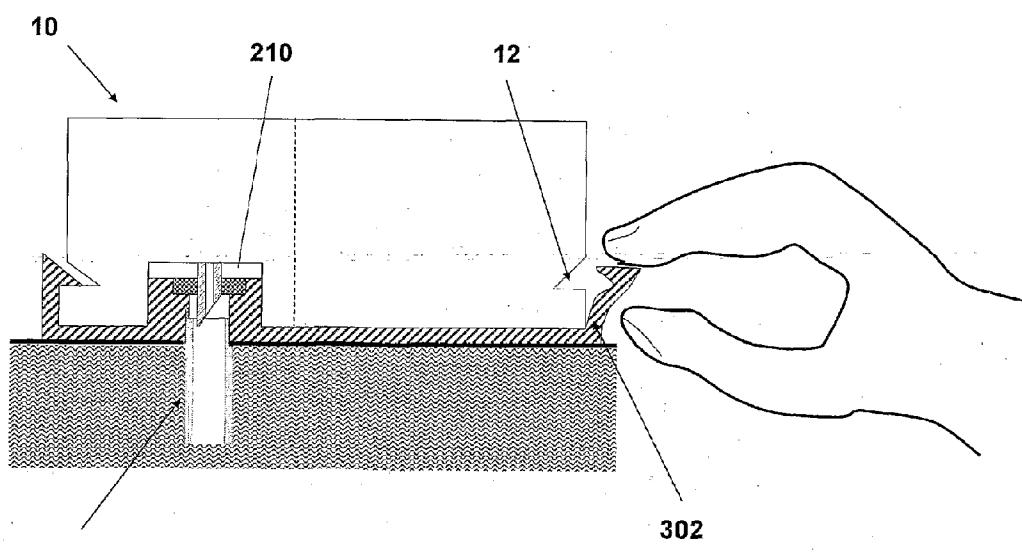


Fig. 17C

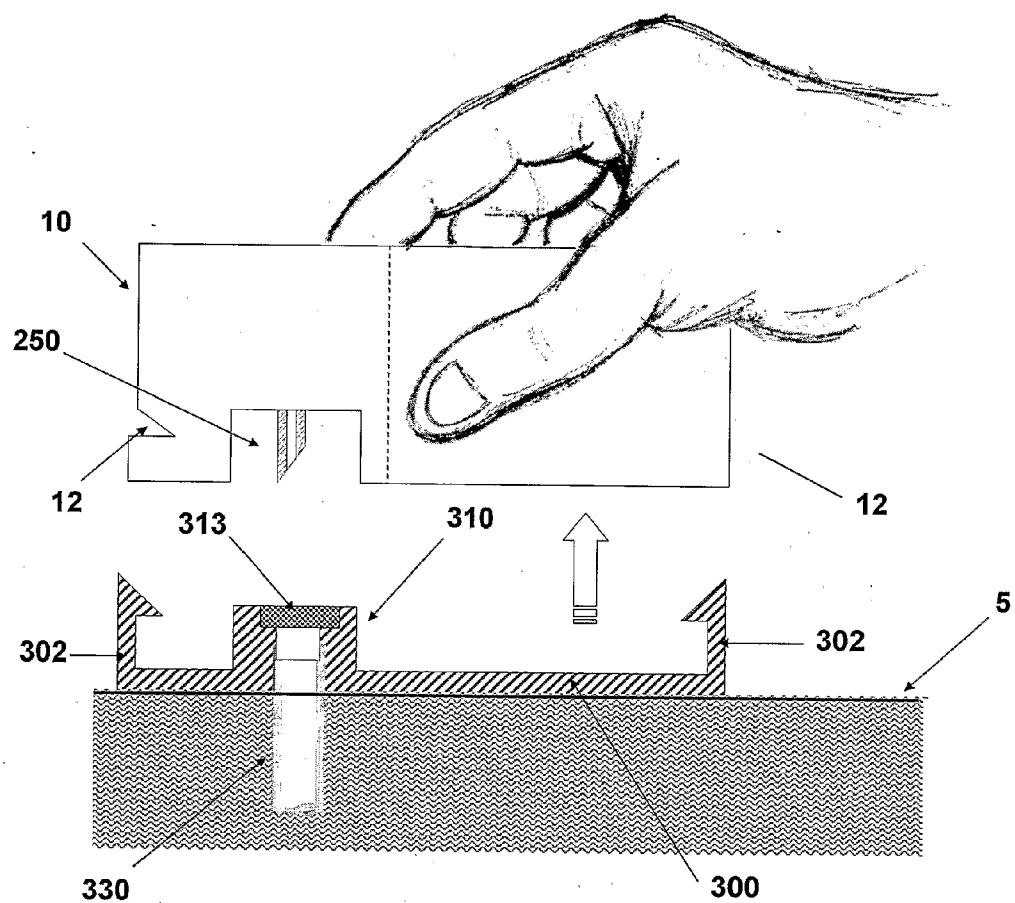


Fig. 17D

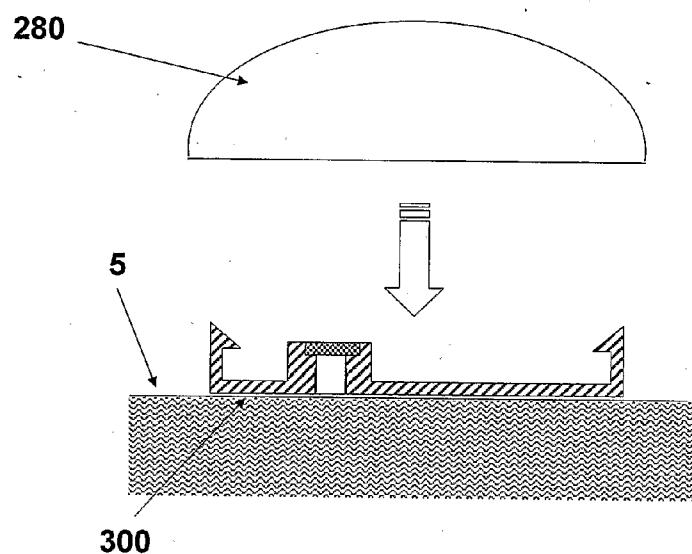


Fig. 17E

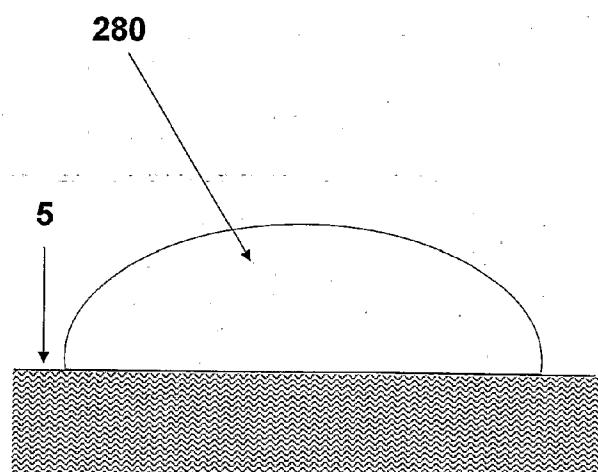


Fig. 17F

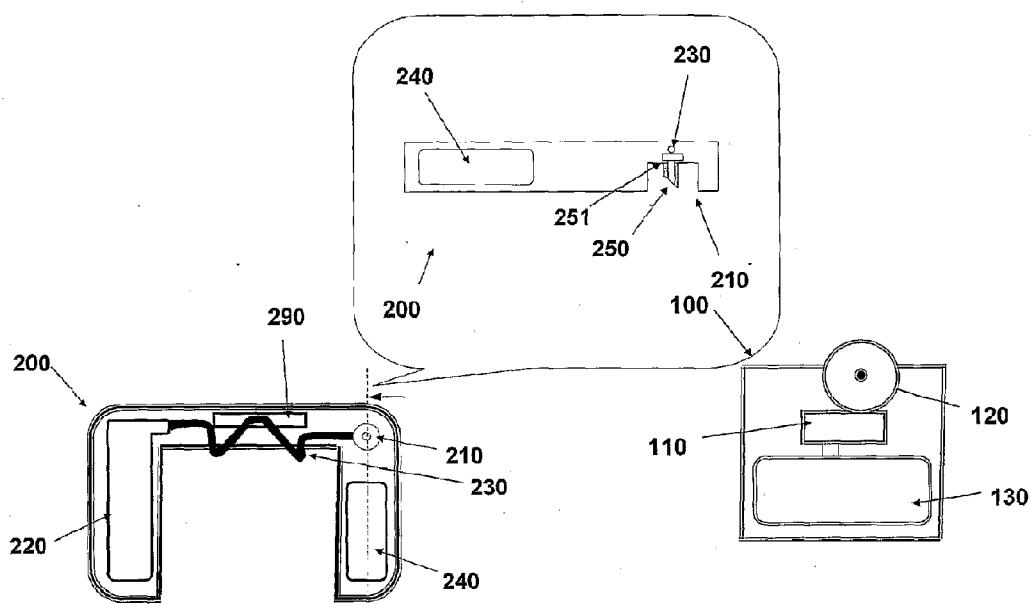


Fig. 18A

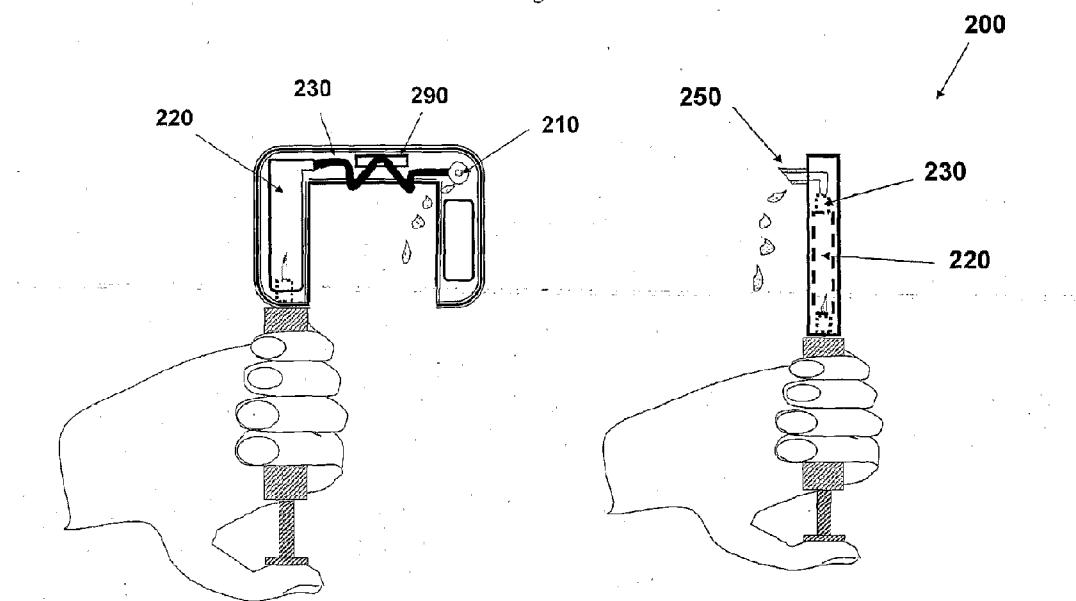


Fig. 18B

Fig. 18C

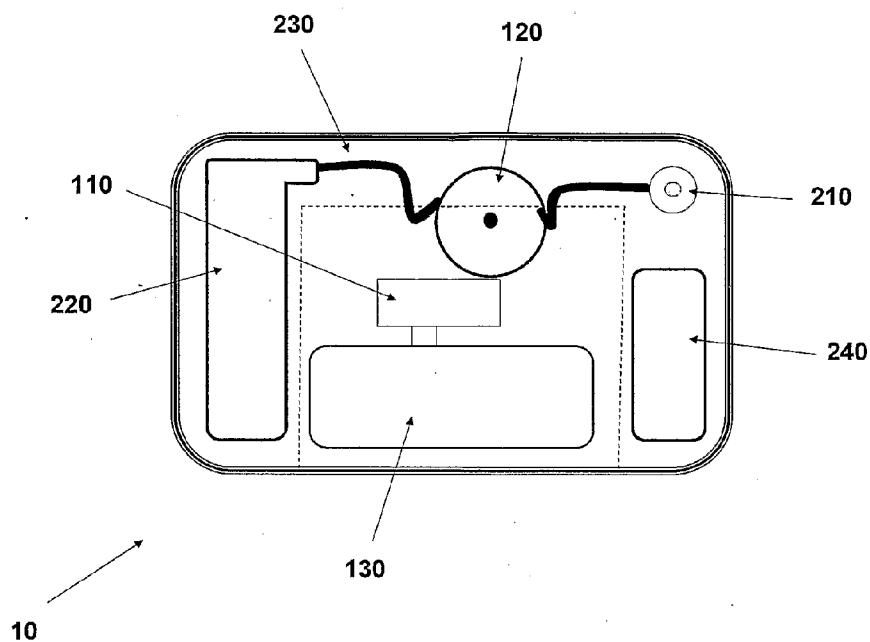


Fig. 18D

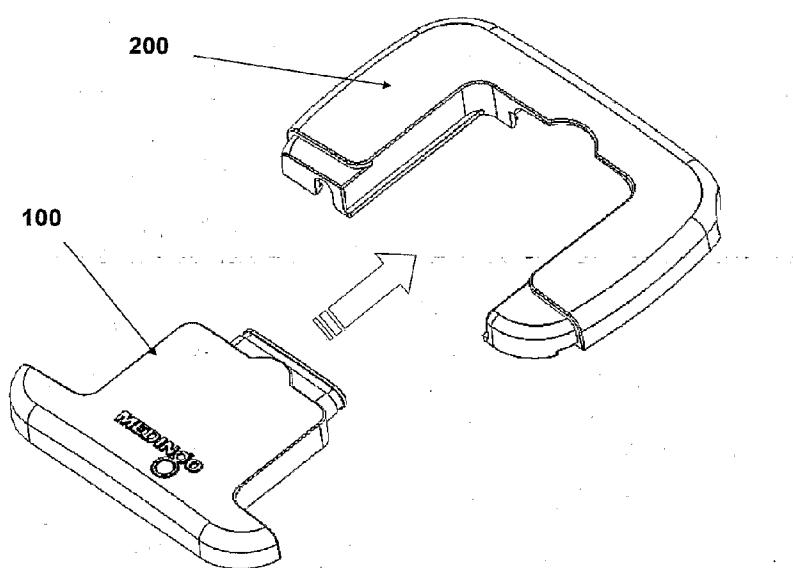


Fig. 18E

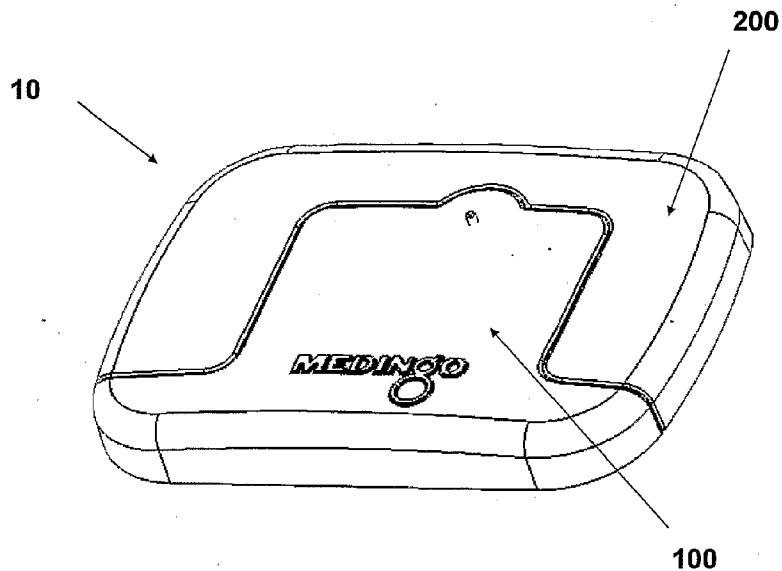


Fig. 18F

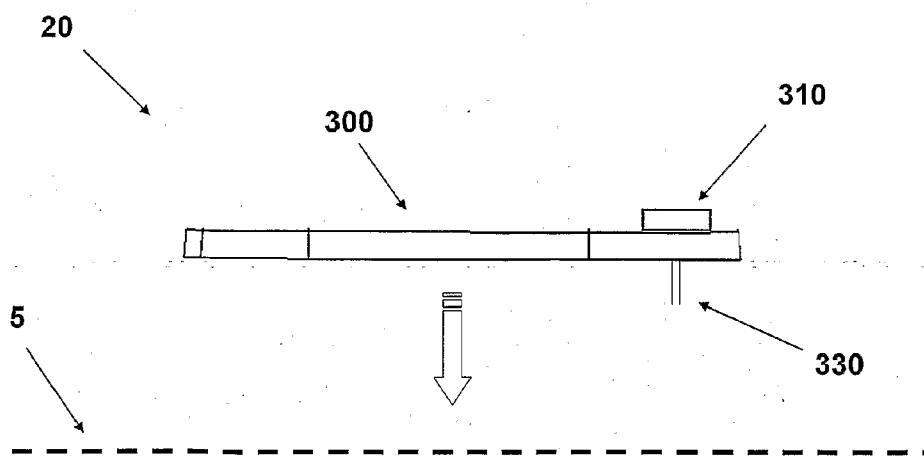


Fig. 18G

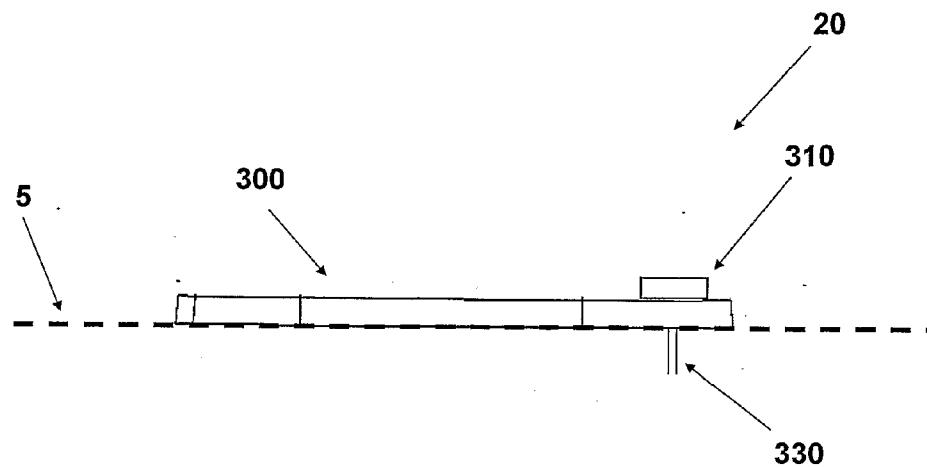


Fig. 18H

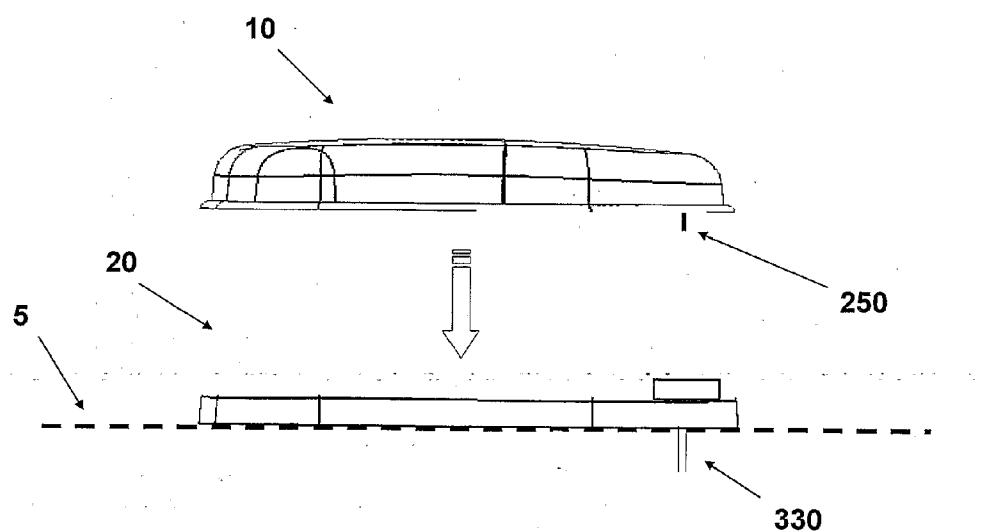


Fig. 18I

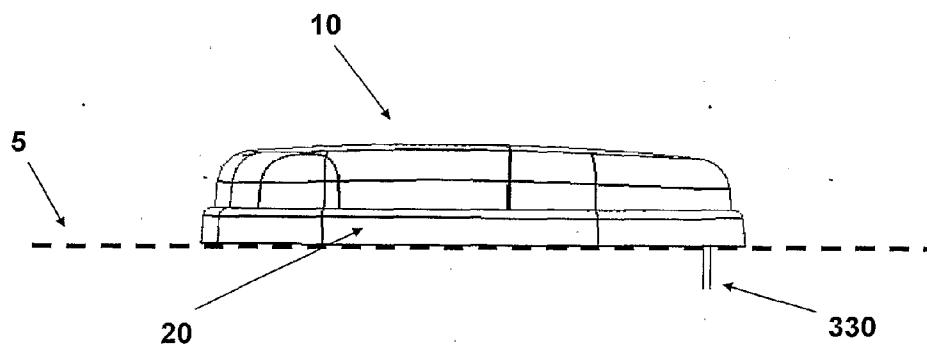


Fig. 18J

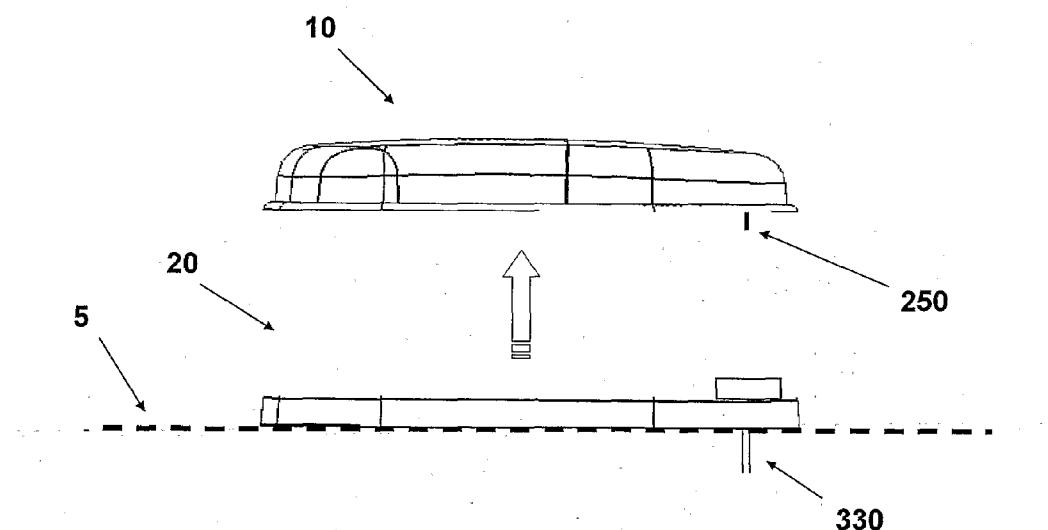


Fig. 18K

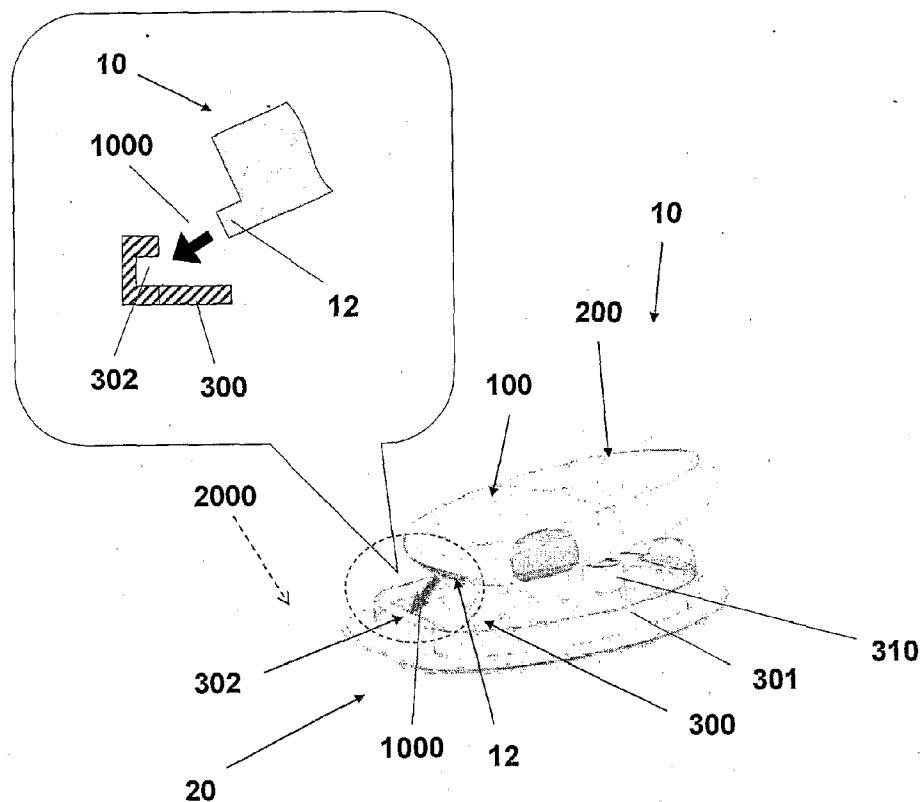


Fig. 19A

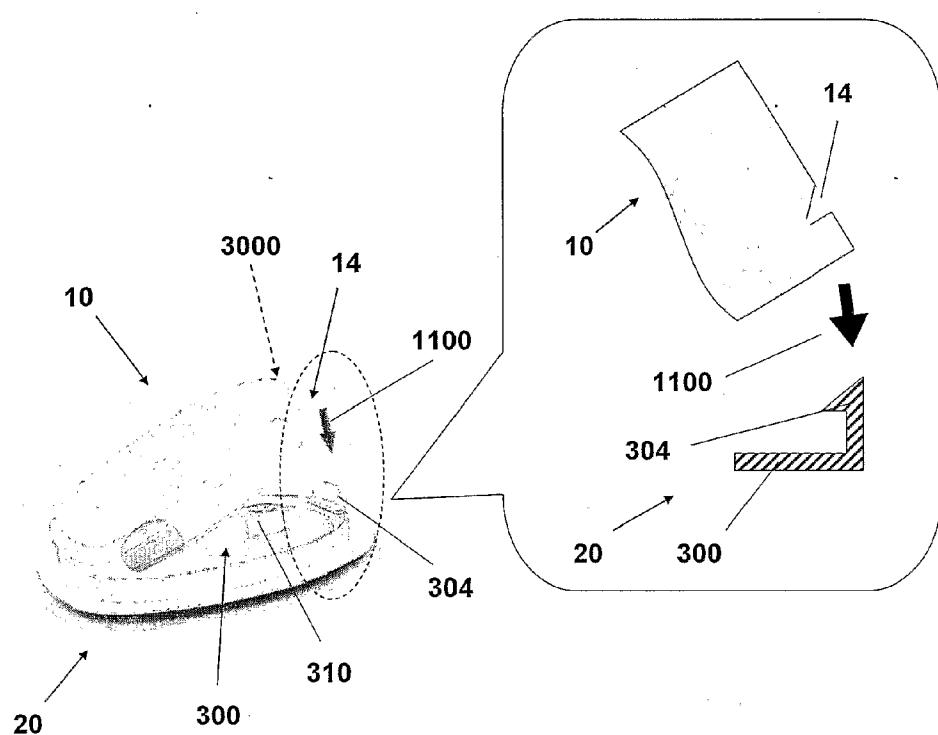


Fig. 19B

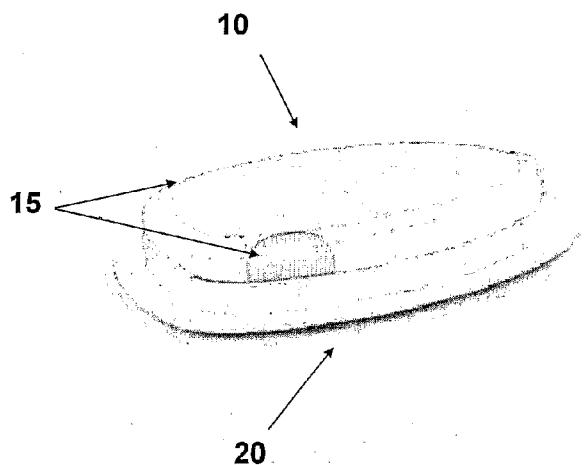


Fig. 19C

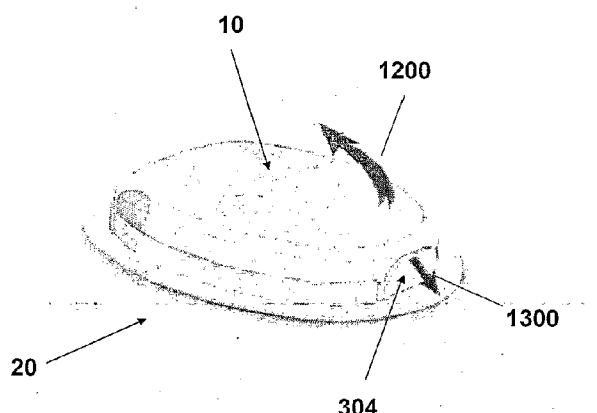


Fig. 19D

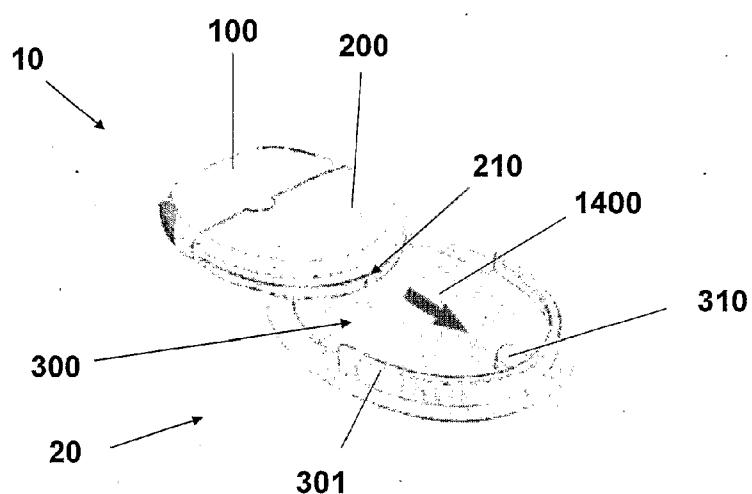


Fig. 20A

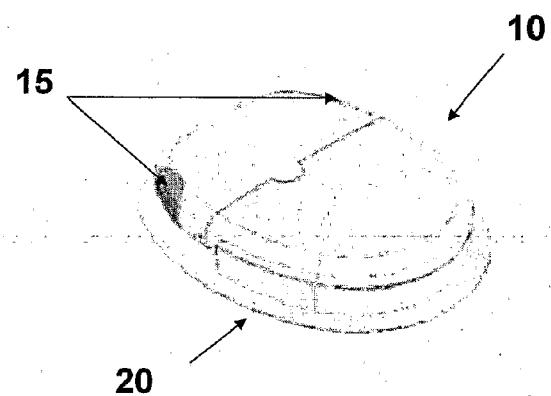


Fig. 20B

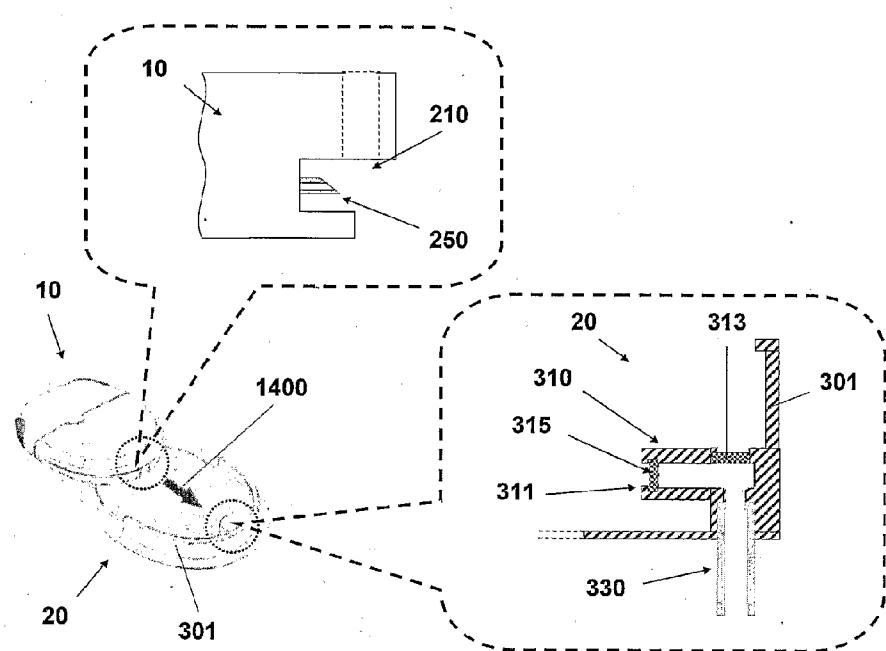


Fig. 20C

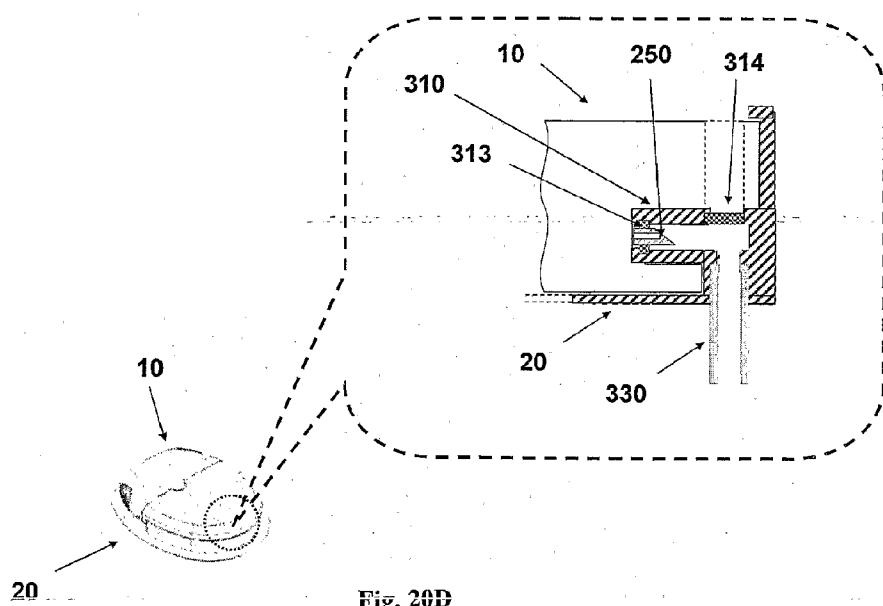


Fig. 20D

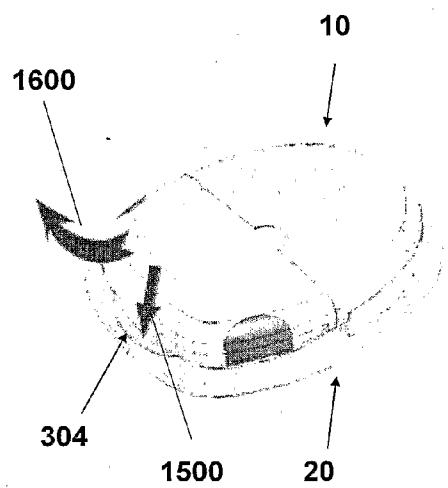


Fig. 20E

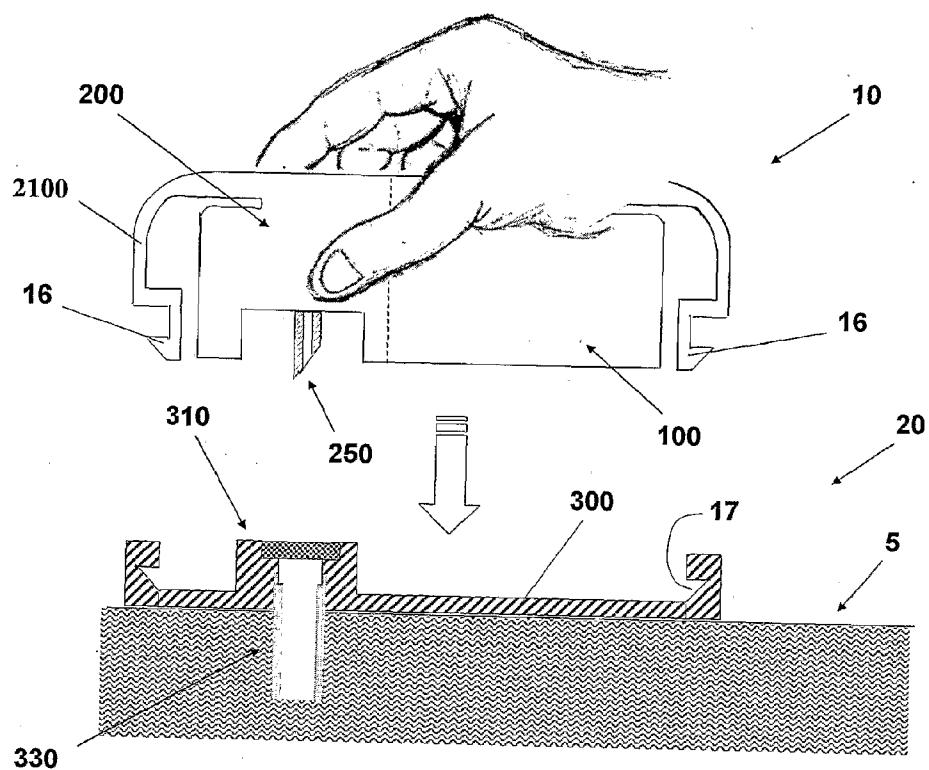


Fig. 21A

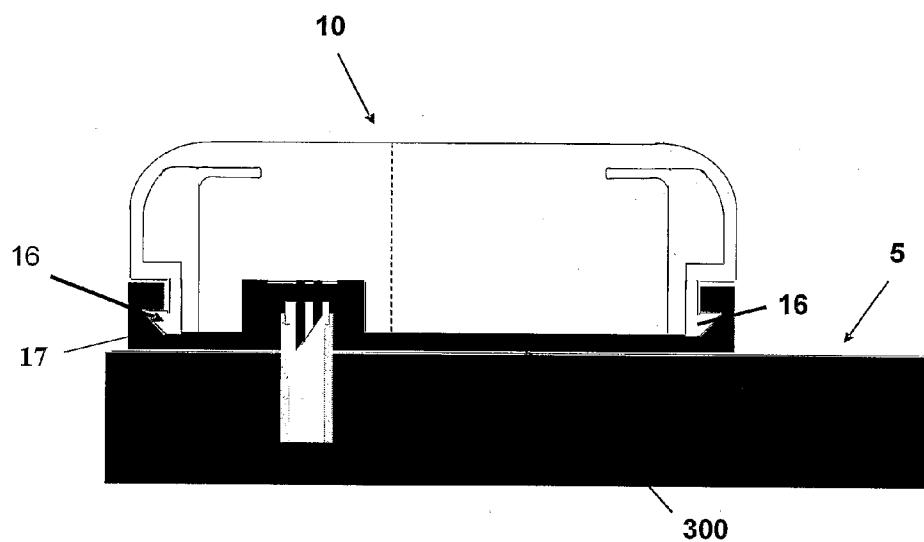


Fig. 21B

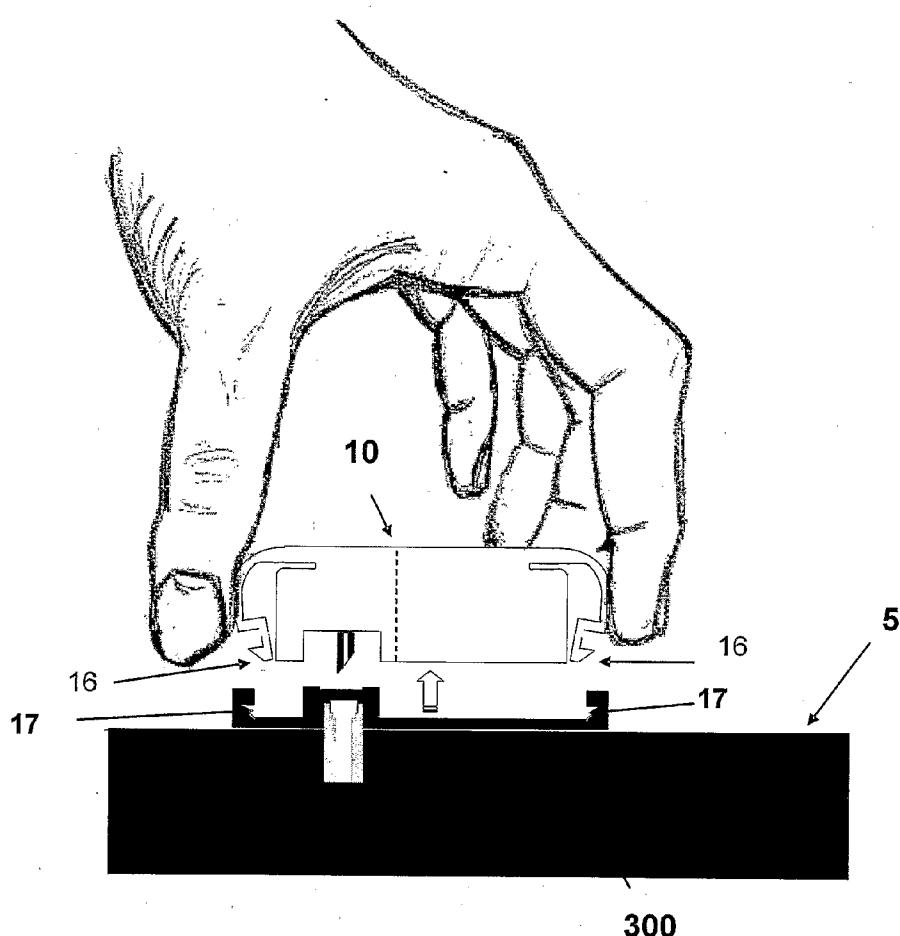


Fig. 21C

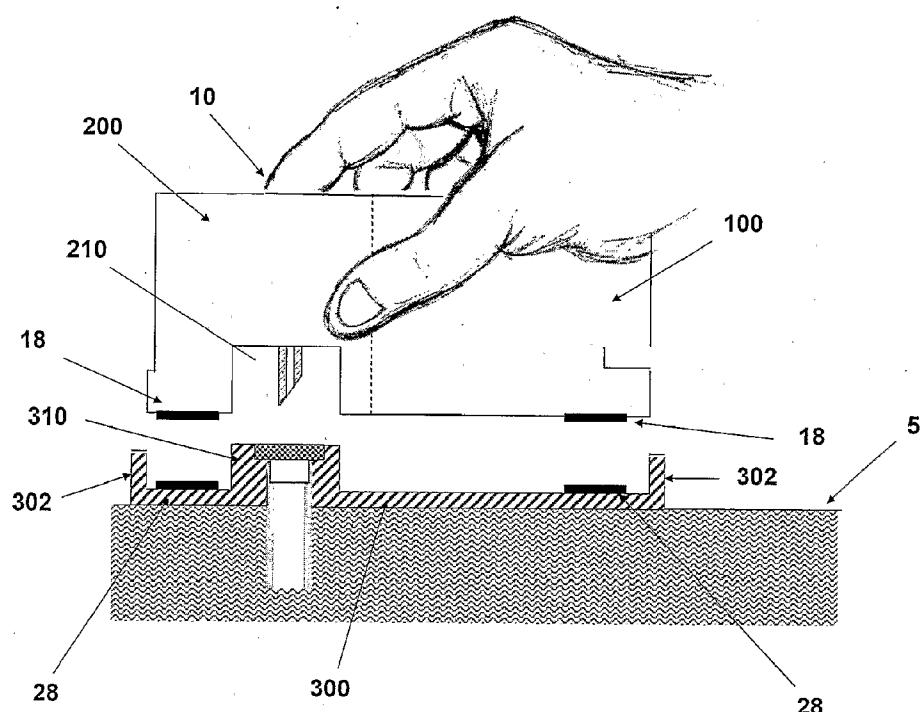


Fig. 22A

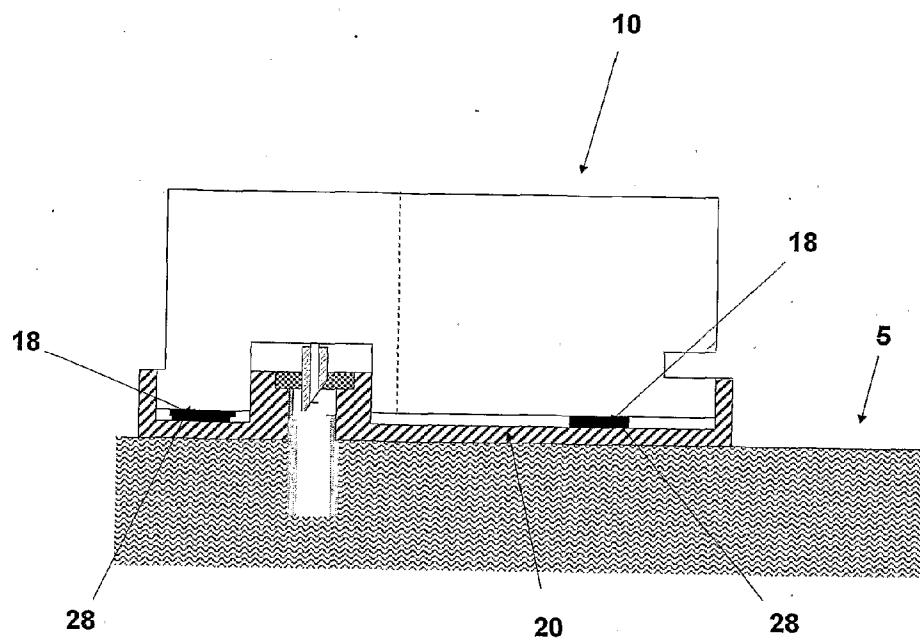


Fig. 22B

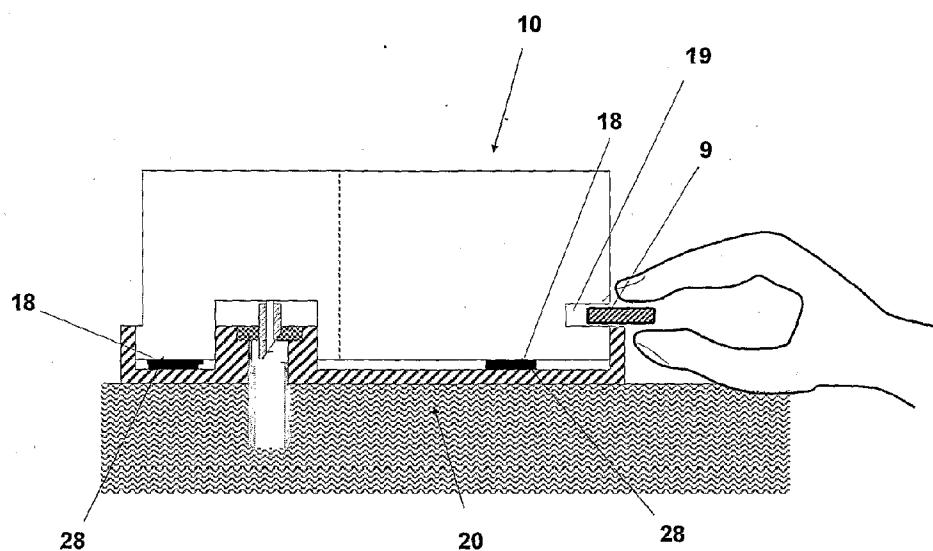


Fig. 22C

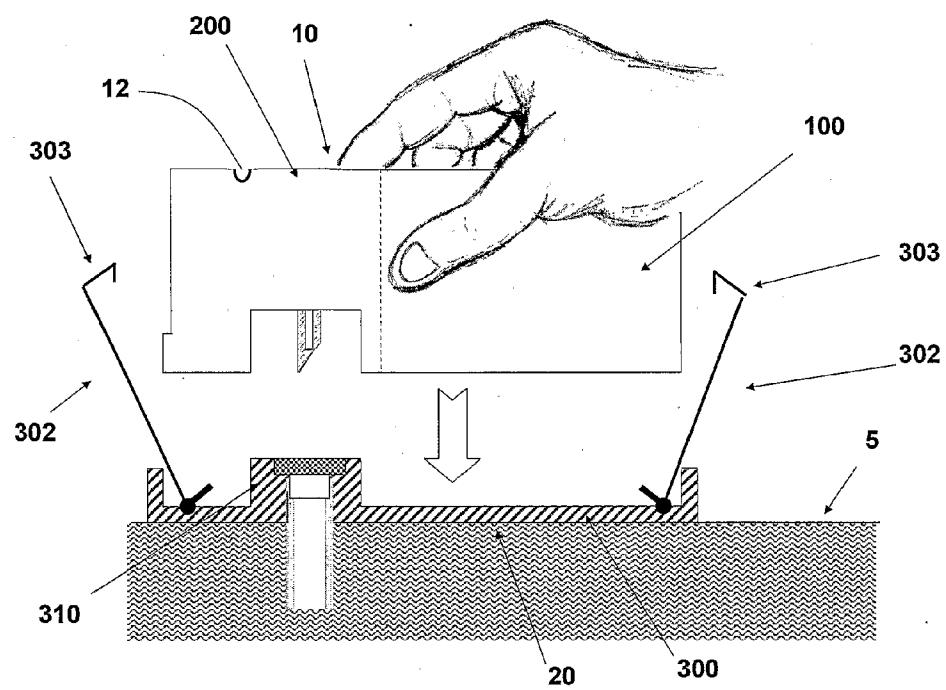


Fig. 23A

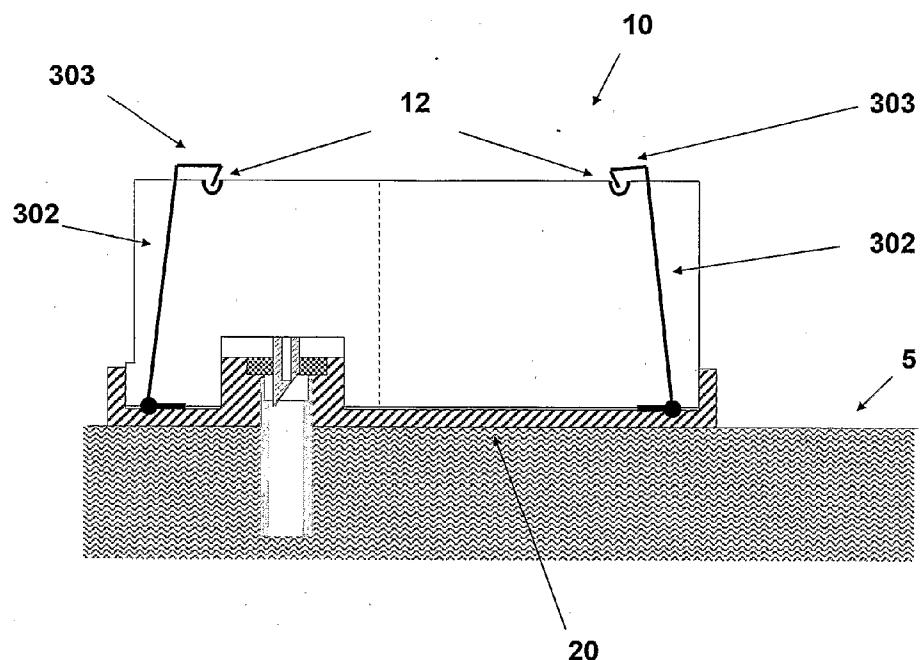


Fig. 23B

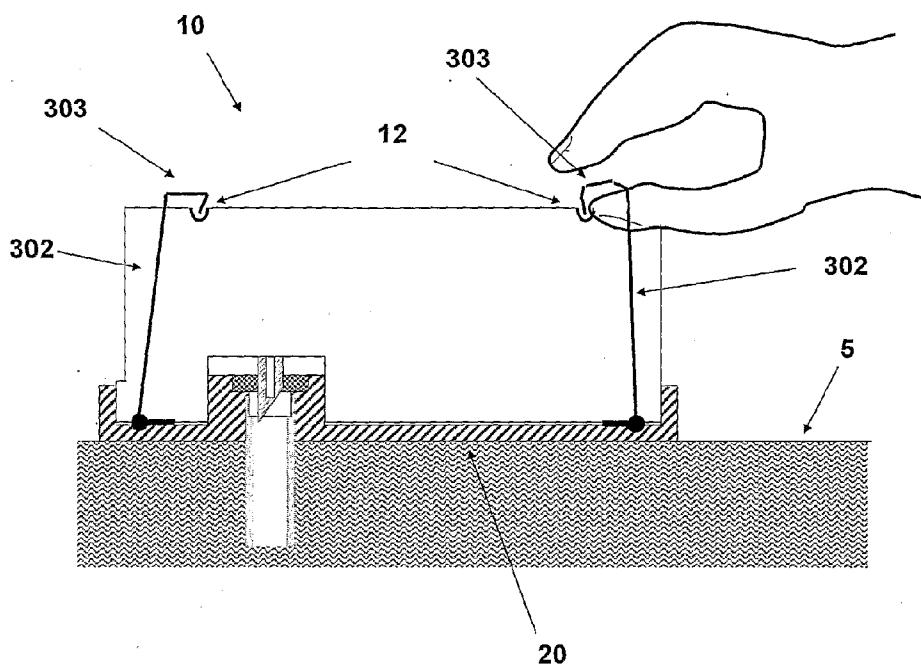


Fig. 23C

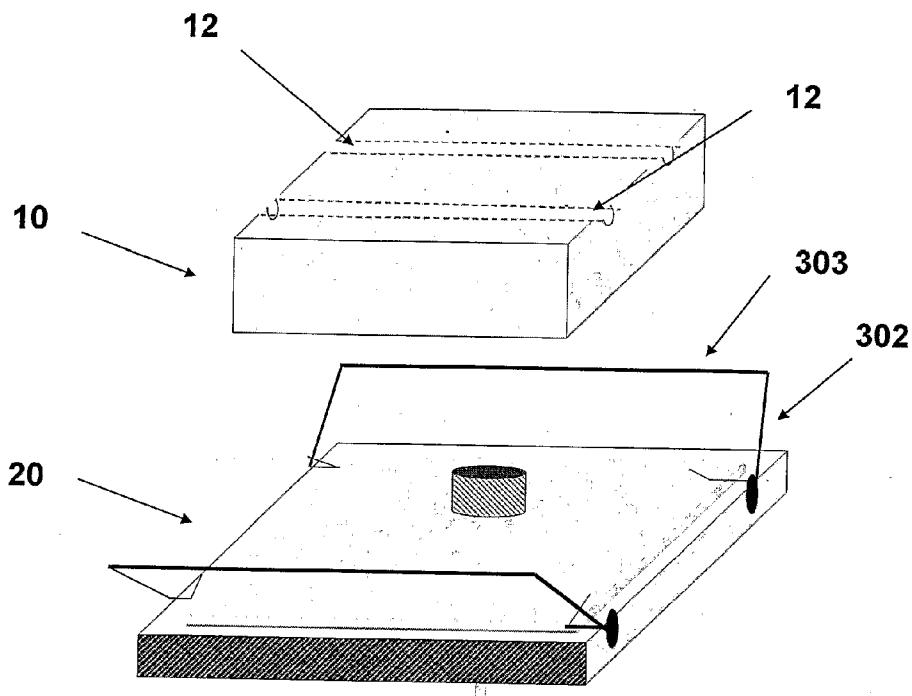


Fig. 23D

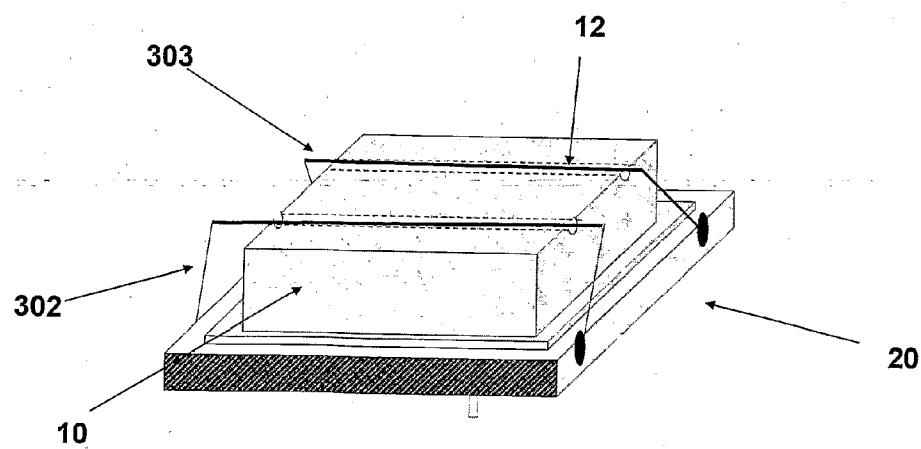


Fig. 23E