

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 973 440**

51 Int. Cl.:

A61M 5/158 (2006.01)

A61M 5/142 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2008** **E 18163723 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.01.2024** **EP 3375470**

54 Título: **Aparato y procedimiento para bombear fluido**

30 Prioridad:

10.04.2007 US 922794 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
20.06.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ARNOLD, OFER;
YODFAT, OFER y
NETA, AVRAHAM

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 973 440 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

Aparato y procedimiento para bombear fluido

5 Campo de la invención

Los modo de realización de la presente invención se refieren en general a dispositivos para bombear fluidos al interior de un cuerpo y, en particular, a una bomba portátil (por ejemplo, un parche) que se puede acoplar o adherir a la piel de un paciente. El dispositivo de bombeo de fluido está provisto de un mecanismo de bomba desplegado dentro de un alojamiento que tiene dos partes relativamente desplazables. Se puede habilitar o deshabilitar el mecanismo de bomba tras el desplazamiento de las partes del alojamiento.

Antecedentes de la invención

El tratamiento médico de varias enfermedades requiere una infusión continua de fármaco en diversos compartimentos corporales, tales 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 alternativas superiores a las múltiples inyecciones diarias de insulina usando una jeringuilla. Estas bombas, que suministran insulina en tasas basales continuas, así como volúmenes de bolo, se desarrollaron para librar a los pacientes de realizar inyecciones autoadministradas 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, evitando el suministro de cualquier exceso de insulina involuntario.

Varias bombas de infusión de insulina ambulatorias están actualmente disponibles en el mercado. En su mayoría, estos dispositivos tienen dos partes: una porción duradera, que contiene un medio de dosificación, un controlador y componentes electrónicos, y una porción desechable que contiene un depósito para insulina, un conjunto de aguja (cánula y miembro de penetración) y un tubo de suministro de fluido denominado en su conjunto "equipo de infusión". Normalmente, el paciente llena el depósito, fija el equipo de infusión al puerto de salida del depósito y, a continuación, inserta el depósito en el alojamiento de bomba.

Después de purgar el aire del depósito, el tubo de suministro y la aguja, el paciente inserta el conjunto de aguja en una localización seleccionada del cuerpo y, a continuación, tras la inserción subcutánea de la aguja del miembro de penetración, retira el miembro de penetración, dejando la cánula insertada. Para evitar irritación e infección, se debe reemplazar y desechar la cánula subcutánea después de dos o tres días, conjuntamente con el depósito vacío.

Los ejemplos de depósito de tipo jeringuilla y tubos desechables de primera generación se divulgaron en la patente de EE. UU. n.º 3.631.847 de Hobbs, la patente de EE. UU. n.º 3.771.694 de Kaminski y, posteriormente, la patente de EE. UU. n.º 4.657.486 de Julius y la patente de EE. UU. n.º 4.544.369 de Skakoon. El mecanismo de impulso del medio de dosificación de estos dispositivos es un émbolo roscado que controla el movimiento programado de un pistón de jeringuilla. Estos dispositivos representan una mejora significativa con respecto a las múltiples inyecciones diarias, pero todos adolecen de varias desventajas. Las principales desventajas son su gran tamaño y el peso de los dispositivos, que son resultado de sus configuraciones espaciales y de los mecanismos de impulso relativamente grandes de la jeringuilla y el pistón. El dispositivo relativamente voluminoso se tenía que transportar en el bolsillo de un paciente o fijarse al cinturón. En consecuencia, el tubo de suministro de fluido era largo, normalmente de más de 60 cm, para permitir la inserción de la aguja en sitios distantes del cuerpo. Estos dispositivos incómodos y voluminosos con un largo tubo eran rechazados por la mayoría de los usuarios de insulina diabéticos porque alteraban las actividades habituales, tales como hacer deporte y nadar. Además, el efecto de la imagen proyectada en el cuerpo de un adolescente es inaceptable. Además, el tubo de suministro de fluido excluye algunos sitios de inserción distantes opcionales, como los glúteos y las extremidades. Para evitar las limitaciones de los tubos, se propuso un nuevo concepto de segunda generación.

Este nuevo concepto relacionado con un dispositivo adherible a la piel con un alojamiento que tiene una superficie inferior adaptada para ponerse en contacto con la piel del paciente, un depósito contenido dentro del alojamiento, y una aguja hipodérmica adaptada para comunicarse con el depósito. Este dispositivo adherible a la piel se diseñó para desecharse cada 2-3 días de forma similar a los equipos de infusión de bomba disponibles actualmente.

Este diseño se divulgó en la patente de EE. UU. n.º 4.498.843 de Schneider, la patente de EE. UU. n.º 5.957.895 de Burton, la patente de EE. UU. n.º 6.589.229 de Connelly y la patente de EE. UU. n.º 6.740.059 de Flaherty. Las configuraciones adicionales de bombas adheribles a la piel convencionales se divulgan en las patentes de EE. UU. n.ºs 6.723.072 y 6.485.461.

En estas patentes, la bomba incluye una pieza y se debe adherir a la piel del paciente durante toda la duración de uso mientras la aguja que emerge de la superficie inferior del dispositivo se fija al alojamiento del dispositivo.

5 Estos dispositivos adheribles a la piel de segunda generación tienen varias limitaciones:

10 ○ Desperdician insulina: se debe desechar un dispositivo de una sola pieza después de cada reemplazo de la bomba (es decir, cada 2-3 días), incluyendo la insulina no usada. Además, en casos de colocación incorrecta en el sitio (tejido cicatricial, sangrado, cánula retorcida, etc.), se debe desechar todo el dispositivo, incluyendo el depósito de insulina completamente lleno.

15 ○ Son caros: todo el dispositivo incluyendo las partes relativamente caras se debe desechar después de cada reemplazo de bomba. Por tanto, el coste de producción es alto y el precio de producto final supera los pagos permitidos por Medicare.

20 ○ Son voluminosos y pesados: el mecanismo de inserción automática empleado en estos dispositivos ocupa un volumen sustancial, como se divulga, por ejemplo, en la patente de EE. UU. n.º 6.699.218. Por tanto, aunque finalice el proceso de inserción, el paciente debe portar el pesado y voluminoso mecanismo de inserción (resortes, etc.) durante toda la duración de uso.

Un intento de eliminar estas desventajas incluyó una unidad de parche dosificador adherible a la piel convencional de dos piezas que tiene dos partes:

25 • Una parte reutilizable: un primer alojamiento que contiene el mecanismo de impulso y bombeo, componentes electrónicos y otros componentes relativamente caros.

• Una parte desechable: un segundo alojamiento que contiene componentes tales como el depósito, tubos y baterías que pueden durar hasta el vaciado del depósito, es decir, normalmente unos pocos días.

30 Este concepto proporciona un dispositivo rentable y permite un uso variado del dispositivo, por ejemplo, el uso de diversos tamaños de depósito, diversos tipos de agujas y cánulas y el uso de modos de funcionamiento versátiles. Existen diversos tipos aplicables de mecanismos de bombeo para la configuración del dispositivo de dos piezas.

35 Los mecanismos de suministro convencionales incluyen un mecanismo de bombeo de desplazamiento positivo lineal que tiene una rueda giratoria con rodillos, un estator y un tubo de suministro elástico. El tubo se localiza entre la rueda giratoria y el estator.

40 Mientras la rueda giratoria gira, los rodillos "aprietan" continuamente el tubo en una sola dirección, desplazando el fluido dentro del tubo desde el depósito hacia el puerto de salida proporcionado en el alojamiento. El estator se desvía por un resorte y se presiona hacia el tubo de suministro contra la rueda giratoria, evitando movimientos bruscos del tubo.

45 Los dispositivos de mecanismo de suministro convencionales adolecen de varias limitaciones:

50 ○ Los dispositivos son caros: cada parte (desechable y/o reutilizable) está encerrada dentro de un alojamiento diferente. Puesto que la parte desechable se debe reemplazar con frecuencia, por ejemplo cada 3 días, su alojamiento se convierte en un factor de coste importante. Se produce un incremento de coste adicional cuando el estator se configura para ser parte de la parte desechable.

○ Dificultades de sellado: es muy difícil fabricar las dos partes con una conexión perfecta debido a las tolerancias e inexactitudes del montaje que provocan un sellado imperfecto en la conexión de las partes.

55 ○ Inexactitudes en el suministro de fluido: el tubo de suministro, la rueda giratoria y el estator no están necesariamente localizados en la misma parte de la unidad de parche dosificador (por ejemplo, el estator y el tubo de suministro están localizados en la parte desechable, mientras que la rueda giratoria está localizada en la parte reutilizable). Al conectar las partes desechable y reutilizable entre sí, el ajuste de estos tres componentes puede ser mecánicamente imperfecto debido a las tolerancias de fabricación y la inexactitud del ensamblaje. Esto puede provocar un suministro de fluido inexacto.

60 ○ Los dispositivos no son seguros: la conexión inicial de la parte reutilizable y la parte desechable se realiza por el paciente y no en la fábrica. Por lo tanto, se puede producir una conexión errónea que dé lugar a una sobredosificación o una infradosificación del fármaco.

65 ○ Estado del contenido del depósito: puesto que el depósito está localizado dentro del alojamiento desechable, el paciente no es consciente del estado del fluido en el depósito durante el procedimiento de

cebado, es decir, mientras se llena el depósito, el paciente no es consciente de la cantidad actual de fluido dispuesto dentro del depósito.

Otra desventaja de los dispositivos de infusión de fármacos adheribles a la piel existentes está asociada con el procedimiento de inserción. En casos de inserciones defectuosas, se debe desechar todo el dispositivo, incluyendo el fluido que contiene (es decir, la insulina antes de usarse). Este procedimiento es engorroso y costoso.

En vista de lo anterior, sería deseable proporcionar dispositivos mejorados para la infusión médica mantenida de fluidos.

El documento US 2006/0122577 se refiere a un sistema modular de suministro de fármacos y divulga un dispositivo de suministro de fluidos de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación independiente 1 adjunta.

El documento US 2006/0264835 se refiere a un dispositivo médico montable en la piel que comprende una unidad de dispositivo transcutáneo y una unidad de depósito.

El documento EP 1177802 se refiere a un dispositivo de infusión de suministro de fármacos autónomo y portátil.

El documento WO 02/068015 se refiere a un dispositivo para suministrar transcutáneamente fluidos terapéuticos.

El documento US 5984894 se refiere a un infusor para infundir un líquido desde un depósito.

El documento WO 2008/078318, que forma parte del estado de la técnica para los propósitos del artículo 54(3) del CPE, divulga un dispositivo que incluye un soporte adherible a la piel para retener un dosificador de fluido terapéutico para suministrar un fluido terapéutico a un usuario.

El documento WO 2005/002649 se refiere a un dispositivo portátil de suministro de fármacos que tiene una aguja encapsulada.

El documento US 2006/264894 se refiere a un dispositivo de infusión que incluye una porción de alojamiento duradera y una porción desechable separable.

El documento WO 98/10807 se refiere a una bomba peristáltica en miniatura para uso médico que comprende un módulo de bomba y un módulo de casete.

El documento WO 2007/052277 se refiere a una bomba de infusión portátil modular que comprende una primera unidad reutilizable separada, una segunda unidad agotable separada y una tercera unidad desechable separada que tiene una cánula.

El documento WO 2006/108809 se refiere a un dispositivo médico montable en la piel que comprende una unidad de dispositivo transcutáneo y una unidad de procesamiento.

Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un dispositivo de suministro de fluido como se define en la reivindicación independiente 1 adjunta. Los modos de realización de la invención se definen en las reivindicaciones adjuntas que dependen de la reivindicación independiente 1.

Los modos de realización de la presente invención proporcionan dispositivos mejorados para la infusión médica mantenida de fluidos.

En algunos modos de realización se proporciona un dispositivo de suministro de fluido con una configuración que proporciona separación entre el dispositivo de infusión y el mecanismo de suministro de fármaco (es decir, aguja, cánula, conjunto de microagujas).

En algunas disposiciones se proporciona un dispositivo de suministro de fluido que se configura como una unidad de parche dosificador de fluido programable portátil en miniatura que tiene un tubo externo corto o sustancialmente ningún tubo externo, y que se puede adherir al cuerpo en cualquier localización deseada. Como se usa en el presente documento, la unidad de parche dosificador de fluido a veces se denominará parche dosificador o unidad dosificadora. Como se puede entender por un experto en la técnica, dicha referencia se proporciona aquí con propósitos ejemplares y no limitantes.

En algunas disposiciones, un dispositivo de suministro de fluido incluye una unidad de parche dosificador y una unidad portadora, que se puede adherir a la piel. Se puede conectar la unidad de parche dosificador a la unidad portadora. La unidad portadora retiene la unidad de parche dosificador fijada al cuerpo sin adherencia directa.

En algunos modos de realización, un dispositivo de suministro de fluido incluye una unidad de parche dosificador que se puede desconectar y volver a conectar al paciente, permitiendo de este modo la retirada temporal del dispositivo, en casos tales como darse un baño caliente, sauna, intimidad, etc. En base a la configuración del dispositivo, las desconexiones y reconexiones no dañan los diversos componentes del parche (por ejemplo, mecanismo de bombeo y aguja), el tejido circundante y/o al paciente.

En algunos modos de realización, el dispositivo de la presente invención incluye una unidad de parche dosificador y una unidad de soporte, donde la unidad de soporte es adherible a la piel, y donde la unidad de parche dosificador se puede conectar a y desconectar de la unidad de soporte a discreción del paciente.

En algunos modos de realización, el dispositivo de suministro de fluido tiene una unidad de parche dosificador que se puede programar mediante una unidad de control a distancia y/o mediante botones proporcionados en el parche dosificador.

El dispositivo de la presente invención contiene una unidad de parche dosificador que tiene dos partes: una parte desechable y una parte reutilizable. En consecuencia, se pueden disponer componentes relativamente costosos dentro de la parte reutilizable (por ejemplo, componentes electrónicos, mecanismo de impulso, transceptor, etc.) y se pueden disponer componentes relativamente económicos dentro de la parte desechable (por ejemplo, depósito, baterías, etc.).

El dispositivo de la presente invención incluye una unidad de parche dosificador que tiene dos partes, que después de la conexión permiten que el dispositivo unificado tenga un perfil delgado.

El dispositivo incluye un parche dosificador que tiene dos partes: una parte reutilizable y una parte desechable. Después de conectar las dos partes, el dispositivo unificado permite que el mecanismo de bombeo, que puede estar localizado en la parte reutilizable, dosifique fluido desde el depósito, localizado en la parte desechable.

El dispositivo incluye una unidad de parche dosificador que tiene dos partes y permite una conexión exacta, segura y fácil de usar de las dos partes.

En algunas disposiciones, el dispositivo incluye una unidad de parche dosificador que tiene dos partes: una parte reutilizable y una parte desechable. La parte reutilizable contiene un mecanismo de bombeo de desplazamiento positivo lineal que incluye una rueda giratoria y un estator. Después de conectar las dos partes, el mecanismo de bombeo permite la dosificación de fluido desde el depósito dispuesto en la parte desechable.

En algunas disposiciones, el dispositivo incluye una unidad de parche dosificador que tiene un depósito que permite un llenado simple del depósito y, durante el llenado, el usuario puede observar el fluido dispuesto dentro del depósito. En algunos modos de realización, se puede llevar a cabo el llenado del depósito mediante un adaptador específico.

En algunos modos de realización, el dispositivo incluye una unidad de parche dosificador que tiene dos partes: una parte reutilizable y una parte desechable, donde la batería se dispone dentro de la parte desechable. Por tanto, esto evita la participación del paciente en la manipulación y reemplazo de la batería.

En algunos modos de realización, la unidad de parche dosificador incluye dos partes: una parte reutilizable y una parte desechable, donde el sellado entre las partes, posterior a su conexión, es completo y no afecta a la función del dispositivo.

En algunos modos de realización, el dispositivo incluye una unidad de parche dosificador que permite la inserción manual de la aguja o la inserción automática de la aguja usando el objetivo de un insertador específico.

Algunos modos de realización de la presente invención se refieren a un dispositivo de suministro de fluido que incluye una unidad de parche dosificador que se puede adherir a la piel de un paciente y que suministra fluido terapéutico al cuerpo. En la siguiente descripción, a veces se puede hacer referencia a esta unidad como: unidad de parche dosificador adherible a la piel, parche dosificador, parche de infusión, unidad dosificadora, unidad de parche o dosificador intercambiable.

Algunos modos de realización de la invención se implementan como un dosificador de fluido programable portátil en miniatura. El dosificador se puede adherir a la piel en cualquier localización deseada. Las instrucciones de flujo de fluido se pueden programar manualmente presionando los botones localizados en el parche o se pueden transmitir de forma remota a la unidad de parche dosificador mediante la unidad de control a distancia. En algunos modos de realización, el dosificador es una unidad única que tiene dos partes: una parte reutilizable y una parte desechable. El dosificador se puede adherir directamente a la piel usando una unidad de soporte.

En algunos modos de realización, la unidad de parche dosificador incluye un depósito, un mecanismo de impulso

que puede incluir, por ejemplo, una CC eléctrica, un motor de pasos, un elemento de accionamiento de aleación con memoria de forma o similar y un mecanismo de bombeo tal como una bomba peristáltica, una bomba de jeringuilla/pistón o similar. La unidad de parche dosificador también puede incluir una fuente de alimentación y componentes electrónicos. En algunas disposiciones, la unidad de parche dosificador emplea una bomba de desplazamiento positivo lineal compuesta por una rueda giratoria y rodillos que aprietan un tubo de suministro contra un estator desplazando el fluido desde un depósito hacia el cuerpo. La conexión de las dos partes se realiza insertando la parte desechable en la parte reutilizable. Cerrar la parte reutilizable sobre la parte desechable con una cubierta puede establecer conexiones eléctricas y una fuente de alimentación para activar los componentes electrónicos y la rueda giratoria. Además, se puede acoplar la rueda giratoria al estator que aprieta el tubo de suministro contra la rueda giratoria, permitiendo el bombeo de fluido.

Se puede realizar el suministro de fluido al compartimento subcutáneo usando una cánula blanda. Se puede insertar la cánula ya sea manualmente o usando un insertador específico seguido de la retirada del miembro de penetración.

En algunas disposiciones, la comunicación entre la unidad de parche y la cánula dentro del compartimento subcutáneo se puede realizar como sigue:

- conectando directamente la cánula al puerto de salida de una unidad de parche;
- conectando el equipo de infusión (un tubo corto) a la unidad de parche, ya sea directamente o por medio de una boquilla Luer;
- penetrando, por medio de una porción de pocillo, un elemento de recogida de fluido y la piel del paciente usando una cánula.
- separando la unidad de soporte que contiene el soporte y la cánula. El usuario puede conectar y desconectar la unidad de parche dosificador de la unidad de soporte. Una luz de conexión corta (localizada en la unidad de parche dosificador) perfora una membrana autosellada (por ejemplo, una membrana de goma localizada en la unidad de soporte).

En algunos modos de realización, el dispositivo puede incluir una o más de las siguientes unidades y partes:

1. Una unidad de parche dosificador que contiene los mecanismos de impulso y bombeo, un depósito, un tubo de suministro y un puerto de salida. En algunos modos de realización, la unidad de parche dosificador incluye dos partes como sigue:

- i. Una parte reutilizable, que contiene componentes que se pueden usar muchas veces, tales como los mecanismos de impulso y bombeo.
- ii. Una parte desechable, que contiene componentes desechables que se pueden usar hasta vaciar el depósito, tales como el depósito, el tubo de suministro y el puerto de salida. Puede contener también una lámina plana con una capa adhesiva orientada hacia la piel y un medio de conexión para permitir la conexión de la unidad de parche dosificador a una unidad de soporte.

2. Una unidad de soporte que contiene las siguientes partes:

i. Una parte de soporte, que se configura como una lámina elástica. Su parte inferior está recubierta con un adhesivo para permitir la adherencia a la piel. Su lado superior incluye medios de conexión para conexión y desconexión de la unidad dosificadora.

ii. Un cánula y un miembro de penetración. El miembro de penetración se retira después de la inserción. Se pueden insertar subcutáneamente la cánula y el miembro de penetración, ya sea manualmente o con la ayuda de un insertador. Se puede insertar la cánula manualmente o usando un insertador como sigue:

- 1. externamente a la unidad dosificadora: un tubo externo corto que conecta la cánula y el puerto de salida de la unidad de parche dosificador;
- 2. a través de una porción de pocillo; o
- 3. usando un componente de la parte de soporte.

iii. Una porción de pocillo.

3. Una unidad de control a distancia para programar el flujo y la adquisición de datos.

En algunos modos de realización, los dispositivos divulgados en el presente documento se pueden usar para infusión médica de fluidos terapéuticos en el cuerpo.

5 En algunos modos de realización se proporciona un dispositivo para infusión médica mantenida con inyección a tasa controlada de un fluido terapéutico en el cuerpo.

10 En algunos modos de realización, el dispositivo de la presente invención para infusión médica es delgado, no tiene tubo externo y se puede adherir a la piel de un paciente (por ejemplo, parche de infusión adherible a la piel).

En algunos modos de realización, el parche de infusión adherible a la piel de la presente invención incluye un depósito, un tubo de suministro y un puerto de salida que permite la comunicación fluida con una cánula insertada subcutáneamente a través de una porción de pocillo.

15 El parche de infusión adherible a la piel incluye dos partes: una parte reutilizable y una parte desechable. La parte reutilizable puede incluir componentes electrónicos y el mecanismo de impulso, y la parte desechable puede incluir el depósito, el tubo de suministro y el puerto de salida.

20 En algunas disposiciones se proporciona un sistema que incluye una unidad de parche de infusión adherible a la piel que tiene dos partes. La unidad de parche de infusión se puede fijar directamente a la piel usando una unidad de soporte.

25 En algunos modos de realización se proporciona un dispositivo que incluye una unidad de parche dosificador que se puede desconectar y reconectar.

En algunas disposiciones se proporciona un procedimiento para infusión médica que permite la infusión de un fluido terapéutico en el cuerpo del paciente a través de una cánula insertable subcutáneamente, flexible y blanda. La cánula se puede insertar en el cuerpo del paciente manualmente por el paciente o usando un insertador accionado por resorte.

30 En algunas disposiciones se proporciona un sistema fiable, seguro, exacto y fácil de usar que incluye una unidad de parche de infusión adherible a la piel.

35 En algunos modos de realización, un parche de infusión adherible a la piel de bajo coste, de acuerdo con la presente invención, incluye dos partes: una parte reutilizable y una parte desechable, en la que el coste de producción de la parte desechable es bajo (donde la parte desechable incluye unos pocos componentes relativamente económicos).

40 En algunas disposiciones, el parche de infusión adherible a la piel tiene una parte reutilizable y una parte desechable, donde la parte desechable contiene un depósito transparente que permite al paciente ver la cantidad de fluido durante el llenado y el funcionamiento de la bomba.

45 En algunas disposiciones, el parche de infusión adherible a la piel incluye una parte reutilizable y una parte desechable, donde los componentes de la bomba están localizados en la parte reutilizable. Los ajustes iniciales se pueden realizar en fábrica y no por el paciente, permitiendo de este modo una mayor exactitud y rendimiento de la bomba de fluido.

50 En algunas disposiciones, el parche de infusión adherible a la piel incluye una parte reutilizable y una parte desechable, donde la conexión entre las dos partes está bien sellada, estableciendo de este modo una unidad de parche dosificador estanca al agua que evita la entrada de agua, las fugas o la entrada de contaminantes.

Breve descripción de los dibujos

55 Se hará una descripción detallada de los modos de realización de la invención con referencia a los dibujos adjuntos, en los que números de referencia similares designan partes correspondientes en las diversas figuras, y en los que:

60 La figura 1 ilustra un dispositivo dosificador de fluido ejemplar que incluye una unidad dosificadora y una unidad de control a distancia.

Las figuras 2A-C ilustran una unidad dosificadora de dos partes ejemplar y la disposición de la parte desechable dentro de la parte reutilizable.

65 Las figuras 3A-B ilustran una fijación directa ejemplar de la unidad dosificadora al cuerpo.

Las figuras 4A-C ilustran una adherencia ejemplar de la unidad dosificadora a la piel del paciente usando una

unidad de soporte, de acuerdo con algunos modos de realización de la presente invención.

Las figuras 5A-D ilustran una adherencia ejemplar de la unidad dosificadora a la piel del paciente usando una unidad portadora.

Las figuras 6A-B ilustran modos de funcionamiento ejemplares de la unidad dosificadora.

Las figuras 7A-C ilustran una parte reutilizable ejemplar que contiene el cuerpo y la cubierta, en las que la parte desechable puede residir dentro de la porción de cuerpo de la parte reutilizable.

Las figuras 8A-C ilustran una parte reutilizable ejemplar, que incluye una cubierta, y la parte desechable, en las que la cubierta y el cuerpo de la parte reutilizable están unidas por una bisagra.

Las figuras 9A-D ilustran una parte desechable ejemplar durante los procedimientos de llenado y cebado.

Las figuras 10A-C ilustran las partes reutilizable y desechable ejemplares y su conexión.

Las figuras 11A-D ilustran un mecanismo de sellado ejemplar de la unidad dosificadora.

Las figuras 12A-H ilustran una adherencia ejemplar de la unidad dosificadora al cuerpo del paciente usando una unidad portadora.

Las figuras 13A-B ilustran una porción portadora ejemplar que está fijada a la parte desechable y sirve como portadora para la unidad de parche dosificador.

Las figuras 14A-D ilustran un dispositivo dosificador ejemplar, en el que el tubo de suministro se extiende desde la unidad de parche dosificador conectada a un equipo de infusión.

Las figuras 15A-C ilustran una unidad de parche dosificador ejemplar provista de una disposición de pocillo, de acuerdo con algunos modos de realización de la presente invención.

Las figuras 16A-B ilustran un cartucho de penetración y un miembro de penetración ejemplares del dispositivo dosificador, de acuerdo con algunos modos de realización de la presente invención.

Las figuras 17A-C ilustran una inserción de un cartucho de penetración (incluyendo la cánula) ejemplar en la disposición de pocillo usando un insertador.

Las figuras 18A-D ilustran una unidad de soporte y una unidad de cartucho de penetración ejemplares, de acuerdo con algunos modos de realización de la presente invención.

Las figuras 19A-D ilustran vistas en sección transversal ejemplares de la unidad de soporte y la unidad de cartucho de penetración y su conexión, de acuerdo con algunos modos de realización de la presente invención.

Las figuras 20A-B ilustran una unidad de parche dosificador ejemplar con un puerto de salida que tiene una luz de conexión, de acuerdo con algunos modos de realización de la presente invención.

Las figuras 21A-C ilustran vistas en sección transversal ejemplares de la conexión y desconexión de la unidad de parche dosificador a y de la unidad de soporte, de acuerdo con algunos modos de realización de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

Las figuras 1-6B ilustran un sistema o dispositivo de suministro de fluido (1) y diversas posibilidades para su fijación al cuerpo. La figura 1 muestra el dispositivo (1) para infusión médica de fluidos terapéuticos en el cuerpo. El dispositivo (1) incluye una unidad dosificadora (10) y una unidad de control a distancia (40). Como se puede entender por un experto en la técnica, la unidad dosificadora (10) puede tener la forma de cualquier tipo de dispositivo dosificador, tal como un parche dosificador, y que la presente invención no se limita a un parche. Los términos "unidad dosificadora" y "parche dosificador" se usarán de manera intercambiable a lo largo de la siguiente descripción y tienen el mismo significado. En algunos modos de realización, la unidad de control a distancia (40) puede incluir diversos controles, un procesador y capacidades de comunicación, que pueden interactuar y controlar el funcionamiento de la unidad dosificadora (10). La unidad de control a distancia (40) también puede incluir una pantalla de visualización (44) que puede visualizar el estado y otra información del paciente (los términos "paciente" y "usuario" se usan en esta descripción). La unidad dosificadora (10) también puede incluir diversos controles, un procesador y capacidades de comunicación además de otros componentes, que se describen a continuación. Los componentes de la unidad dosificadora (10) interactúan con los componentes de la unidad de control a distancia (40) con propósitos operativos.

En referencia a las figuras 2A-2C, la unidad de parche dosificador (10) incluye una parte reutilizable (100) y una parte desechable (200). La parte reutilizable (100) y la parte desechable (200) se pueden conectar entre sí, como se ilustra en la figura 2C.

Las figuras 2A-C ilustran la conexión de las dos partes. La figura 2A muestra la inserción de la parte desechable (200) en la parte reutilizable (100). La figura 2B muestra la parte desechable (200) dispuesta dentro de la parte reutilizable (100) y la porción de cubierta (102) cerrándose. La figura 2C muestra la unidad de parche dosificador (10) cuando la porción de cubierta (102) está cerrada y la parte desechable (200) está insertada dentro de la parte reutilizable (100).

Las figuras 3A-B muestran ejemplos de la adherencia de la unidad de parche dosificador (10) a la piel (5) de un paciente. La figura 3A muestra la adherencia de la unidad de parche dosificador (10) a la piel (5). La figura 3B muestra la unidad de parche dosificador (10) adherida estando lista para funcionar.

En otro modo de realización mostrado en las figuras 4A-C, primero se puede adherir una unidad de soporte (20) a la piel (5) y, a continuación, la unidad de parche dosificador (10) se puede conectar a y desconectar de la unidad de soporte (20) a discreción del paciente. La figura 4A muestra la unidad de soporte (20) adherida al cuerpo del paciente. La figura 4B muestra la conexión de la unidad de parche dosificador (10) a la unidad de soporte (20). La figura 4C muestra la unidad de parche dosificador (10) después de que se haya conectado a la unidad de soporte (20), estando lista para funcionar.

Las figuras 5A-D muestran la fijación de la unidad de parche dosificador (10) al paciente usando una unidad portadora (30) específica. La figura 5A muestra la fijación de la unidad portadora (30) a la piel (5). La figura 5B muestra la unidad portadora (30) adherida. La figura 5C muestra la conexión de la unidad de parche dosificador (10) a la unidad portadora (30). La figura 5D muestra la unidad de parche dosificador (10) conectada a la unidad portadora (30) y lista para funcionar. Como se puede entender por un experto en la técnica, la unidad de soporte (30) se puede fijar al cuerpo del paciente en cualquier localización deseada.

La unidad portadora (30) se puede conectar a la unidad dosificadora (10) antes de que la unidad de soporte se adhiera a la piel (5) del paciente.

Las figuras 6A-B muestran modos de funcionamiento de la unidad de parche dosificador (10). El paciente puede hacer funcionar la unidad de parche dosificador (10) ya sea usando una unidad de control a distancia (40) (mostrada en la figura 6A) o usando uno o más botones (15) localizados en la unidad de parche dosificador (10), como se muestra en la figura 6B. La unidad de control a distancia (40) puede ser, por ejemplo, un controlador a distancia específico, un teléfono móvil, un asistente de datos personal ("PDA"), un reloj, un ordenador personal ("PC"), un ordenador portátil, un iPod o cualquier otro dispositivo electrónico adecuado para hacer funcionar la unidad de parche dosificador.

La unidad de control a distancia se puede comunicar con la unidad de parche dosificador por medio de comunicación inalámbrica, así como por cualquier otro procedimiento adecuado, por ejemplo, inducción, transmisión de RF, transmisión de IR, etc., o por comunicación por cable. La comunicación entre la unidad de control a distancia y la unidad de parche dosificador (10) puede ser unidireccional (es decir, comunicación en un sentido) o bidireccional (es decir, comunicación en ambos sentidos).

En algunas disposiciones, la unidad de control a distancia puede incluir un sensor de glucosa (no mostrado en las figuras 6A-B) que está acoplado a la unidad de control a distancia. La detección de los niveles de concentración de glucosa se puede llevar a cabo por diversas técnicas de detección tales como electroquímicas, ópticas o similares. En algunas disposiciones se puede usar una muestra de sangre del paciente en asociación con una tira reactiva convencional que se inserta en un puerto específico que se localiza en la unidad de control a distancia.

Las figuras 7A-C muestran la unidad de parche dosificador (10) que tiene dos partes: una parte reutilizable (100) y una parte desechable (200).

La figura 7A muestra la parte reutilizable (100) que tiene una porción de cuerpo (101) y una porción de cubierta (102) separada. La figura 7A también muestra la parte desechable (200) que se puede configurar para que tenga un tamaño más pequeño que la parte reutilizable (100), de modo que se pueda disponer en el interior de la parte reutilizable (100). La figura 7B muestra la inserción de la parte desechable (200) en la parte reutilizable (100). Para insertar la parte desechable (200) en la parte reutilizable (100), la porción de cubierta (102) se retira de la parte reutilizable (100), es decir, se separa de la porción de cuerpo (101). En algunas disposiciones, la parte desechable (200) es un casete que puede entrar en la cavidad de la porción de cuerpo (101) de la parte reutilizable (100). La figura 7C muestra la parte desechable (200) dispuesta dentro de la porción de cuerpo (101) de la parte reutilizable (100) y la porción de cubierta (102) se vuelve a fijar a la porción de cuerpo (101) y se cierra. El funcionamiento de la unidad de parche dosificador (10) es posible solo cuando la parte desechable de

tipo casete (200) está situada apropiadamente dentro de la porción de cuerpo (101). Para lograr un ajuste apropiado, la parte desechable de tipo casete (200) y la cavidad de la porción de cuerpo (101) se configuran para permitir un deslizamiento suave de la parte desechable (200) en la porción de cuerpo (101).

Las figuras 8A-C muestran una disposición en la que la porción de cuerpo (101) y la porción de cubierta (102) de la porción reutilizable (100) están unidas por una bisagra o un pivote (103) para permitir que pivote la porción de cubierta (101). La figura 8A muestra la parte reutilizable (100) cerrada (en el lado izquierdo de la figura 8A) y la parte reutilizable (100) abierta (en el lado derecho de la figura 8A) y la parte desechable (200) (en la parte inferior de la figura 8A). Como se ilustra en la figura 8A, el pivote (103) está dispuesto en el lado derecho de la parte reutilizable (100). Como se puede entender por un experto en la técnica, el pivote (103) se puede disponer en cualquier lado de la parte reutilizable (100) y se puede diseñar para disponerse a lo largo de toda la longitud de un lado de la parte reutilizable (100). La figura 8B muestra la inserción de la parte desechable (200) en la porción de cuerpo (101) de la parte reutilizable (100). La porción de cubierta (102) se abre, exponiendo de este modo el interior de la porción de cuerpo (101) y la parte desechable (200) se inserta en la porción de cuerpo (101). Posteriormente a la inserción, se cierra la cubierta (102). La figura 8C muestra la parte desechable (200) dispuesta dentro de la parte reutilizable (100) y la cubierta (102) cerrándose.

Las figuras 9A-D muestran detalles adicionales de una disposición ejemplar de la parte desechable (200) y un depósito (220) durante los procedimientos de llenado y cebado. La figura 9A muestra componentes de la parte desechable (200), que incluyen un depósito (220), un puerto de llenado (213), un tubo de suministro (230) y una batería (240). El puerto de llenado (213) está en comunicación fluida con el depósito (220) y permite el llenado del depósito (220) con fluido terapéutico, por ejemplo, insulina. El depósito (220) está en comunicación fluida con el tubo de suministro (230), a través del que se suministra fluido terapéutico a un puerto de salida (210) para su posterior suministro al paciente por medio de, por ejemplo, una cánula (no mostrada en las figuras 9A-D). En algunos modos de realización, el puerto de llenado (213) incluye un dispositivo de bloqueo, tal como una membrana de goma, que evita el escape de fluido del depósito (220) por medio del puerto de llenado (213). La batería (240) se acopla fuera del depósito (220) y alimenta el dispositivo (10).

En algunas disposiciones se puede disponer un estator (no mostrado en la figura 9A) en la parte reutilizable (como se ilustra en las figuras 10A-C a continuación) en lugar de disponerse en la parte desechable del dispositivo (10). En algunas disposiciones, la parte desechable (200) localizada dentro de la porción de cuerpo (101) de la parte reutilizable (100) puede carecer de alojamiento, ya que el alojamiento de la parte reutilizable protege la parte desechable y sus componentes.

En algunas disposiciones, la necesidad de un único alojamiento reutilizable puede ser un factor importante de reducción de costes, reduciendo de este modo significativamente el coste de fabricación del dispositivo (10), así como el coste final para el consumidor. Además, al menos una porción del alojamiento de la parte reutilizable (100) puede ser transparente para permitir que el paciente vigile continuamente el nivel y/o el contenido del fluido en el interior del depósito (220). Las figuras 9B-D muestran procedimientos de llenado y cebado. Las figuras 9B-C muestran el llenado del depósito (220) con una jeringuilla (215) a través del puerto de llenado (213). En algunas disposiciones se puede usar un adaptador (no mostrado en las figuras 9A-D) para conectar la jeringuilla (215) y el puerto de llenado (213). Un ejemplo de dicha conexión se detalla en una solicitud de patente de titularidad común: la solicitud de patente provisional de EE. UU. n.º de serie 60/838.660, presentada el 18 de agosto de 2006 y la solicitud de patente internacional WO 2008/020447 presentada el 16 de agosto de 2007. Posteriormente a la fijación de la jeringuilla (215) al puerto de llenado (213), el contenido de la jeringuilla (215) se transfiere al depósito (220) (típicamente, bajo presión al presionar un émbolo de la jeringuilla). Como se establece anteriormente, el usuario puede ser capaz de observar el llenado del depósito (220), como se ilustra en la figura 9C.

La figura 9D muestra un procedimiento de cebado, que se realiza posteriormente al llenado del depósito (220). Durante el procedimiento de cebado, la parte desechable (200) se mantiene en posición vertical y la presión del fluido creada por el usuario al presionar el émbolo de la jeringuilla fuerza la salida de las burbujas/bolsas de aire del depósito (220) y el llenado del tubo de suministro (230). El procedimiento de cebado se realiza hasta que el fluido comienza a gotear por el puerto de salida (210), como se muestra en la figura 9D.

Las figuras 10A-C muestran en detalle una conexión de las partes reutilizable y desechable. La figura 10A muestra la parte reutilizable (100) y sus componentes. Los componentes incluyen una estructura de bomba de desplazamiento positivo lineal que está compuesta por una rueda giratoria (110) con rodillos (no mostrada en la figura 10A), un motor (120) con engranaje(s) (no mostrado en la figura 10A), un estator (190) y una placa de circuito impreso ("PCB") (130). La PCB (130) está acoplada al motor (120), lo que fuerza la rotación de la rueda giratoria (110). Tras la rotación de la rueda giratoria, los rodillos dispuestos en el interior de la rueda giratoria interactúan con el estator (190). En algunos modos de realización, el estator (190) se puede disponer dentro de la cubierta (102), mientras que los componentes restantes de la bomba de desplazamiento positivo lineal se pueden disponer en el interior de la porción de cuerpo (101) de la parte reutilizable (100). El estator (190) está además acoplado a un resorte (191), que, a su vez, está acoplado a la cubierta (102). El resorte (190) crea tensión y permite que el estator (190) presione contra el tubo de suministro (230), como se muestra en la figura

10C, cuando se inserta la parte desechable (200) en la parte reutilizable (100) y se cierra la cubierta (102).

La parte reutilizable (100) incluye además dos botones (15) que permiten el funcionamiento manual de la unidad de parche dosificador (10) (por ejemplo, sin la unidad de control a distancia (40)). La función de los botones (15) puede variar y puede incluir encender/apagar el dispositivo (10), programar/hacer que el dispositivo (10) inyecte una dosis en bolo y/o una dosificación basal de fluido terapéutico (por ejemplo, insulina) al paciente, o cualquier otra función. A cada botón (15) se le puede asignar su propia función. En algunos modos de realización, a los dos botones se les puede asignar la misma función (por ejemplo, inyección de una dosis en bolo) por motivos de seguridad, evitando presionarlos involuntariamente.

La figura 10B muestra la parte desechable (200) insertándose en la parte reutilizable (100). La cubierta (102) se abre usando la bisagra/pivote (103) y la porción interior del cuerpo (101) queda expuesta. A continuación, la parte desechable (200) se inserta en el interior de la porción de cuerpo (101). Tras la inserción, se conecta la batería (240) a la PCB (130) usando contactos eléctricos (119) y se superpone el tubo de suministro (230) a la rueda giratoria (110), como se ilustra en la figura 10B. Tras la conexión de la batería (240) a la PCB (130), se puede encender el dispositivo (10).

La figura 10C muestra la unidad de parche dosificador (10) posteriormente a la colocación de la parte desechable (200) dentro de la porción de cuerpo (101) de la parte reutilizable (100) y después de cerrar la porción de cubierta (102). Como se establece anteriormente, en esta posición, la batería (240) se conecta eléctricamente a la placa (130) y se suministra alimentación para activar los componentes electrónicos y la rueda giratoria (110). Además, la rueda giratoria (110) está yuxtapuesta (es decir, colocada muy cerca o al lado de) al estator (190) (soportado por el resorte (191)) de modo que aprieta el tubo de suministro (230) contra la rueda (110) permitiendo el bombeo peristáltico del fluido.

La localización del estator (190) dentro de la porción de cubierta (102) de la parte reutilizable proporciona exactitud e interacción fiable entre la rueda giratoria (110), el tubo de suministro (230) y el estator (190). Elimina además las inexactitudes debidas a las tolerancias de montaje y fabricación.

El puerto de salida (210) se puede configurar para que sobresalga fuera de la parte reutilizable (100), como se ilustra en la figura 10C. De esta manera, tras el funcionamiento del dispositivo (10), se bombea fluido terapéutico desde el depósito (220) al tubo de suministro (230), en el que una porción del tubo de suministro (230) se coloca entre el estator (190) y la rueda giratoria (110), y además se suministra al puerto de salida (110) para su suministro adicional al paciente por medio de una cánula. Diversas velocidades/frecuencias de rotación de la rueda giratoria (110) y/o rodillos dispuestos dentro de la rueda giratoria (110) junto con la presión aplicada por el estator (190) pueden determinar la cantidad de fluido terapéutico suministrado al paciente (por ejemplo, dosis basal frente a dosis en bolo).

Las figuras 11A-D muestran una disposición ejemplar del mecanismo de sellado de la unidad de parche dosificador (10). La figura 11A muestra la parte desechable (200) que incluye dos juntas (por ejemplo, juntas tóricas de goma): una junta superior (104) y una junta inferior (105). En algunos modos de realización, las juntas (104) y (105) se pueden disponer alrededor de porciones del depósito (220), así como porciones del tubo de suministro (230). Además, las juntas (104) y (105) se pueden configurar para que coincidan con el perímetro de la porción de cuerpo (101) y la cubierta (102).

La figura 11B muestra la conexión de la parte desechable (200) y la parte reutilizable (100). Las juntas (104) y (105) mantienen el sellado de la unidad de parche dosificador (10) después de situar la parte desechable (200) dentro de la parte reutilizable (100) y después de pivotar la porción de cubierta (102) para cerrar la porción de cuerpo (101). La figura 11C muestra la unidad de parche dosificador (10) cuando se abre la porción de cuerpo (101). La figura 11D muestra la unidad de parche dosificador (10) con la porción de cuerpo (101) cerrada por la porción de cubierta (102). Debido a que las juntas (104) y (105) coinciden con los perímetros de la porción de cuerpo (101) y la cubierta (102), la unidad de parche dosificador (10) está completamente sellada y se permite el suministro de fluido desde el depósito (220) a través del puerto de salida (210). En algunos modos de realización, los botones (15) se pueden volver operativos tras cerrar la cubierta (102), lo que garantiza que se cree una conexión sellada entre la cubierta (102) y la porción de cuerpo (101).

Las figuras 12A-H muestran la unidad de parche dosificador (10) fijada al cuerpo del paciente usando una unidad portadora (30). La unidad portadora (30) es un marco con un adhesivo que se conecta a la piel (5). El adhesivo se puede disponer en la porción inferior del marco. La unidad portadora (30) sirve como portadora para la unidad de parche dosificador (10) y permite la conexión y desconexión entre ellas. Las figuras 12A-B muestran la conexión de la unidad de parche dosificador (10) a la unidad portadora (30). El marco de la unidad portadora (30) incluye además un borde (14) que rodea un área configurada para acomodar la colocación de la unidad dosificadora (10), como se ilustra en las figuras 12C-D. Las figuras 12C-D muestran la unidad de parche dosificador (10) conectada a la unidad portadora (30). En esta configuración, la unidad de parche dosificador (10) y la unidad portadora (30) constituyen el dispositivo de suministro de fluido (1). La unidad dosificadora (10) se puede asegurar a la unidad portadora (30) por medio de encaje a presión o cualquier otro mecanismo adecuado.

Las figuras 12E-F muestran el dispositivo (1) adhiriéndose a la piel (5). La capa adhesiva (no mostrada en las figuras 12E-F) se asegura a la piel (5) del paciente, asegurando de este modo la unidad portadora (30) a la piel del paciente. La capa adhesiva puede permitir múltiples fijaciones (es decir, adhesivo de usos múltiples) o una fijación de un solo uso (es decir, un adhesivo de un solo uso). Las figuras 12G-H son una vista lateral y una vista en perspectiva, respectivamente, del dispositivo (1) que está fijado a la piel (5).

Las figuras 13A-B muestran otra unidad de parche dosificador (10) ejemplar, donde la unidad desechable (200) se puede acoplar directamente a la porción portadora, que, a su vez, está asegurada a la piel del paciente. En referencia a las figuras 13A-B, una porción portadora (202) se fija a la parte desechable (200). Sin embargo, se debe tener en cuenta que, después de conectar las partes reutilizable (100) y desechable (200), la unidad de parche dosificador (10) se puede adherir directamente a la piel (5). La parte desechable (200) (por ejemplo, con un portador unitario) se puede recibir, al menos en parte, dentro de la parte reutilizable (100). En algunas disposiciones, la unidad (10) no puede funcionar sin que la parte reutilizable esté fijada a la parte desechable (200). Uno de los problemas de los adhesivos convencionales es que la mayoría de ellos están diseñados únicamente para un solo uso, por lo que la adherencia de los componentes de la parte reutilizable (100) a la piel del usuario puede ser indeseable. Una de las ventajas de la disposición mostrada en las figuras 13A-B es que reduce el número de componentes en el sistema, proporciona al usuario una manera simple y eficaz de fijar el dispositivo, así como que reduce el coste de fabricación del dispositivo y el coste final para el usuario.

Las figuras 14A-D muestran un uso ejemplar de un equipo de infusión conjuntamente con la unidad de parche dosificador (10). La figura 14A muestra la unidad de parche dosificador (10). El tubo de suministro (230) se extiende desde la unidad de parche dosificador (10) hasta un sitio de inserción en el cuerpo del paciente (no mostrado en la figura 14A). El sitio de inserción se puede localizar fuera del área de la piel que está cubierta por la unidad portadora (30) adherida (como se muestra en las figuras 14B-D).

La figura 14B muestra la unidad de parche dosificador (10) ensamblada adherida a la piel (5) usando una unidad portadora (30). El tubo de suministro (230) sobresale de la unidad (10). La figura 14B ilustra además un equipo de infusión (50). El equipo de infusión (50) incluye un buje (54), un tubo conector (52), una cánula (330) y un miembro de penetración (320). El tubo conector (52) está acoplado al buje (54). El miembro de penetración (320) puede incluir una aguja o cualquier otro instrumento de penetración (331) que perfora la piel del paciente en una localización deseada (es decir, el sitio de inserción). Como se muestra en la figura 14B, el miembro de penetración (320) junto con la aguja (331) están acoplados al buje (54) y la aguja (331) se coloca a través de la cánula (330) y sobresale de la cánula (330).

La figura 14C muestra la unidad de parche dosificador (10) adherida a la piel (5) del paciente y conectada además al equipo de infusión (50). En algunos modos de realización, el tubo conector (52) se acopla al tubo de suministro (230) y, a continuación, la aguja (331) del miembro de penetración (320) perfora la piel (5) en el sitio de inserción y permite la inserción de la cánula (330) con la aguja (331) dispuesta en la cánula (330), como se ilustra en la figura 14C. En algunos modos de realización, la perforación de la piel puede tener lugar antes de la conexión de los tubos (52) y (320). Al perforar la piel (5) del paciente, se puede suministrar fluido terapéutico (por ejemplo, insulina) al tejido subcutáneo del paciente por medio del tubo de suministro (230), a través del tubo conector (52) y por el interior de la cánula (330).

Posteriormente a la perforación de la piel (5), el miembro de penetración (320) se retira del buje (54) dejando la cánula (330) insertada subcutáneamente debajo de la piel (5), como se ilustra en la figura 14D. Como se establece anteriormente, la cánula (330) está en comunicación fluida con el depósito (220) localizado dentro de la unidad de parche dosificador (10) por medio de los tubos (52) y (230). En algunas disposiciones, para asegurar además el buje (54) y la cánula (330), el buje (54) puede tener una tira adhesiva en su porción inferior que permite la adhesión del buje a la piel (5) una vez que la piel se perfora por el miembro de penetración (320). Además, en algunas disposiciones, el dispositivo (10) se puede volver operativo solo tras la detección de una conexión de los tubos (52) y (230) y/o la retirada del miembro de penetración (320) del buje (54).

Las figuras 15A-17C ilustran modos de realización ejemplares de la invención que muestran la conexión del depósito (220) a la cánula (330) usando una disposición de pocillo (60) y un cartucho de penetración (62). Un ejemplo de dicha conexión se divulga en las solicitudes de patentes de titularidad común: la solicitud de patente provisional de EE. UU. n.º de serie 60/833.110, presentada el 24 de julio de 2006, y 60/837.877, presentada el 14 de agosto de 2006 y la solicitud de patente internacional WO 2008/012817, presentada el 24 de julio de 2007. La disposición de pocillo (60) permite localizar el sitio de inserción debajo de la unidad dosificadora (10) y/o la unidad portadora (30) en lugar de estar localizado fuera, como se ilustra en las figuras 14A-D. La disposición de pocillo (60) evita además desconexiones accidentales del tubo de suministro (230) del tubo de conexión del equipo de infusión (50), mostrado en las figuras 14A-D.

La figura 15A muestra una parte desechable (200) ejemplar que incluye la batería (240), el depósito (220) y el puerto de salida (210). El puerto de salida (210) incluye la disposición de pocillo (60). La disposición de pocillo (60) está en comunicación fluida con el depósito (220) por medio de un tubo de suministro (230).

La figura 15B muestra toda la unidad dosificadora (10), en la que las partes reutilizable y desechable están acopladas entre sí y la porción de cubierta (102) se está cerrando. El depósito (220) se configura para suministrar fluido terapéutico a la disposición de pocillo (60) por medio del tubo de suministro (230) que se está comprimiendo por la rueda giratoria (110) y el estator (190).

La figura 15C es una vista en sección transversal ampliada de la disposición de pocillo (60) tomada a lo largo de la línea A-A. La disposición de pocillo (60) incluye una extensión de conector de tubo (69) que está conectada al tubo de suministro (230) usando un encaje a presión, conexión de Luer, o cualquier otro tipo de conexión. En algunos modos de realización, la extensión (69) incluye una pluralidad de dientes (61) que evitan el deslizamiento del tubo (230) cuando el tubo (230) se encaja sobre la extensión (69), como se muestra en la figura 15C. La disposición de pocillo (60) incluye además un alojamiento (65) que incluye un orificio (64). El orificio (64) puede ser un canal cerrable que está en comunicación fluida con el tubo de suministro (230) cuando el tubo (230) se encaja sobre la extensión (69). Dicha comunicación fluida se proporciona mediante un canal (67) dispuesto dentro del alojamiento (65). El orificio (64) puede tener una sección transversal cilíndrica, cuadrada, ovalada o cualquier otra adecuada. El orificio (64) permite además la inserción de un cartucho de penetración que incluye una cánula u otros dispositivos que portan una cánula o cualquier otro dispositivo/canal de suministro de fluido. Como se ilustra en la figura 15C, la disposición de pocillo (60) está en comunicación fluida con el puerto de salida (210), a través del que se inserta un miembro de penetración que porta la cánula para suministrar el fluido al paciente.

La figura 16A muestra el cartucho de penetración (62) que tiene una porción de cuerpo (63), la cánula (330) y una membrana autosellable (313). El cartucho de penetración (62) incluye además un canal (319) que se extiende desde la parte superior de la porción de cuerpo (63) por el interior de la cánula (330). El canal (319) acomoda la colocación de un miembro de penetración (320) (mostrado en el lado derecho de la figura 16A). La membrana autosellable (313) se configura para sellar el canal (319) cuando el miembro de penetración (320) se retira del cartucho (62). El miembro de penetración (320) se compone de una cuchilla (321) que tiene un extremo afilado (327) y un agarre (322). El miembro de penetración (320) se adapta para perforar la superficie de la piel (5). La figura 16B muestra el miembro de penetración (320) insertado en el cartucho de penetración (62).

Las figuras 17A-C muestran la inserción y colocación subcutánea de la cánula (330) en el cuerpo del paciente. En algunas disposiciones, la inserción y colocación subcutánea de la cánula (330) se puede realizar usando un dispositivo de inserción, también denominado insertador. La figura 17A es una vista en sección transversal de un insertador (90) ejemplar. El insertador (90) incluye un alojamiento hueco (405) que acomoda la colocación/carga del miembro de penetración (320). El alojamiento (405) incluye además un resorte liberable (407) que interactúa con el alojamiento (405) para liberar el miembro de penetración (320) en la disposición de pocillo (60) y el mecanismo de tope, por ejemplo, las restricciones (99 y 99'), que evita el deslizamiento/fallo de accionamiento del miembro de penetración (320). El alojamiento (405) incluye además salientes (92) que interactúan con los rebajos (212) correspondientes creados en la disposición de pocillo (60). La interacción entre los salientes (92) y los rebajos (212) asegura además el alojamiento (405) que está cargado con el miembro de penetración (320) al alojamiento de la disposición de pocillo (60). Esto permite una inserción más precisa del miembro de penetración (320) y la cánula (330) en el sitio de inserción, como se ilustra en la figura 17B. Una configuración y funcionamiento ejemplares del insertador (90) se divulga en la solicitud de patente provisional de titularidad común de EE. UU. n.º de serie 60/861.345, presentada el 28 de noviembre de 2006 y la solicitud de patente internacional WO 2008/065646, presentada el 26 de noviembre de 2007. Como se ilustra además en la figura 17A, el tubo de suministro (230) se puede acoplar a la disposición de pocillo (60) antes de la inserción del miembro de penetración (320). En algunos modos de realización, dicho acoplamiento puede tener lugar después de la inserción del miembro de penetración (320).

La figura 17B muestra la inserción de la cánula (330) en el tejido subcutáneo. Dicha inserción se logra asegurando el alojamiento (405) que está cargado con el miembro de penetración (320) al alojamiento de la disposición de pocillo (60) (usando salientes (92) y rebajos (212)) y, a continuación, liberando el resorte (407) que empuja/acciona el miembro de penetración (320) en dirección descendente con respecto a la superficie de la piel (5). Tras empujarse, la cuchilla de penetración (321) del miembro de penetración (320) junto con la cánula (330) perforan la piel (5) y entran en el tejido subcutáneo del paciente. La liberación del resorte (407) se logra usando un botón (93) dispuesto en la parte superior del alojamiento (405), que retira las restricciones (99 y 99') permitiendo la liberación del resorte (407) y, por tanto, el accionamiento del miembro de penetración (320). Una vez que se inserta la cánula (330) en el tejido subcutáneo, se puede retirar el miembro de penetración (320) junto con el alojamiento (405), como se ilustra en la figura 17C. En algunas disposiciones, tras presionar el botón (93), el resorte 407 se comprime dentro del alojamiento 405, tirando de este modo del miembro de penetración (320) (que se puede asegurar al resorte (407)) en dirección ascendente y las restricciones (99 y 99') retienen el miembro de penetración (320) dentro del alojamiento (405). En algunos modos de realización, la retirada del miembro de penetración (320) se puede realizar manualmente tirando del alojamiento (405) en dirección ascendente. Tras la retirada del miembro de penetración (320), la membrana autosellante (313) sella el canal (319), evitando, por tanto, cualquier fuga y/o contaminación del fluido. Además, una vez que se retira el miembro de penetración (320), la cánula (330) permanece en el compartimento subcutáneo. La inserción del miembro de penetración (320)/cánula (330) en el sitio de inserción se puede realizar en cualquier ángulo deseado.

Las figuras 18A-21C ilustran modos de realización ejemplares de la invención donde la conexión de la unidad de parche dosificador (10) a la piel (5) se realiza usando una unidad de soporte. Un ejemplo de la unidad de soporte se divulga en una solicitud de patente provisional de titularidad común de EE. UU. n.º de serie 60/876.679, presentada el 22 de diciembre de 2006, la solicitud de patente de EE. UU. n.º 11/963.481, presentada el 21 de diciembre de 2007 y la solicitud de patente internacional WO 2008/078319, presentada el 20 de diciembre de 2007.

En algunos modos de realización, la unidad de soporte incluye dos partes como sigue:

1. La unidad de soporte provista de
 - a. una base de soporte.
2. La unidad de cartucho de penetración que tiene:
 - a. una porción de pocillo;
 - b. una cánula; y
 - c. un miembro de penetración.

Las figuras 18A-D muestran una unidad de soporte ejemplar, de acuerdo con algunos modos de realización de la presente invención. La figura 18A muestra la parte de soporte (21) que incluye una base de soporte (300), enganches de conexión (306(a, b, c)), una abertura (307) y enganches de anclaje (302(a, b, c, d)) para la conexión a la unidad de parche dosificador (10). La figura 18A es una vista lateral de la parte de soporte (21) y, por tanto, muestra solo dos enganches de conexión (306) y dos enganches de anclaje (302). Los enganches (302) y (306) se diseñan para tener una disposición a presión, con lo que, una vez que la unidad (10) se inserta en la parte de soporte (21), los enganches (302) y (306) bloquean de forma segura la unidad (10) y/o sus componentes a la base (300).

Las figuras 18B-C son vistas superior e isométrica, respectivamente, de la parte de soporte (21) que incluye la base de soporte (300) y tres enganches de conexión (306) dispuestos alrededor de la abertura (307). La abertura (307) y los enganches (306) se configuran para recibir una unidad de cartucho de cánula (22) mostrada en la figura 18D.

En referencia a la figura 18D, la unidad de cartucho de cánula (22) incluye una porción de pocillo (310), rebajos laterales (316), una membrana (313), la cánula (330) y el miembro de penetración (320). Los rebajos laterales (316) se configuran para emparejarse con los enganches (306) y crear una disposición de encaje a presión, que asegura o ancla la unidad de cartucho de cánula (22) a la abertura (307). En el momento de la inserción de la unidad de cartucho de cánula (22), el miembro de penetración (320) perfora la piel (5) (no mostrado en las figuras 18A-D) y permite la inserción de la cánula (330), como se analiza anteriormente. Puesto que los enganches (306) y los rebajos (316) anclan la unidad de cartucho de cánula (22), se puede retirar el miembro de penetración (320) mientras se retiene la cánula (330) insertada en el tejido subcutáneo. La membrana (313) sella la parte superior del conducto de paso a través del que se retira el miembro de penetración (320), como se analiza anteriormente. La unidad de cartucho de cánula (22) tiene una forma que permite un encaje sustancialmente preciso entre los enganches (306) y la alineación de la cánula (330) junto con el miembro de penetración (320) y la abertura (307).

Las figuras 19A-D muestran la conexión de la parte de soporte (21) y la unidad de cartucho de cánula (22), como se analiza anteriormente con respecto a las figuras 18A-D. La figura 19A muestra la parte de soporte (21) fijada a la piel del paciente (5). La fijación se puede realizar usando adhesivos o usando cualquier otro medio. Como se puede entender por un experto en la técnica, la capa adhesiva se puede disponer en el lado de la base de soporte (300) que está orientado hacia la piel (5). La figura 19B muestra la conexión de la unidad de cartucho de cánula (22) a la parte de soporte (21) usando los enganches (306) y los rebajos (316). La punta afilada (322) del miembro de penetración (320) perfora la piel (5) y lleva la cánula (330) al interior del cuerpo del paciente. La figura 19C muestra la unidad de cartucho de cánula (22) conectada a la parte de soporte (21). La figura 19D muestra la retirada del miembro de penetración (320) de la unidad de cartucho de cánula (22). La parte de soporte (21) está adherida a la piel (5) y la cánula (330) permanece en el cuerpo. La membrana autosellable (313) del pocillo (310) permite la conexión/desconexión repetida con la luz de conexión (250) de la unidad de parche dosificador (10). La membrana autosellable (313) también evita fugas y entrada de contaminantes.

Las figuras 20A-21C muestran la conexión y desconexión de la unidad de parche dosificador (10) a y de la unidad de soporte (21). La figura 20A es una vista superior de la unidad de parche dosificador (10) que incluye la parte reutilizable (100) y la parte desechable (200) y que está acoplada a la unidad de soporte (21). La figura 20A ilustra además que la parte desechable (200) incluye el puerto de salida (210), una luz de conexión (250), el tubo

de suministro (230) y el depósito (220). La luz de conexión (250) se dispone en el puerto de salida (210). El tubo de suministro (230) se conecta a la luz de conexión (250) que proporciona comunicación fluida entre el depósito (220), el tubo de suministro (230) y la cánula (330) (no mostrado en la figura 20A).

5 La figura 20B ilustra además el detalle de la luz de conexión (250) que se conecta de forma rígida al tubo de suministro (230). La vista en sección transversal detallada de la luz (250) se muestra a lo largo de la línea B-B.

10 La figura 21A muestra la conexión de la unidad de parche dosificador (10) a la unidad de soporte (21). Como se establece anteriormente, los enganches (302) se configuran para asegurar la unidad (10) a la unidad de soporte (21). La unidad (10) incluye además una pluralidad de muescas/rebajos laterales (12) que se configuran para emparejarse con los enganches (302) tras la colocación de la unidad (10) en la unidad de soporte (21). Cuando la unidad dosificadora (10) se pone en estrecha proximidad de la unidad de soporte (21), la luz de conexión (250) perfora la membrana autosellante (313) del pocillo, permitiendo la comunicación fluida entre la cánula (330) y el depósito (220).

15 La figura 21B muestra la fijación de la unidad dosificadora (10) a la unidad de soporte (21) (es decir, con la unidad dosificadora (10) en modo operativo). Cuando las dos unidades se conectan, la luz de conexión (250) perfora la membrana (313) de la unidad de soporte (20) y entra en la cánula (330) manteniendo la comunicación fluida entre el depósito (220) y la cánula (330). Las muescas laterales (12) permiten la conexión de la unidad de parche dispensador (10) a la unidad de soporte (20) mediante los enganches de anclaje (302).

20 La figura 21C muestra la desconexión de la unidad de parche dosificador (10). Los enganches elásticamente deformables (302) se retiran del alojamiento de la unidad (10) y se libera la unidad (10) del agarre de la unidad de soporte (21). La unidad de soporte (21) permanece adherida a la piel (5) y la cánula (330) también permanece en el cuerpo. La membrana autosellable (313) evita fugas y contaminación de líquidos corporales.

25 En algunos modos de realización, la unidad de parche dosificador puede incluir además un medio de detección (no mostrado) para medir y vigilar analitos corporales, por ejemplo, un sensor de glucosa o un monitor continuo de glucosa ("CGM"). En algunos modos de realización, una unidad de parche dosificador y un medio de detección (también denominados "sistema dosificador") pueden funcionar en uno o más de un modo de bucle cerrado, bucle abierto o bucle semiabierto. Un ejemplo de dicha unidad de parche dosificador con el medio de detección incorporado se divulga en las solicitudes de patente de titularidad común de EE. UU. n.ºs de serie 11/706.606, presentada el 14 de febrero de 2007, y 11/963.481, presentada el 21 de diciembre de 2007.

35 En un modo de bucle cerrado, se detecta la concentración de un analito por un sensor y se determina por un procesador y el procesador ordena a un aparato dosificador que dosifique uno o más fluidos terapéuticos al cuerpo humano en base a la concentración determinada. En un modo de bucle abierto, las funciones de detección y dosificación no están vinculadas. Un dispositivo/sistema que funciona de este modo podría indicar un valor para la concentración de analito determinada, pero no se ejerce control de retroalimentación sobre la tasa de dosificación. Una interfaz de usuario, u otros medios por los que un usuario puede comunicar órdenes al dispositivo, permite que el usuario dosifique el fluido terapéutico. En el modo semicerrado, la detección se produce como se indica anteriormente para el modo de bucle cerrado. Sin embargo, el dispositivo/sistema puede esperar la confirmación/acción o, de forma alternativa, puede solicitar dicha confirmación/acción, posiblemente por medio de alguna interfaz de usuario, de un usuario antes de dosificar el fluido terapéutico en las cantidades que se podrían necesitar en base a la concentración de analito determinada.

40 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. En particular, se contempla por los autores de la invención que se pueden realizar diversas sustituciones, alteraciones y modificaciones sin apartarse del alcance de la invención como se define por las reivindicaciones. Se considera que otros aspectos, ventajas y modificaciones están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Las reivindicaciones presentadas son representativas de las invenciones divulgadas en el presente documento.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de suministro de fluido que comprende:
 - 5 una unidad de parche dosificador (10) que comprende un depósito (220), un mecanismo de impulso (120) y un mecanismo de bombeo, teniendo la unidad de parche dosificador dos partes; y
una unidad de soporte (20) que se configura para adherirse a la piel de un paciente, siendo la unidad de parche dosificador (10) conectable a y desconectable de la unidad de soporte (20),
10 **caracterizado porque:**
el depósito (220) es un depósito transparente que permite al paciente ver la cantidad de fluido durante las operaciones de llenado y bombeo; y
15 las dos partes de la unidad de parche dosificador (10) son una parte reutilizable (100) y una parte desechable (200), estando el depósito transparente (220) dispuesto en la parte desechable (200) y comprendiendo la parte reutilizable el mecanismo de impulso (120).
- 20 2. Un dispositivo de suministro de fluido de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la unidad de soporte (20) comprende una cánula (330), un miembro de penetración (320) y una porción de pocillo (310), estando la cánula (330) y el miembro de penetración (320) configurados para insertarse en el tejido subcutáneo a través de la porción de pocillo (310).
- 25 3. Un dispositivo de suministro de fluido de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la cánula (330), el miembro de penetración (320) y la porción de pocillo (310) son parte de una unidad de cartucho de cánula (22).
4. Un dispositivo de suministro de fluido de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la unidad de soporte (20) comprende además una parte de soporte (21) que incluye una base de soporte (300), enganches de conexión (306a, 306b), una abertura (307) y enganches de anclaje (302a, 302b) para conectarse a la unidad dosificadora (10), estando los enganches de conexión (306a, 306b) y los enganches de anclaje (302a, 302b) configurados para tener una disposición a presión para bloquear de forma segura la unidad dosificadora (10) y/o sus componentes a la base de soporte (300) una vez que la unidad de parche dosificador (10) se inserta en la parte de soporte (21).
30
5. Un dispositivo de suministro de fluido de acuerdo con la reivindicación 4, en el que los enganches de conexión (306a, 306b) se disponen alrededor de la abertura (307), estando la abertura (307) y los enganches (306a, 306b) configurados para recibir la unidad de cartucho de cánula (22).
35
6. Un dispositivo de suministro de fluido de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la unidad de cartucho de cánula comprende además rebajos laterales (316) y una membrana (313), estando los rebajos laterales (316) configurados para emparejarse con los enganches (306) y crear una disposición de encaje a presión para asegurar la unidad del cartucho de cánula (22) a la abertura (307).
40
7. Un dispositivo de suministro de fluido de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en el que la unidad de cartucho de cánula (22) tiene una forma que permite un encaje sustancialmente preciso entre los enganches (306) y la alineación de la cánula (330) junto con el miembro de penetración (320) y la abertura (307).
45
8. Un dispositivo de suministro de fluido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la parte reutilizable (100) comprende además componentes electrónicos (130).
50
9. Un dispositivo de suministro de fluido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la parte desechable (200) comprende además un tubo de suministro (230) y un puerto de salida (210).
- 55 10. Un dispositivo de suministro de fluido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la parte desechable (200) comprende una batería (240).
11. Un dispositivo de suministro de fluido de acuerdo con la reivindicación 9 cuando depende de la reivindicación 6, en el que los enganches de anclaje (302a, 302b) incluyen enganches elásticamente deformables, con la unidad de parche dosificador (10) incluyendo muescas laterales (12) que se configuran para emparejarse con los enganches tras la colocación de la unidad de parche dosificador (10) en la unidad de soporte (21); la membrana (313) es una membrana autosellable; y la parte desechable (200) comprende además una luz de conexión (250) dispuesta en el puerto de salida (210), con el tubo de suministro (230) conectado a la luz de conexión (250) que proporciona comunicación fluida entre el depósito (220), el tubo de suministro (230) y la cánula (330), estando la luz de conexión (250) configurada para perforar la membrana (313) de la unidad de cartucho de cánula (22) cuando la unidad de parche dosificador (10) se conecta a la unidad de soporte (20),
60
65

permitiendo la comunicación fluida entre la cánula (330) y el depósito (220).

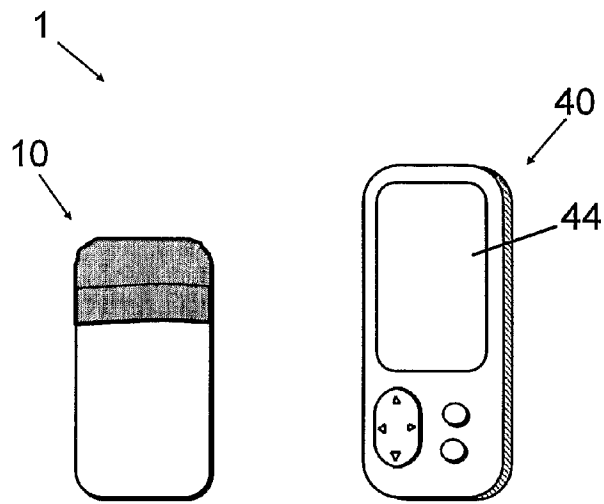


Figura 1

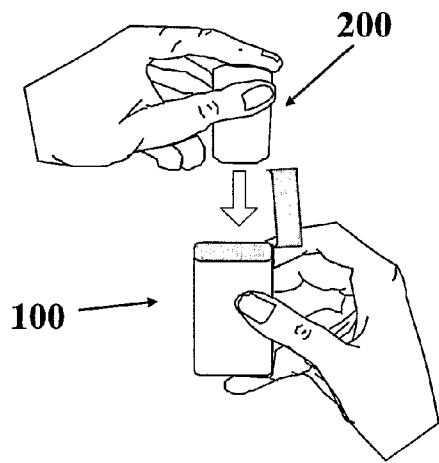


Figura 2A

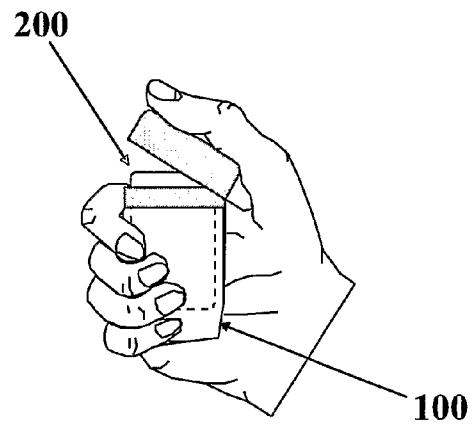


Figura 2B

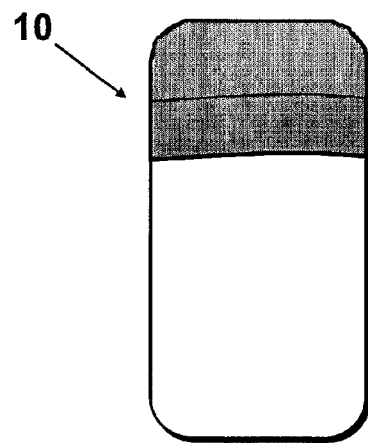


Figura 2C

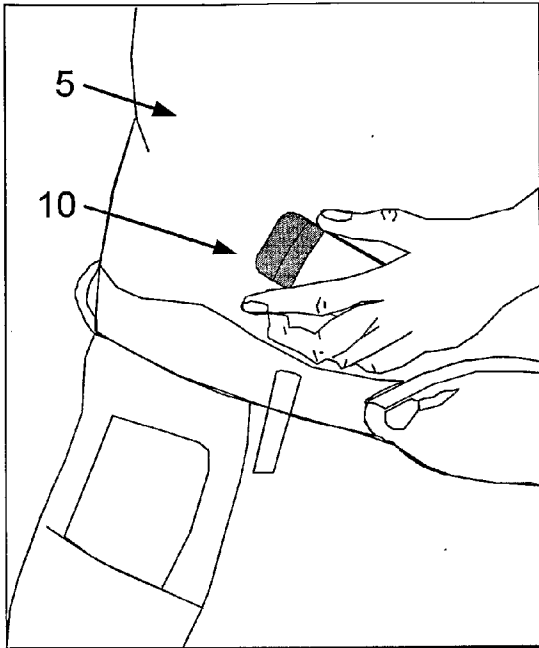


Figura 3A

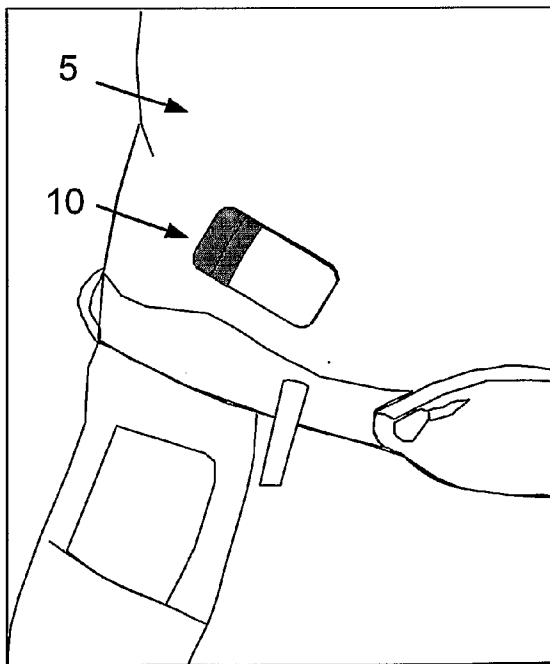


Figura 3B

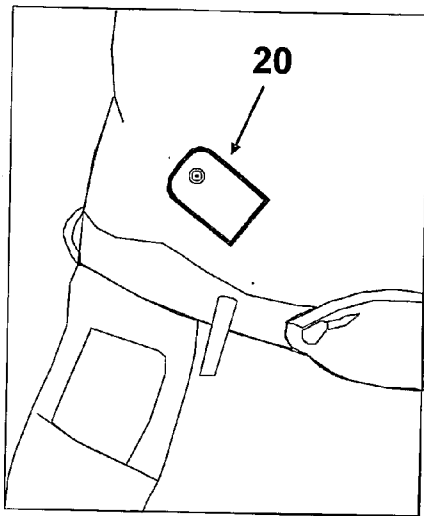


Figura 4A

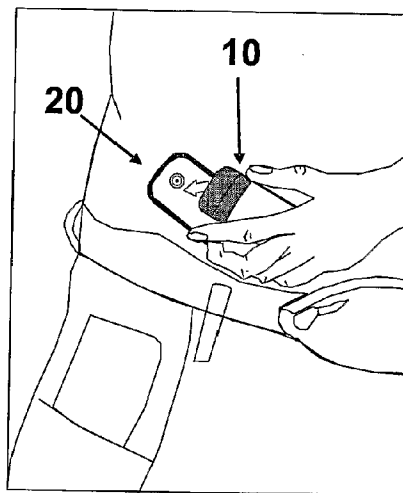


Figura 4B

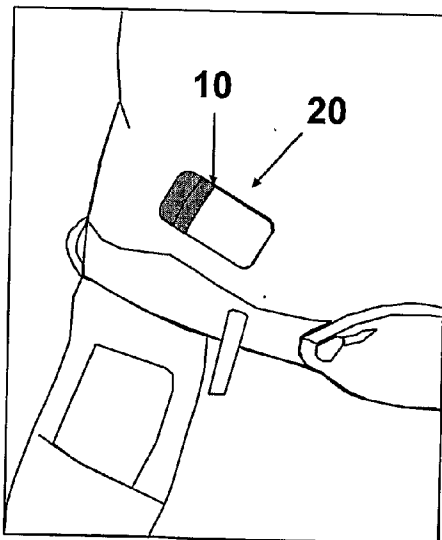


Figura 4C

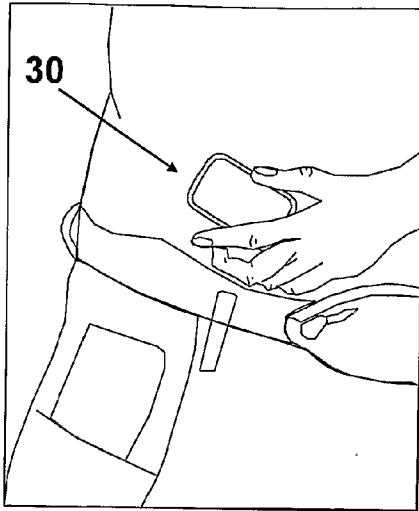


Figura 5A

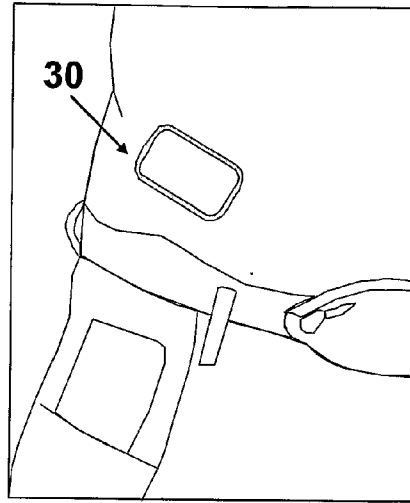


Figura 5B

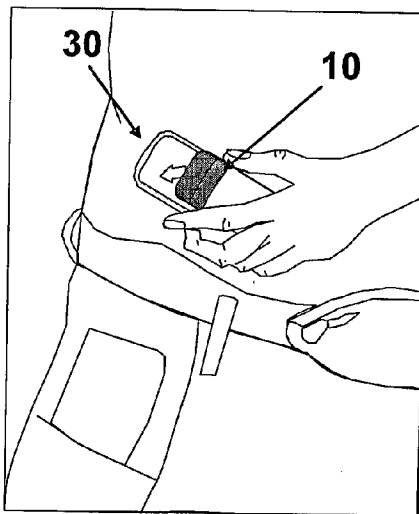


Figura 5C

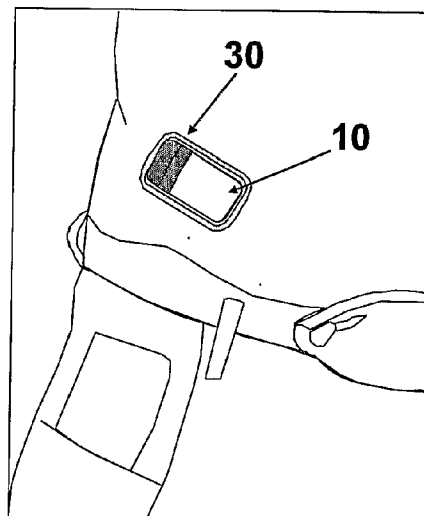


Figura 5D

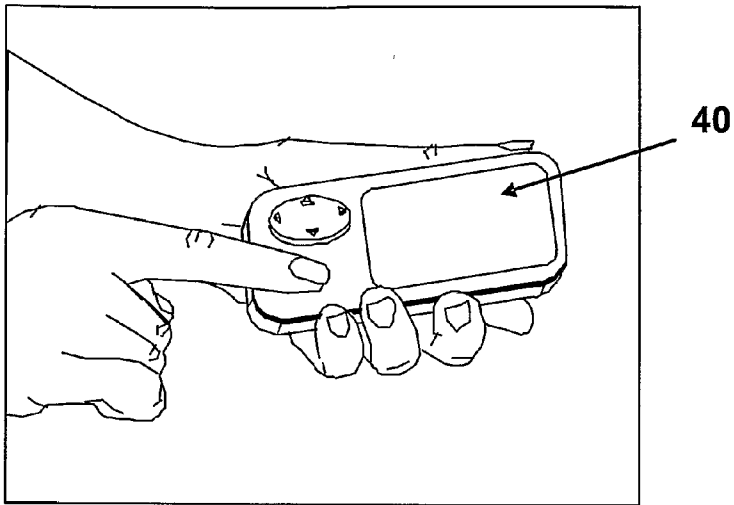


Figura 6A

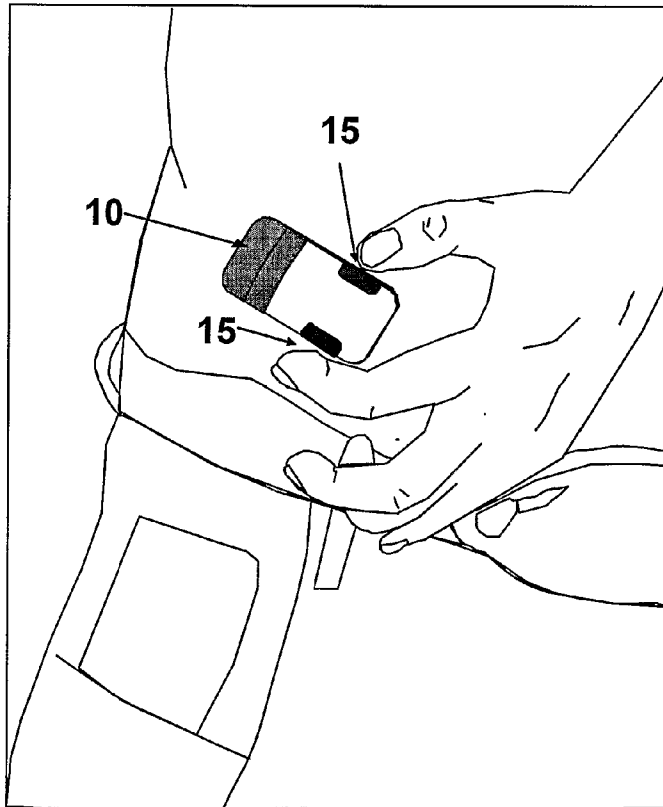


Figura 6B

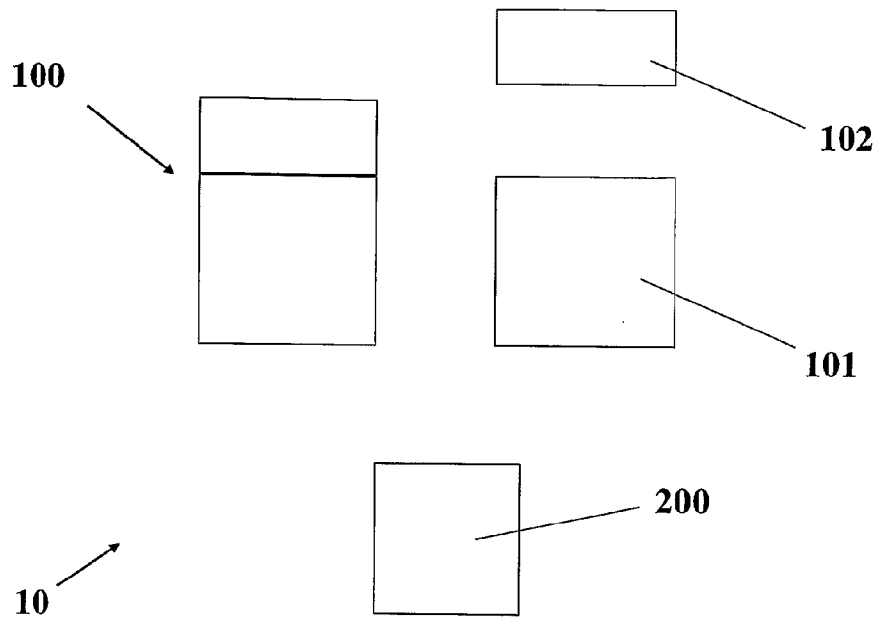


Figura 7A

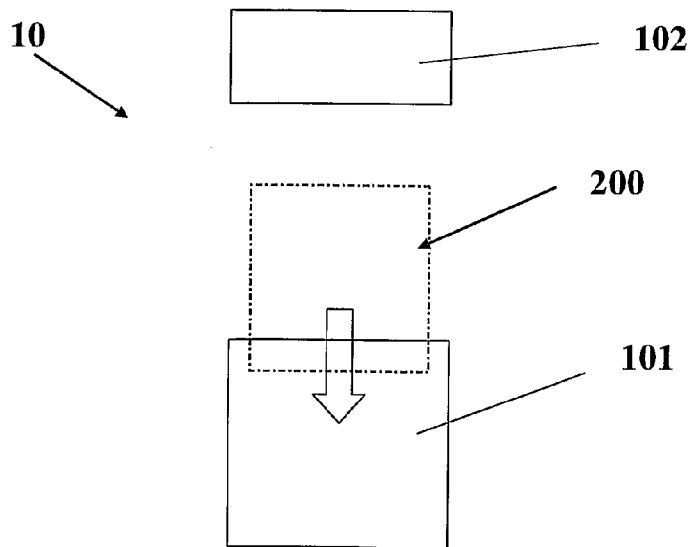
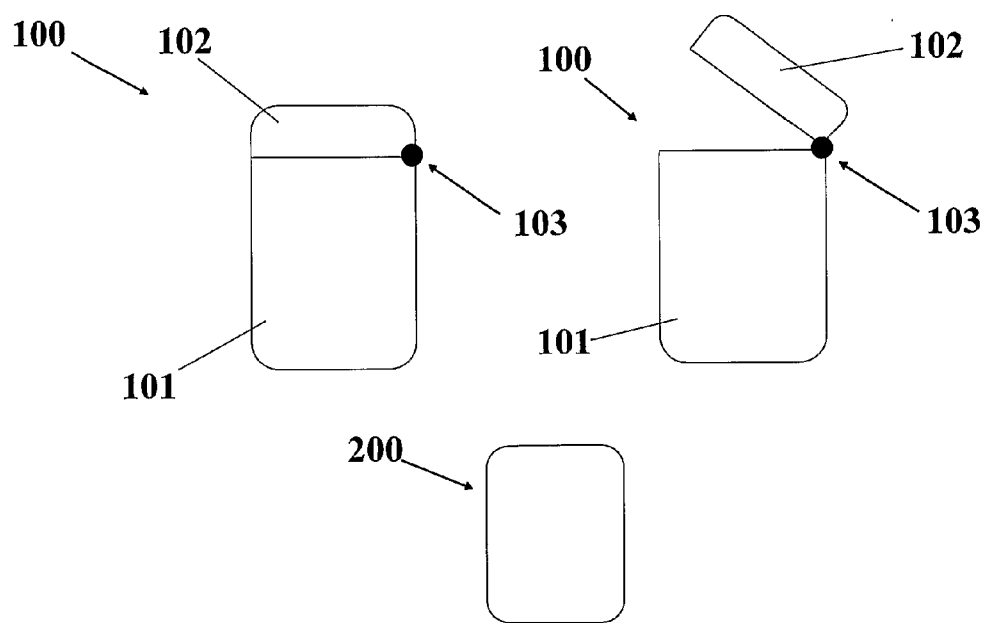
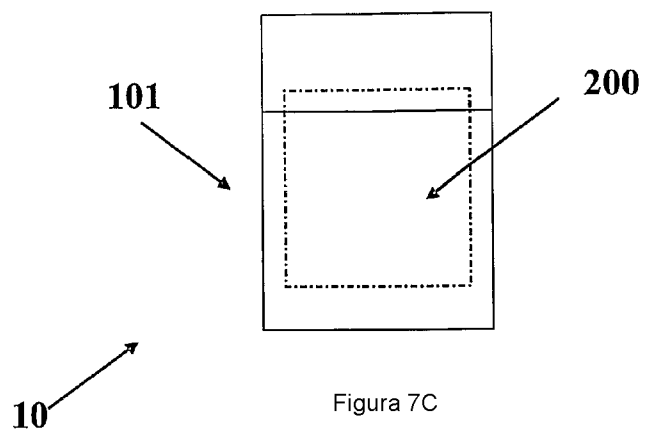


Figura 7B



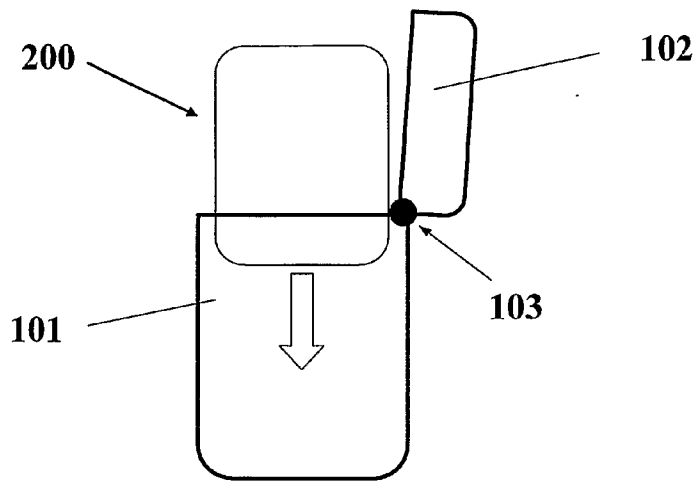


Figura 8B

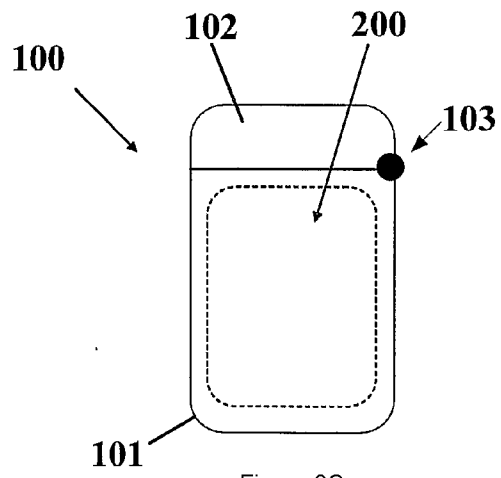


Figura 8C

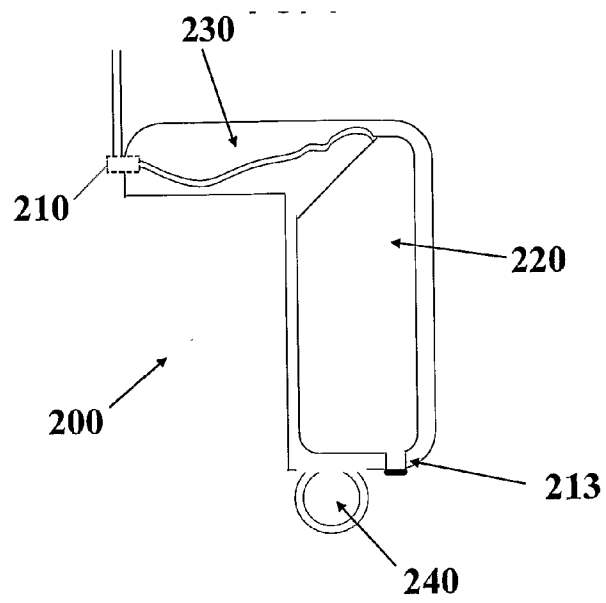


Figura 9A

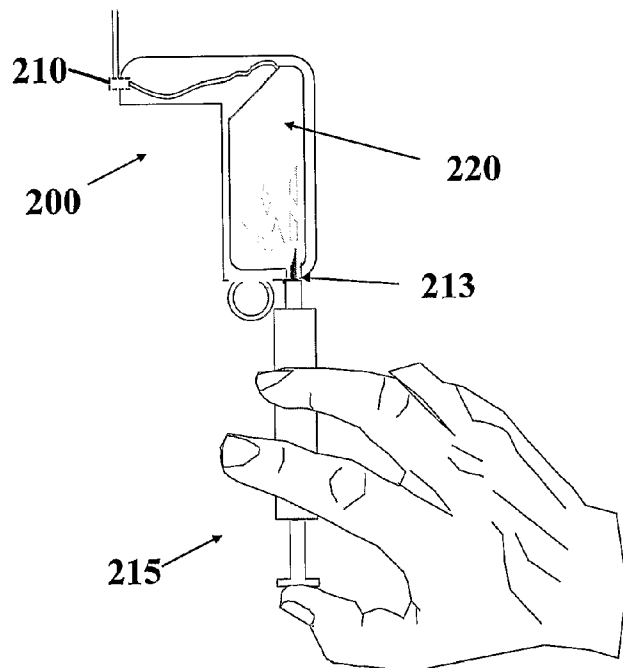


Figura 9B

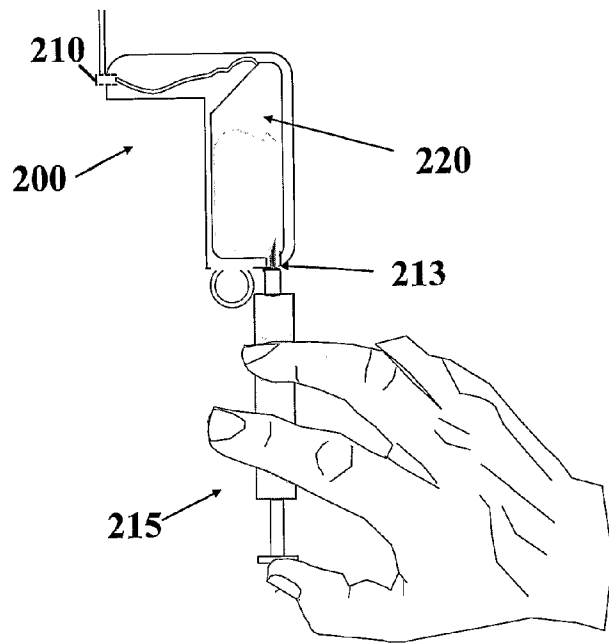


Figura 9C

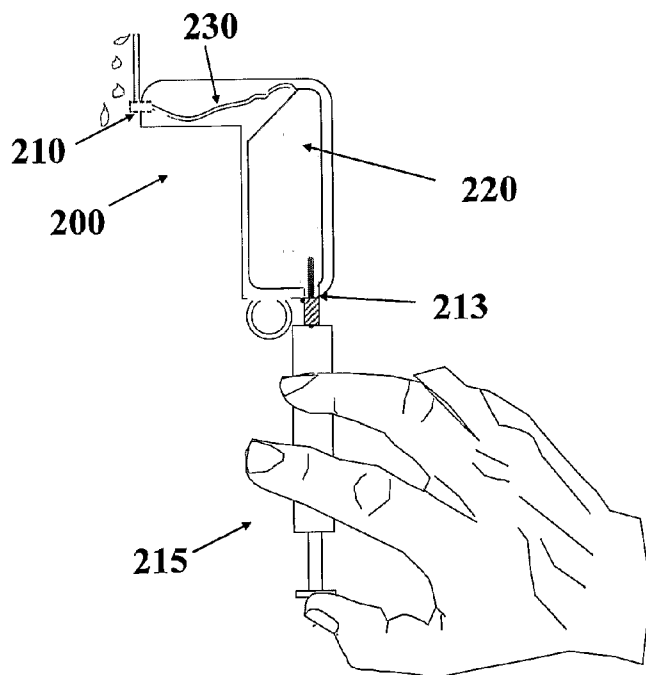


Figura 9D

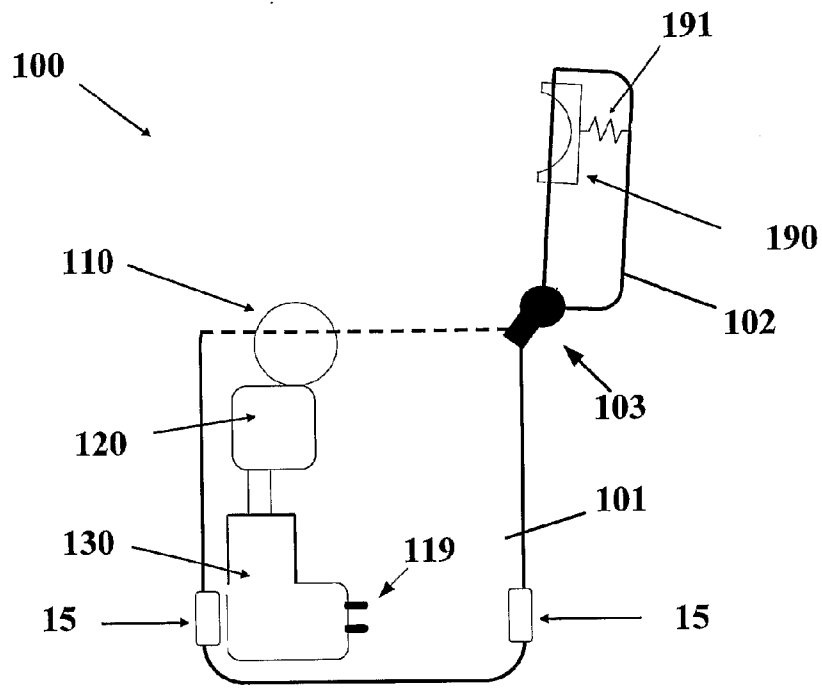


Figura 10A

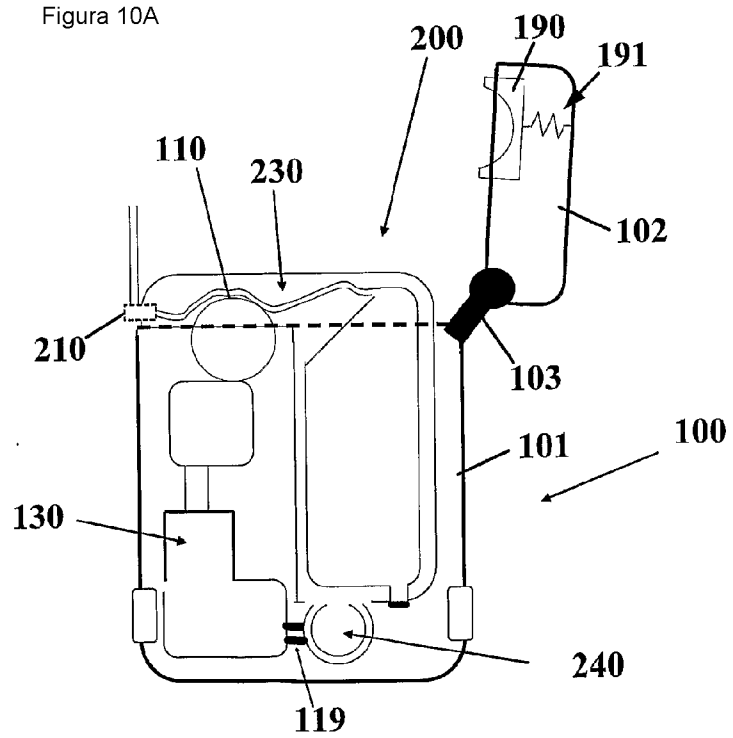


Figura 10B

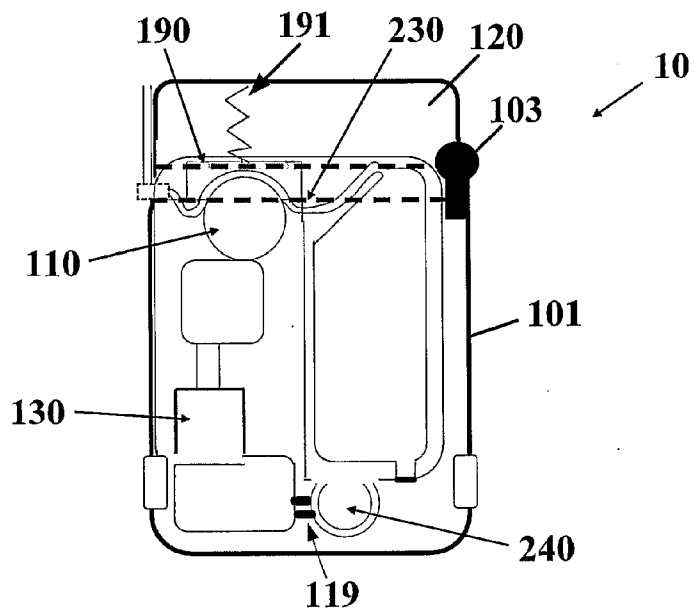


Figura 10C

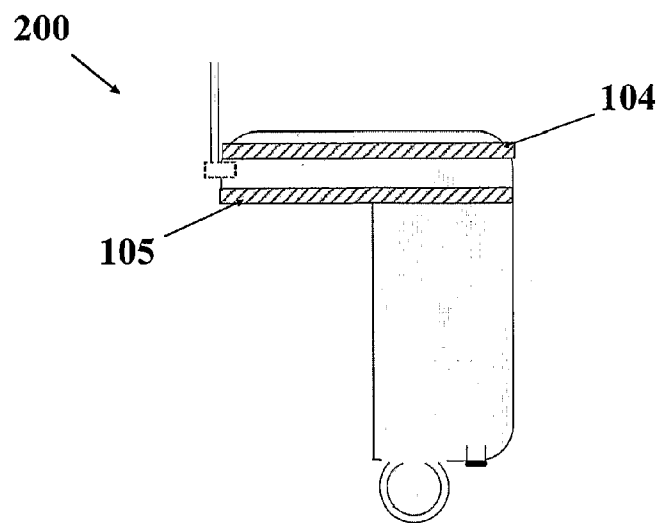
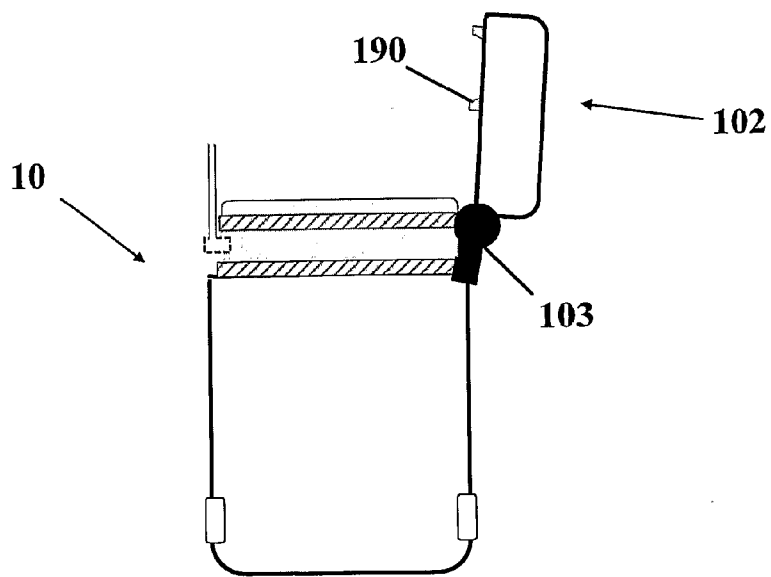
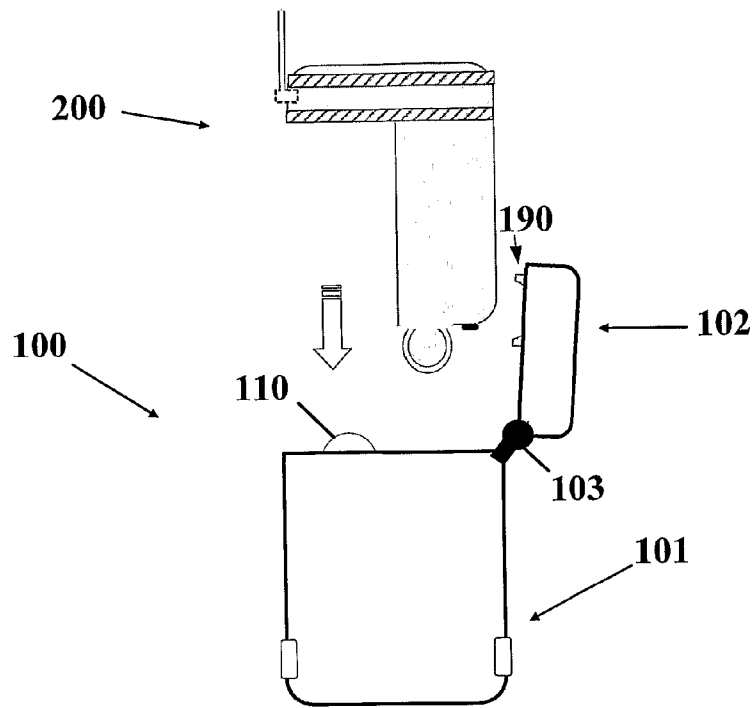


Figura 11A



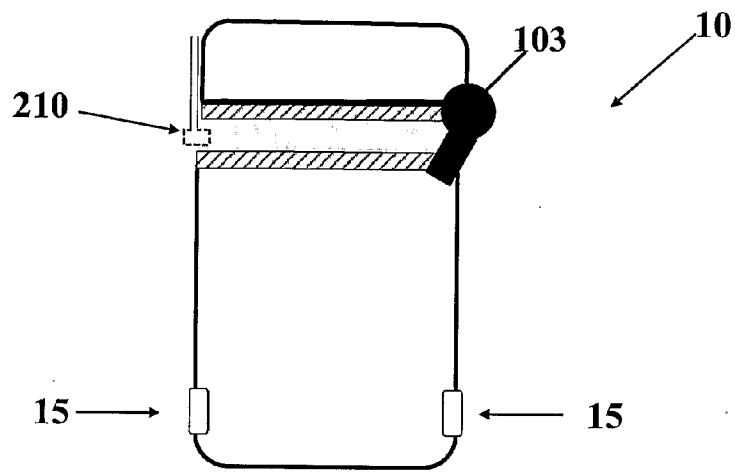


Figura 11D

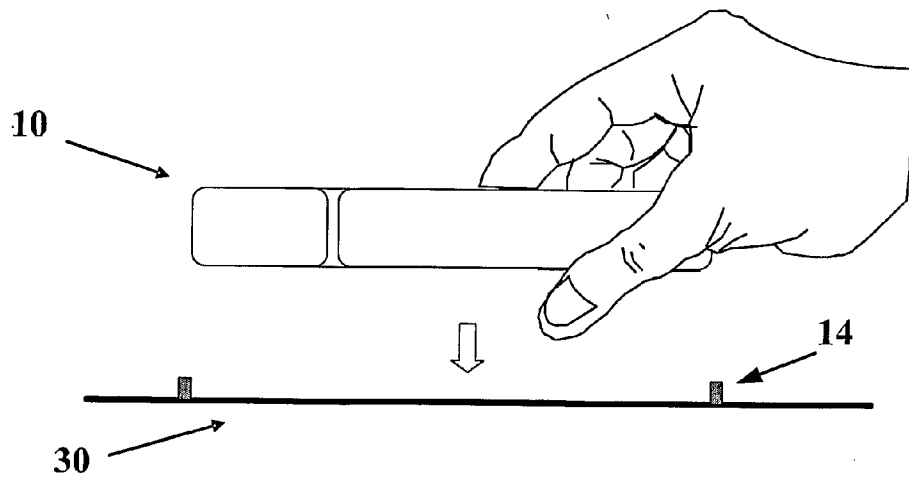


Figura 12A

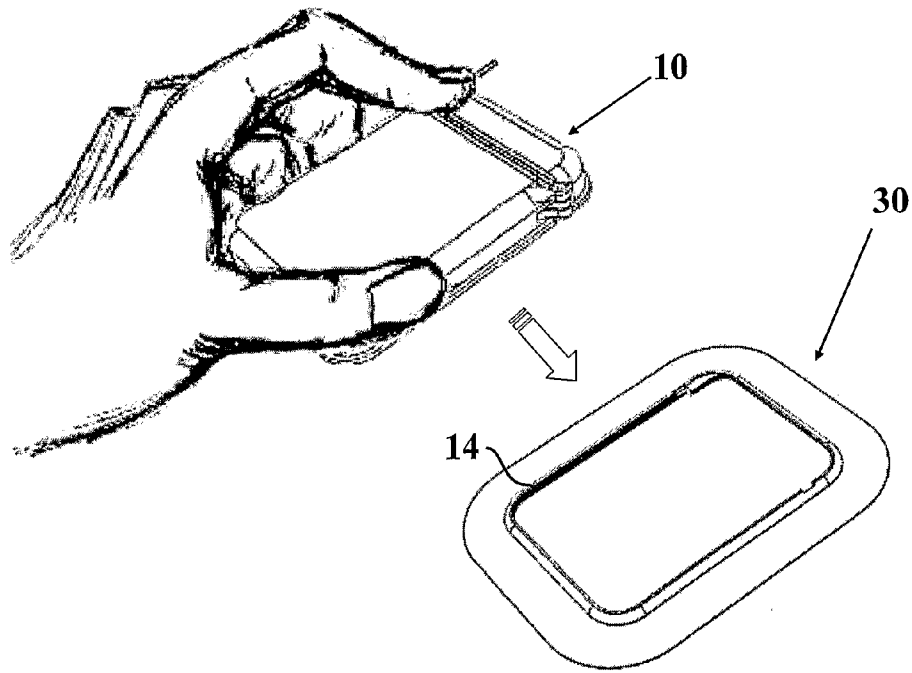


Figura 12B

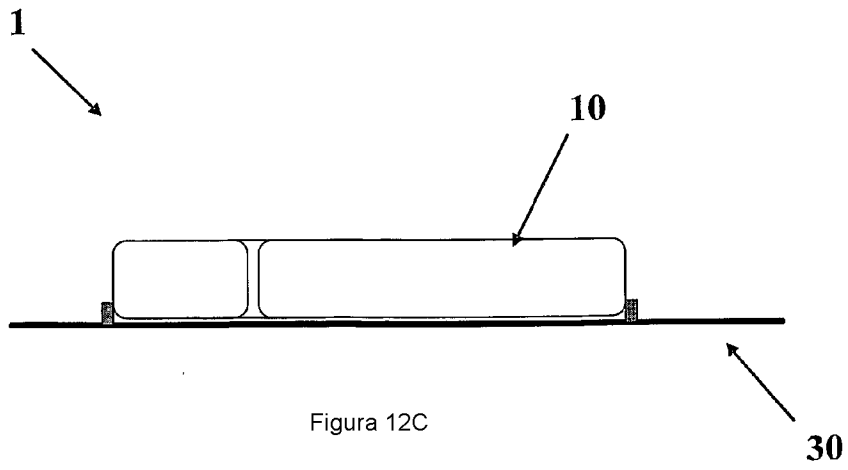


Figura 12C

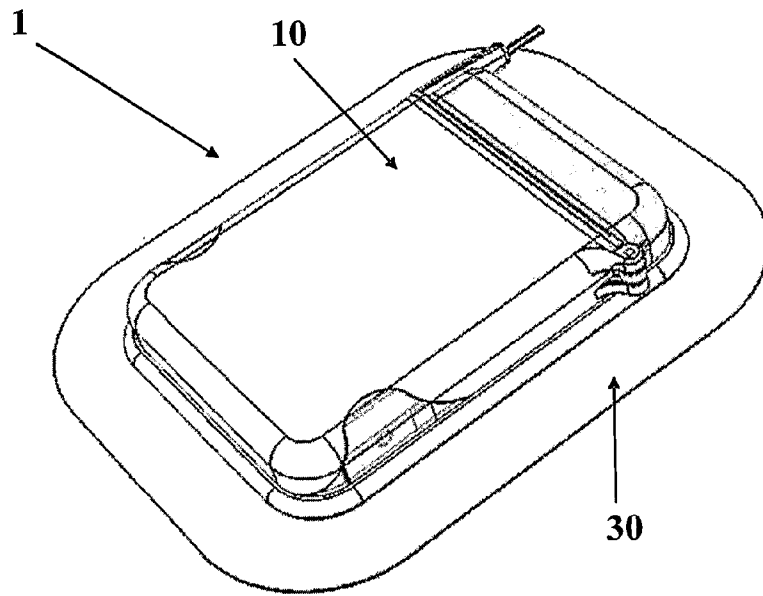


Figura 12D

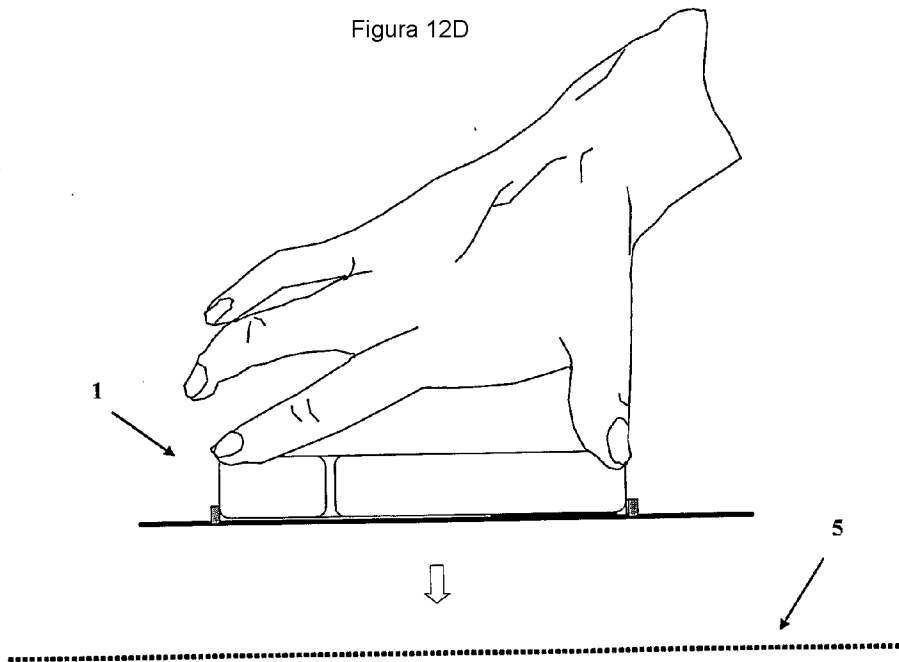


Figura 12E

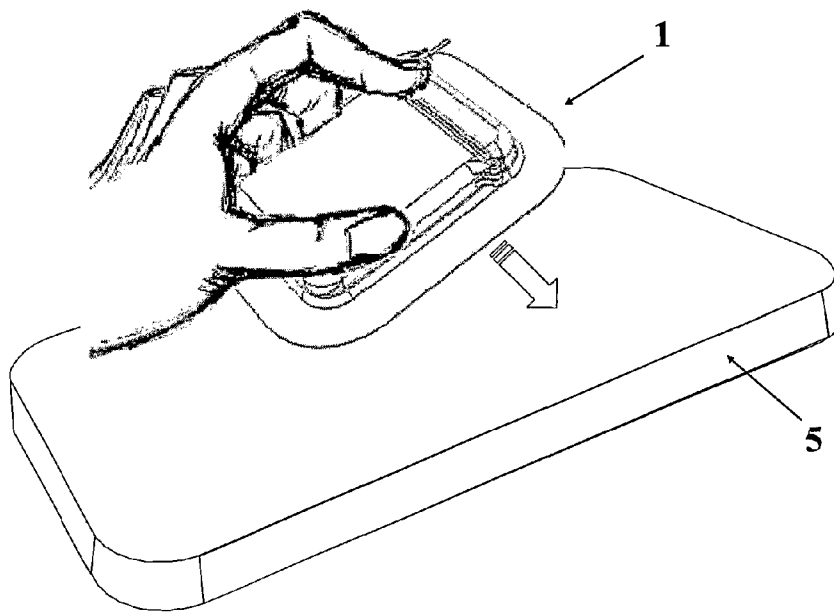


Figura 12F

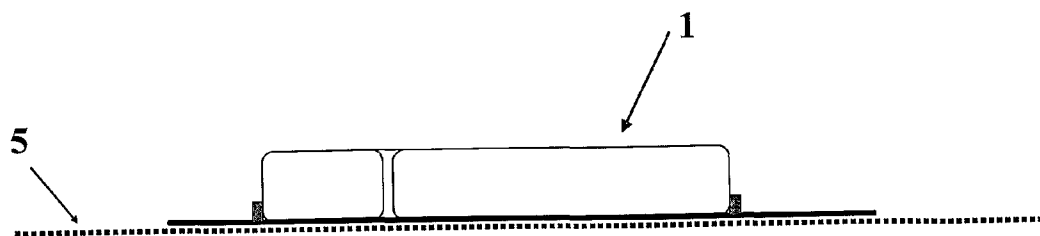


Figura 12G

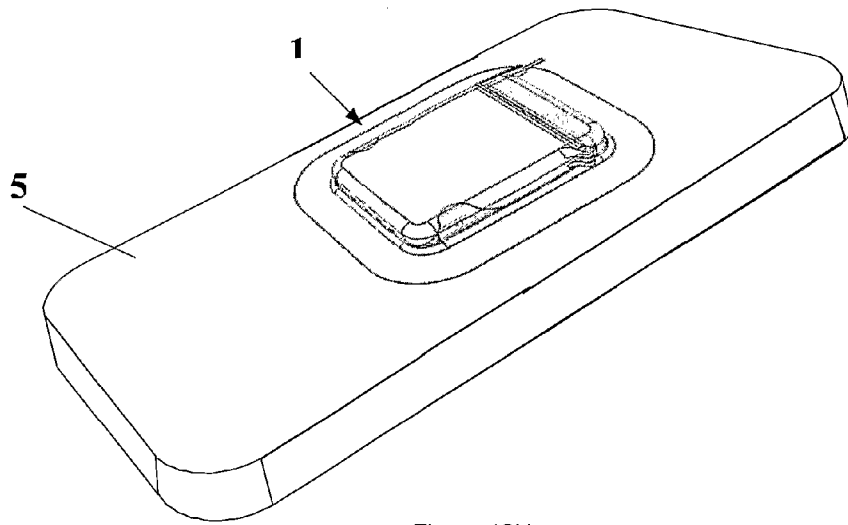


Figura 12H

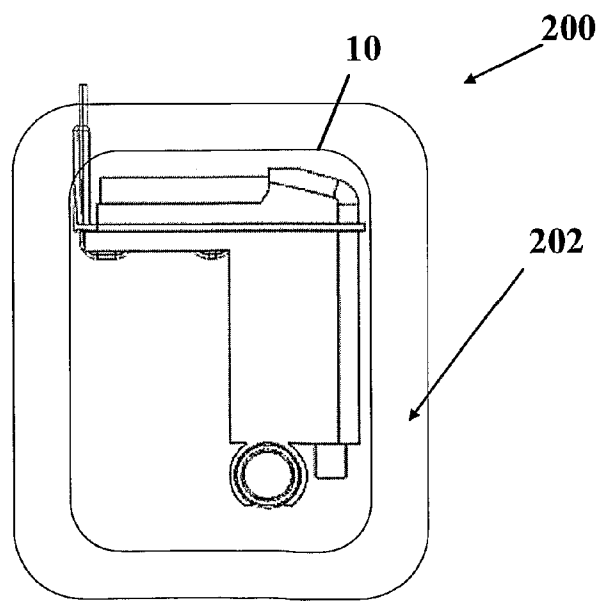


Figura 13A

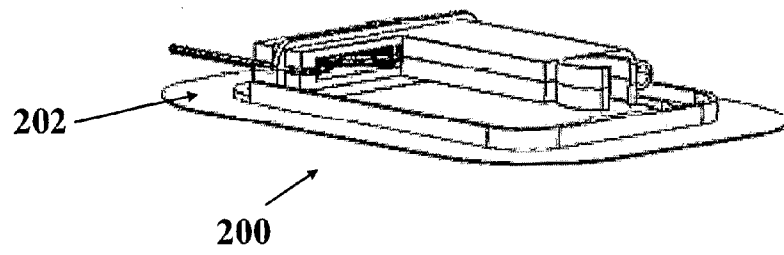


Figura 13B

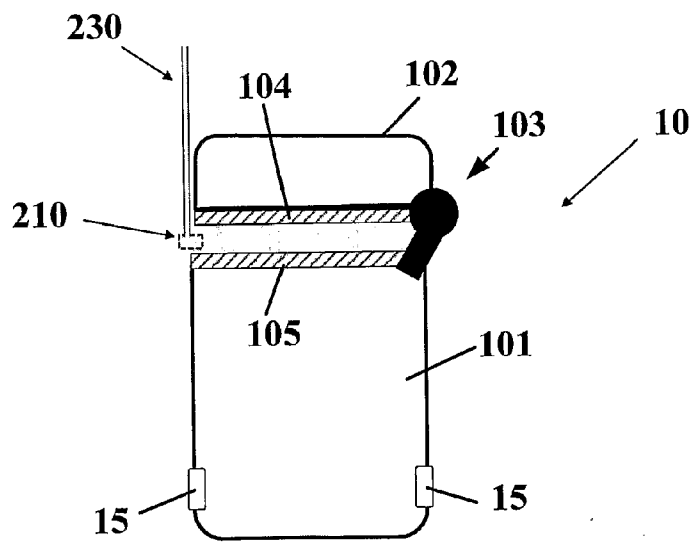


Figura 14A

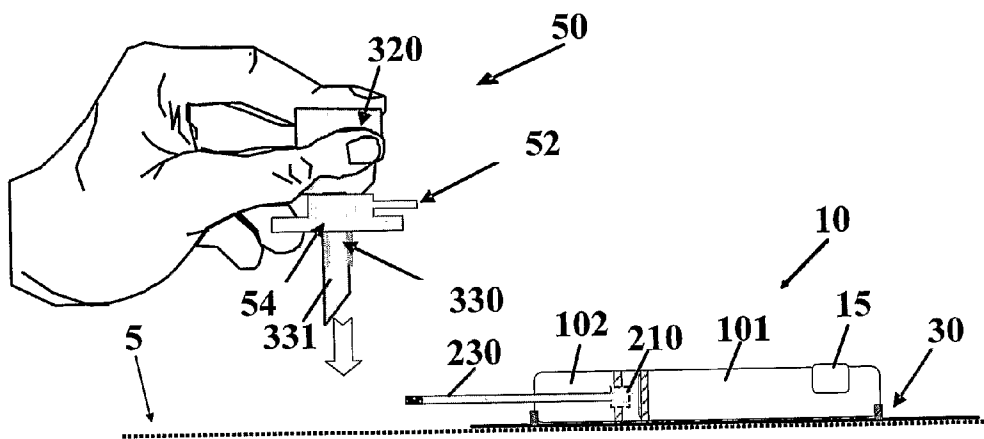


Figura 14B

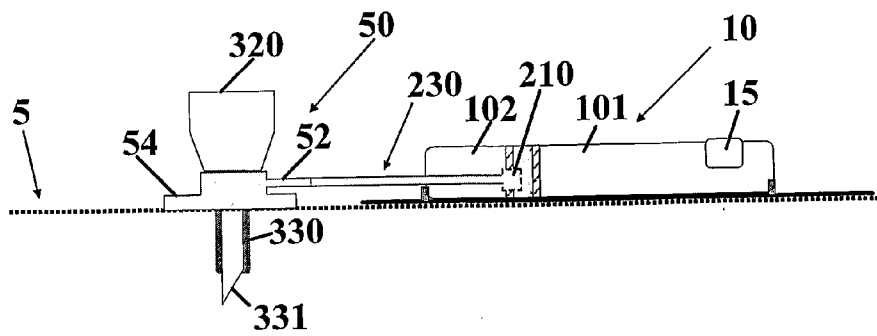
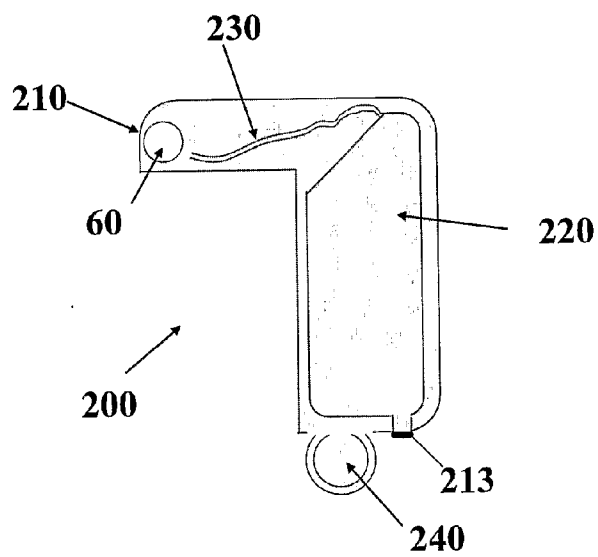
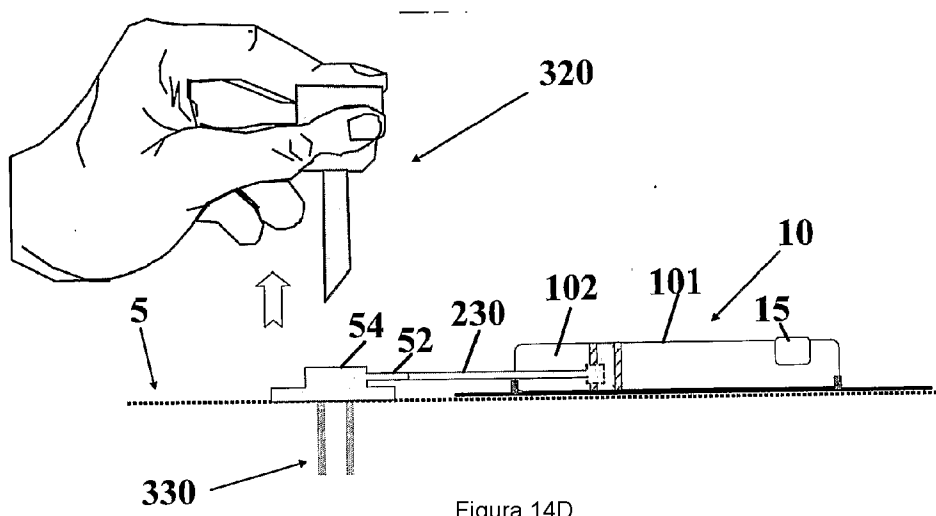


Figura 14C



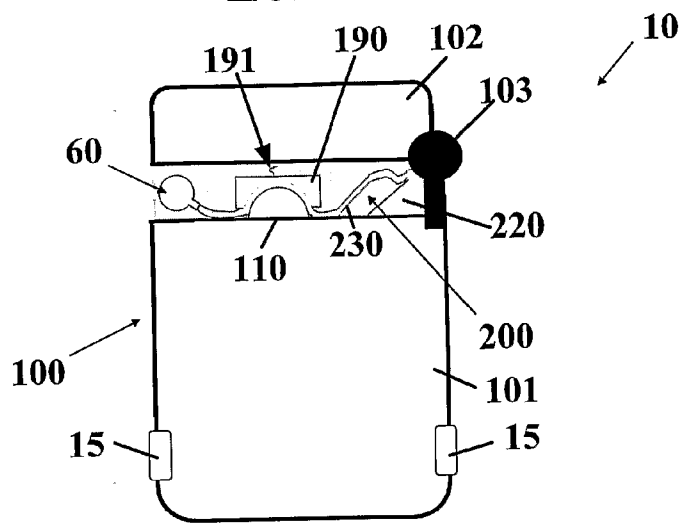


Figura 15B

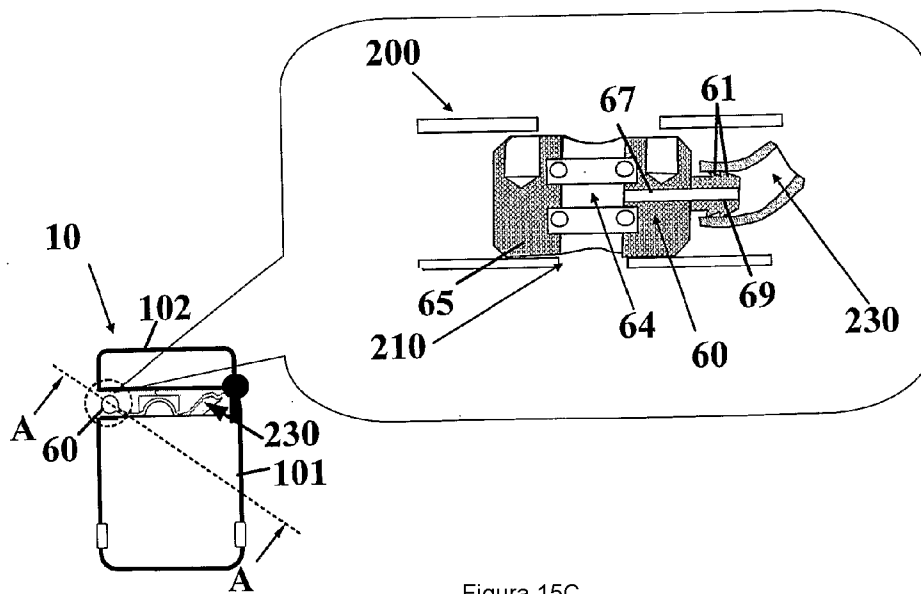


Figura 15C

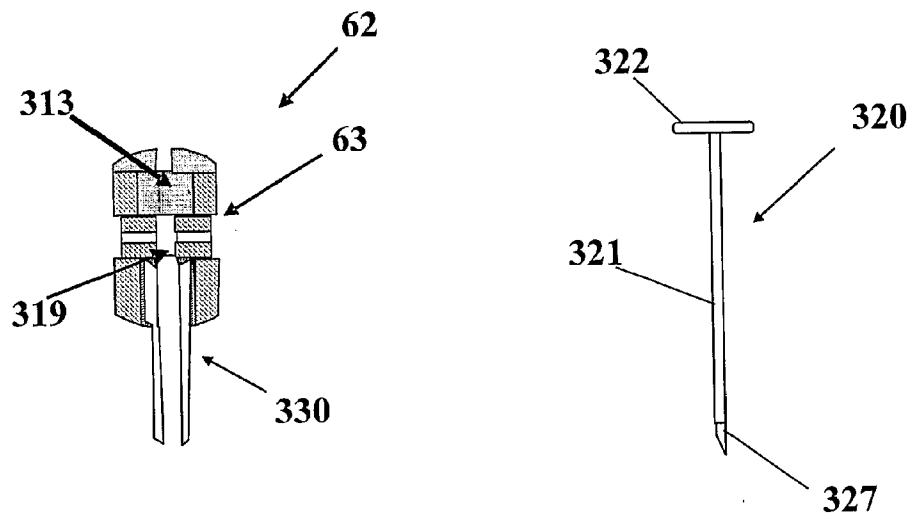


Figura 16A

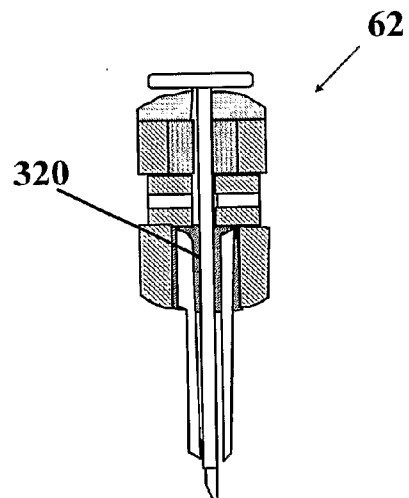


Figura 16B

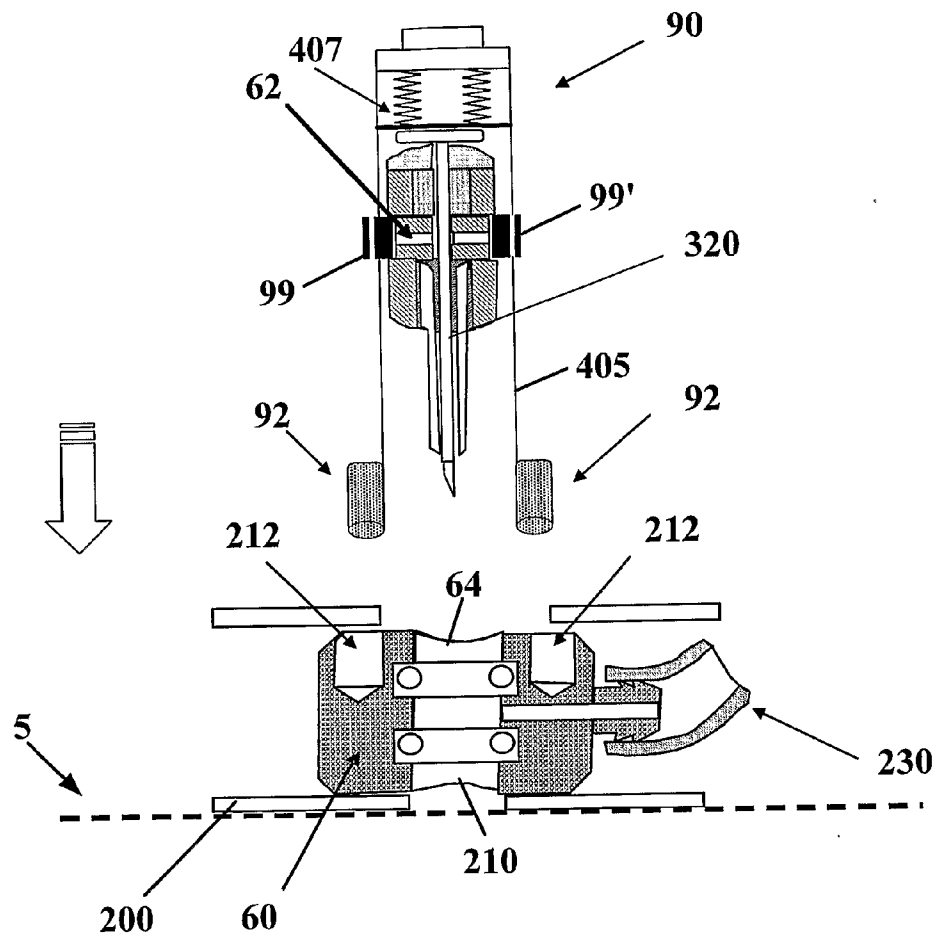


Figura 17A

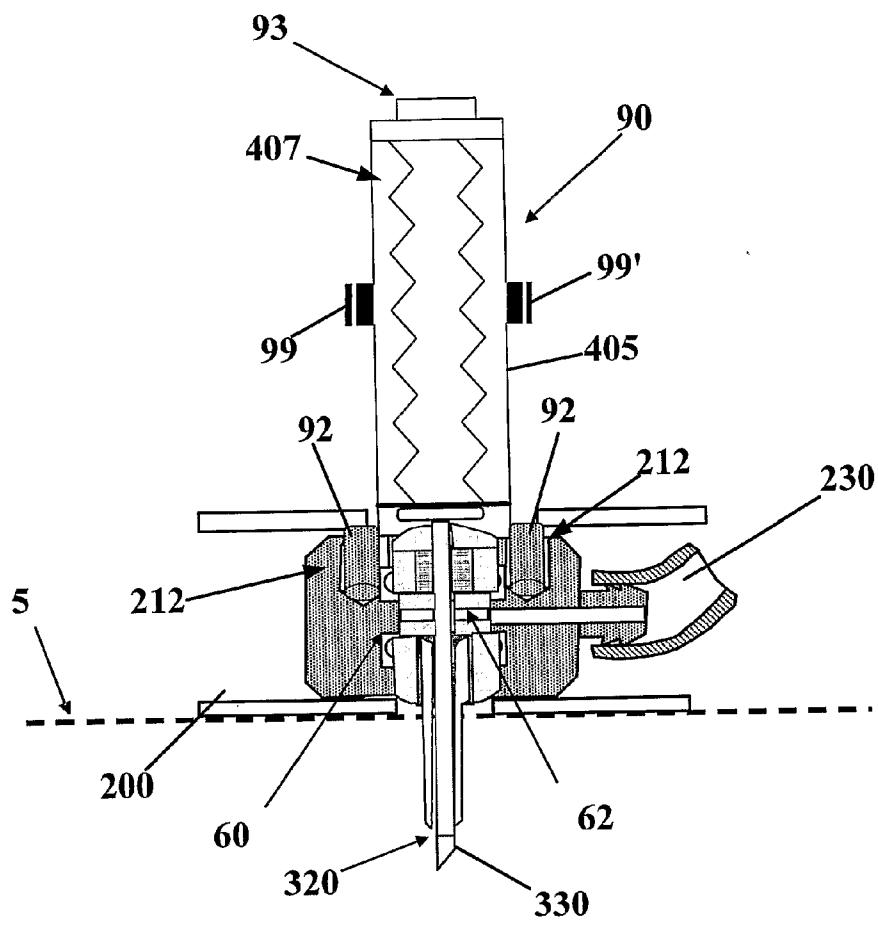


Figura 17B

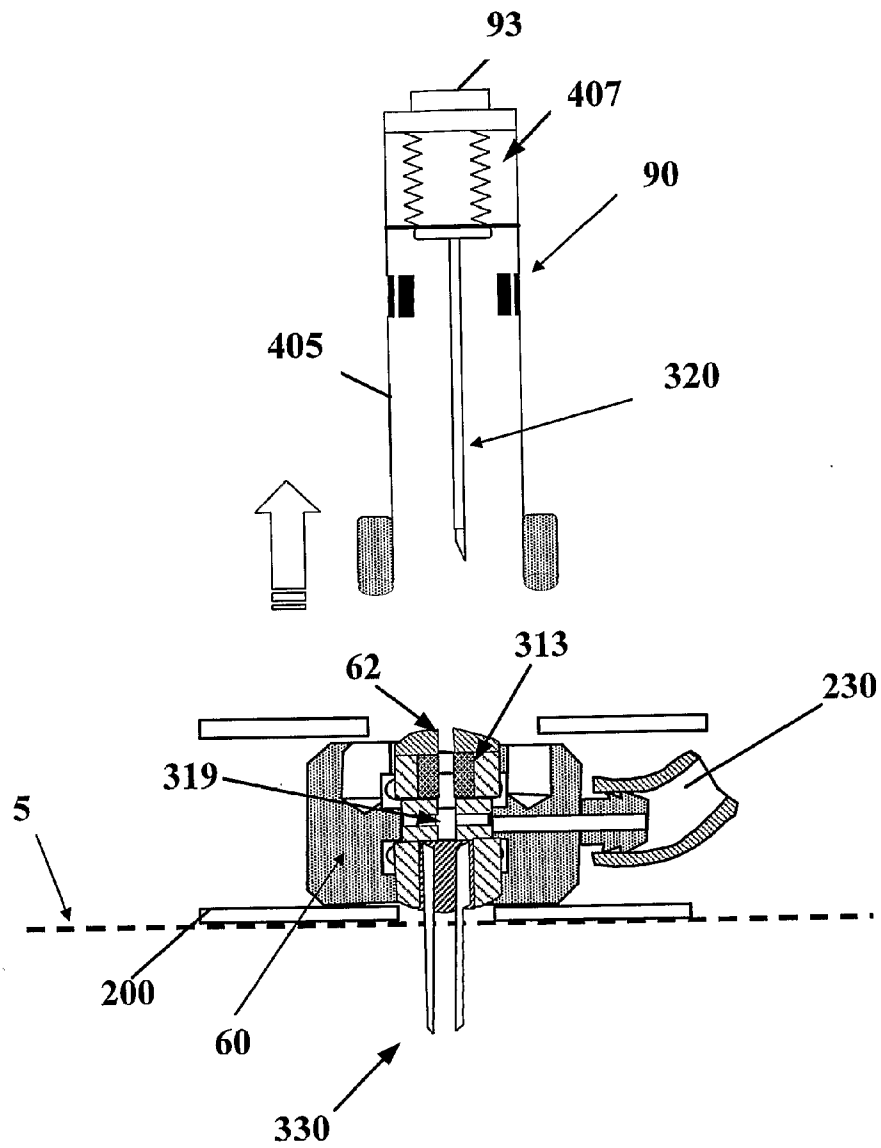


Figura 17C

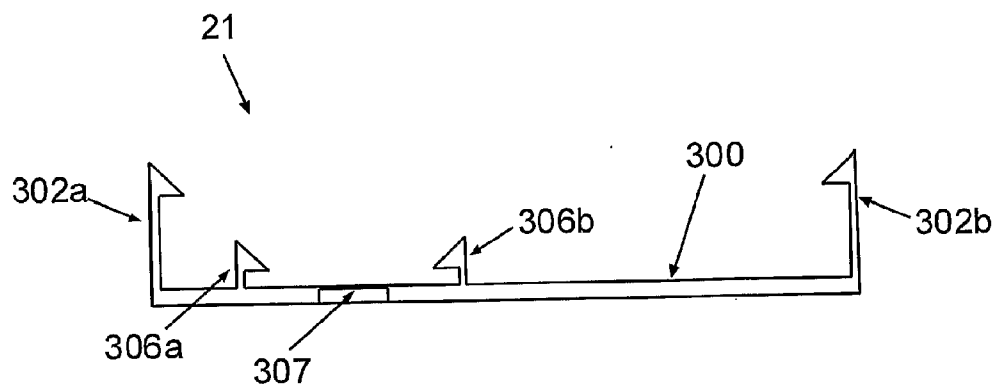


Figura 18A

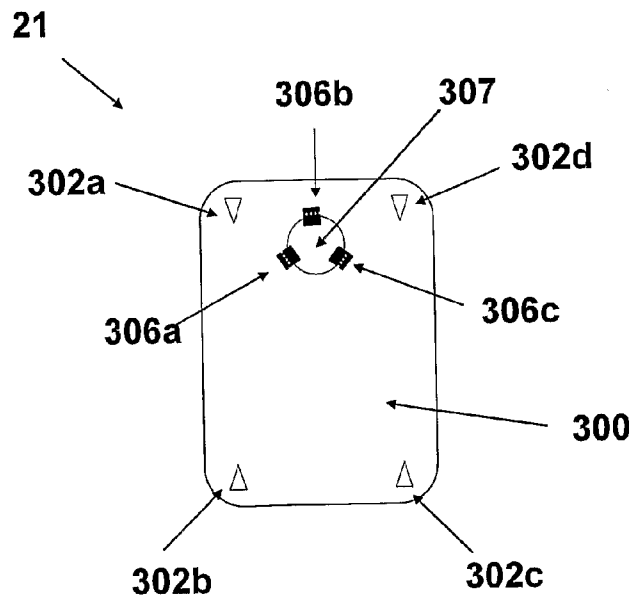


Figura 18B

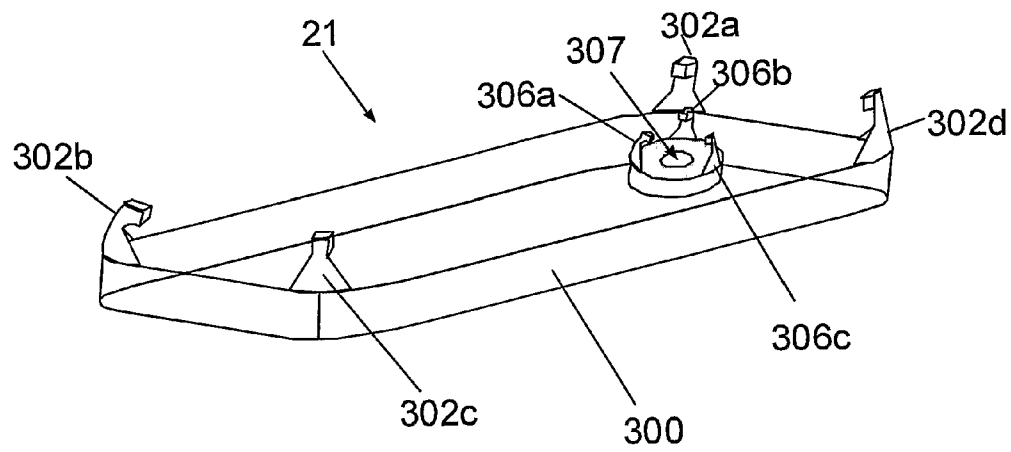


Figura 18C

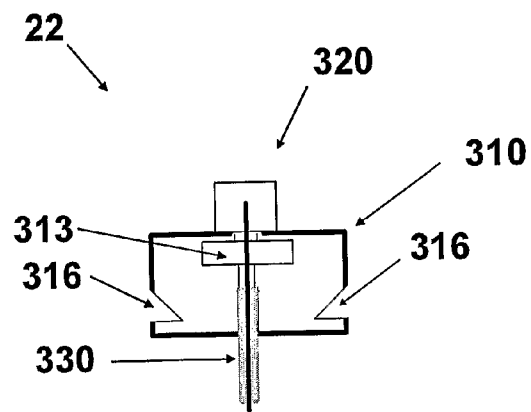


Figura 18D

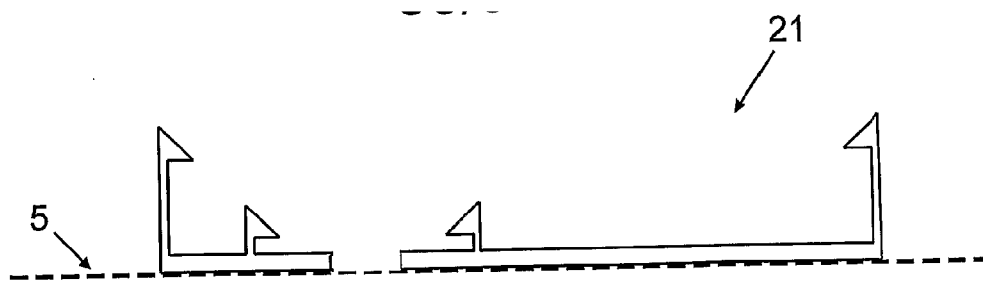


Figura 19A

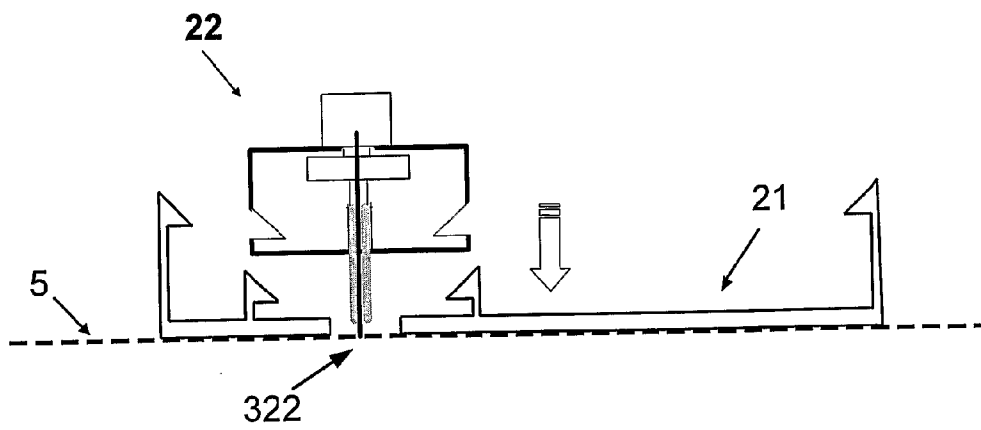
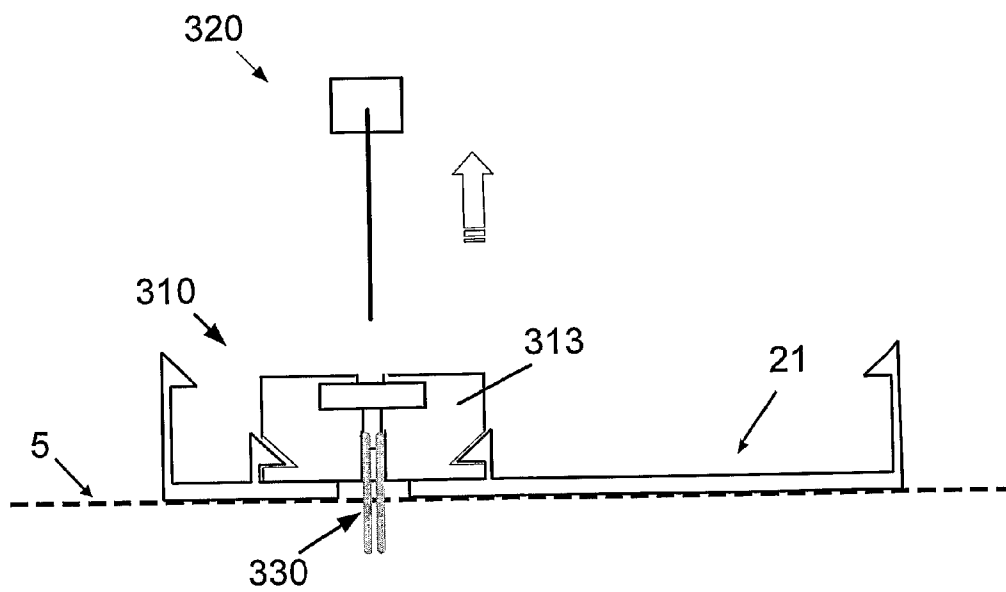
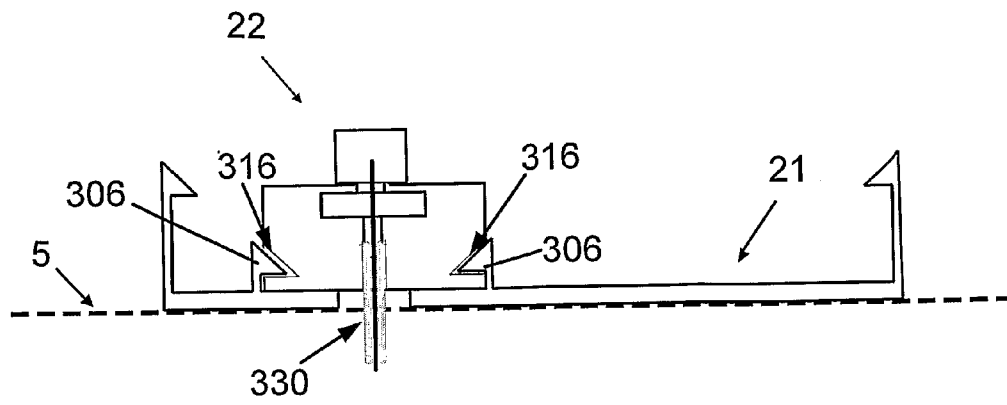


Figura 19B



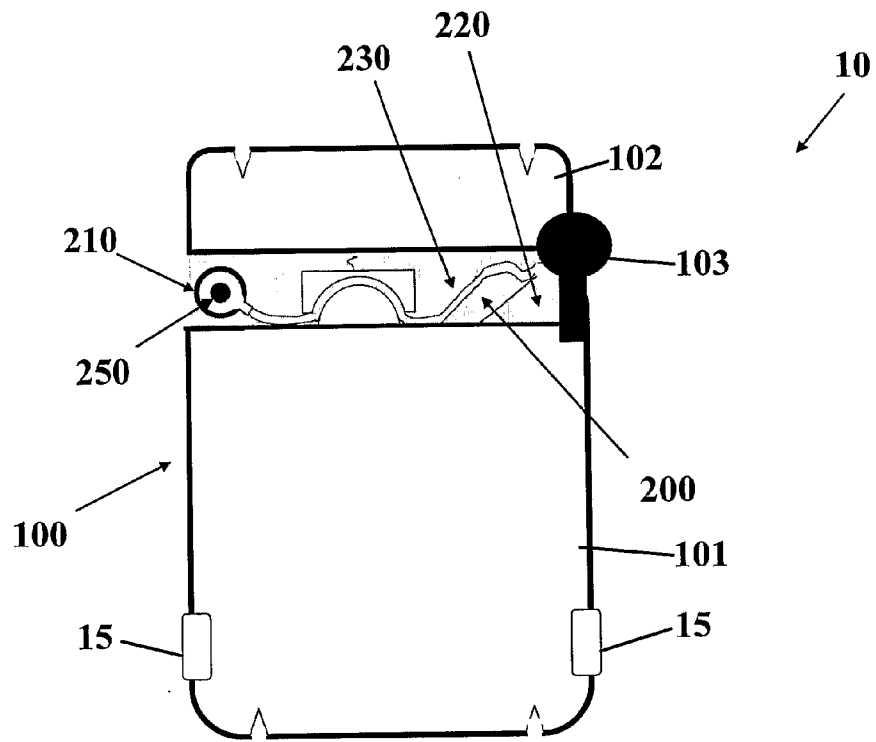


Figura 20A

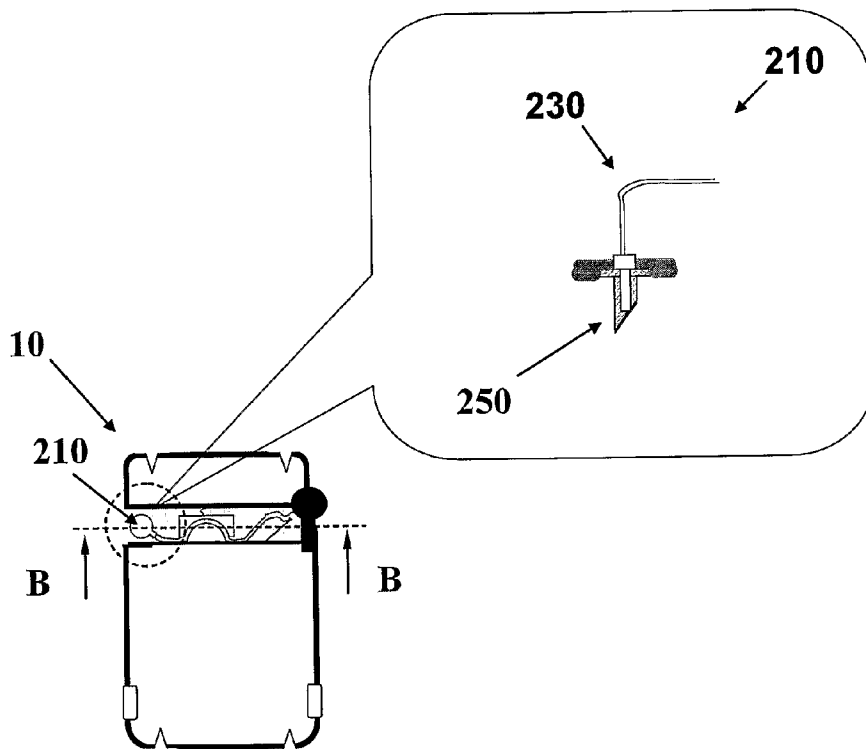


Figura 20B

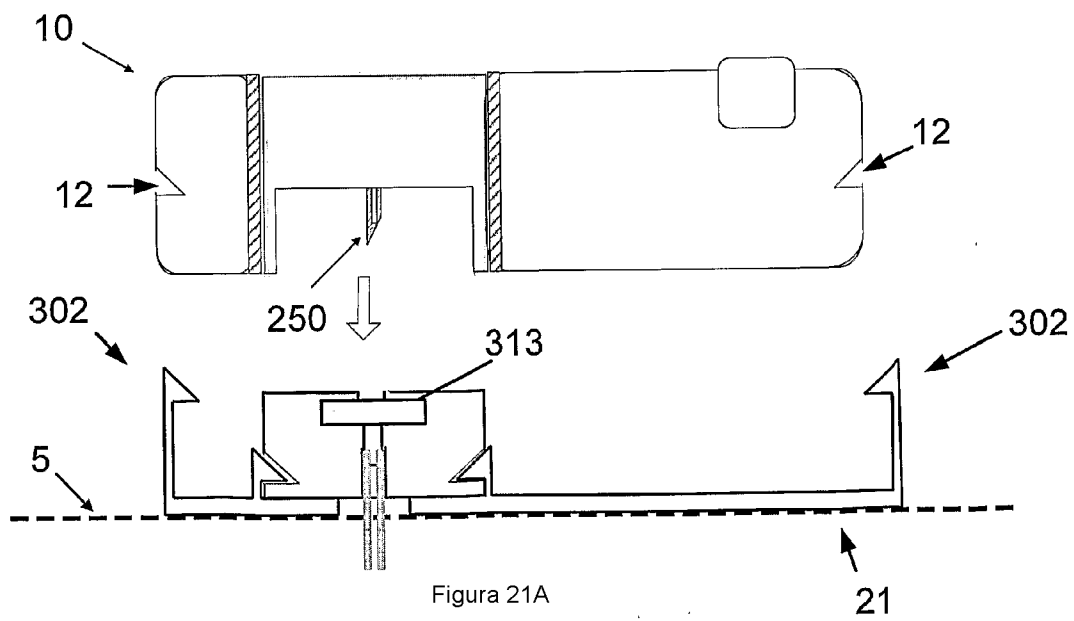


Figura 21A

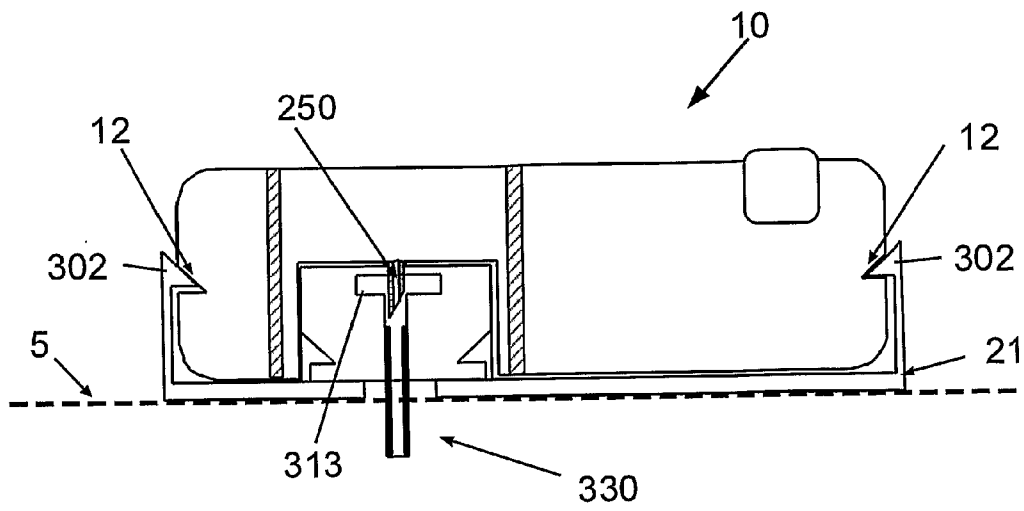


Figura 21B

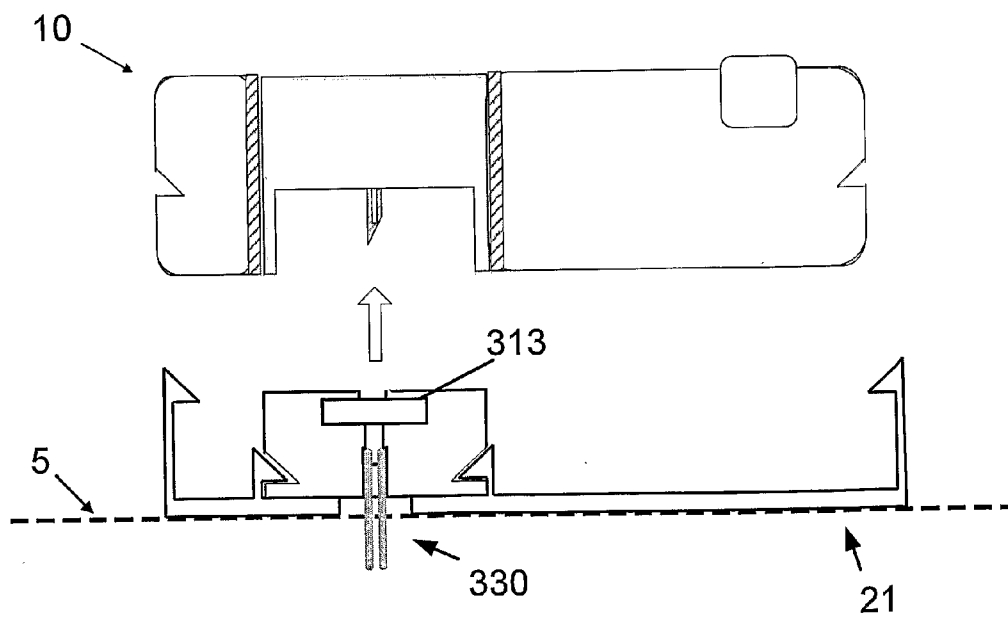


Figura 21C