

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 998 749**

51 Int. Cl.:

A61M 5/20 (2006.01)

A61M 5/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2020** **E 22193763 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2024** **EP 4119172**

54 Título: **Sistema de inyección automática**

30 Prioridad:

15.03.2019 US 201962818889 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
21.02.2025

73 Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY (100.00%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**ATTERBURY, WILLIAM GODWIN;
DENNIS, JOSEPH DANIEL, JR.;
KELLEY, BRIAN CHARLES;
LAFEVER, MARK;
MADLAND, STEVEN MICHAEL;
SNOW, ANDREW THOMAS y
YOUNG, JESSICA DIANE**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 998 749 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

Sistema de inyección automática

5 Antecedentes

Los aspectos de la presente memoria se refieren a los dispositivos de inyección farmacéutica y, en particular, a los dispositivos de inyección automática.

10 Frecuentemente, los pacientes que padecen un número de enfermedades diferentes deben inyectarse fármacos. Se han propuesto una variedad de dispositivos para facilitar estas inyecciones. Un tipo de dispositivo es un dispositivo automático de inyección. Este tipo de dispositivo típicamente incluye una unidad de disparador que, cuando la hace funcionar un usuario, hace que el dispositivo inserte automáticamente en el usuario una aguja de una jeringa que antes de activarse estaba dispuesta dentro del alojamiento del dispositivo, y luego el dispositivo
15 inyecta automáticamente una dosis de medicamento a través de esa aguja insertada. El dispositivo puede entonces retraer automáticamente la jeringa de nuevo al alojamiento del dispositivo.

Algunos dispositivos de inyección automática incluyen un portador de jeringa que se acopla con un borde de una jeringa. El portador de jeringa solo puede sostener el borde o, en algunos casos, mover la jeringa entre las
20 posiciones retraída y desplegada. Algunos portadores de jeringa son de una sola pieza. Algunos portadores de jeringa solo rodean parcialmente la jeringa, por ejemplo, 270 grados alrededor de la jeringa, para dejar una abertura a través de la cual la jeringa puede insertarse radialmente.

Algunos dispositivos de inyección automática incluyen unidades de retracción para la retracción automática de la combinación jeringa/aguja. Las unidades de retracción pueden incluir dos componentes que se acoplan de forma deslizante entre sí. Por ejemplo, para retraer la jeringa, un componente se desliza de forma giratoria contra el otro componente. Los
25 inventores han reconocido que dicho contacto deslizante puede generar fricción y/o variación de fricción a lo largo de las superficies de contacto deslizantes que pueden servir para impedir la retracción. En la presente memoria se describen mejoras en el portador de jeringa y en las unidades de retracción. Los portadores de jeringa de la técnica anterior se describen en las patentes US-2016/008542 A1, US-8.734.394 B2, US-2017/072142 A1 y WO 2009/040602 A1.
30

Resumen

La invención se define en la reivindicación 1. Aspectos adicionales y realizaciones preferidas de la invención se definen en las reivindicaciones dependientes.
35

Breve descripción de las figuras

Los aspectos de la invención se describen a continuación con referencia a los siguientes dibujos, en los que los números similares hacen referencia a elementos similares, y en donde:
40

la Figura 1 es una vista lateral de un dispositivo de inyección automático con una unidad de disparador según una realización, el cual dispositivo se muestra en una disposición bloqueada antes de usarse;

45 la Figura 2 es una vista en sección transversal longitudinal del dispositivo de inyección automática de la Figura 1 con la sobretapa retirada;

la Figura 3 es una vista en perspectiva de un botón mostrado separado de los otros componentes del dispositivo de la Figura 1;
50

las Figuras 4a, 4b son, respectivamente, una vista en perspectiva y una vista lateral parcial de un elemento de émbolo que se muestra separado de los demás componentes del dispositivo;

55 la Figura 5a es una unidad que incluye una jeringa, un portador de jeringa y un elemento de émbolo, con la jeringa mostrada de forma discontinua;

la Figura 5b es la unidad de la Figura 5a con una parte del portador de jeringa oculta a la vista y la jeringa mostrada en forma sólida;

60 la Figura 5c es una vista ampliada de una parte de la Figura 5b;

la Figura 6a es una vista en perspectiva de un portador de jeringa separado de los otros componentes del dispositivo;

65 la Figura 6b es una vista en perspectiva despiezada del portador de jeringa de la Figura 6a;

las Figuras 7a, 7b, 7c, 7d, 7e y 7f son, respectivamente, vistas en perspectiva superior derecha, perspectiva inferior derecha, superior, inferior, frontal y posterior de una parte del portador de jeringa de la Figura 6a;

5 la Figura 8 es una vista en perspectiva de otra realización de un portador de jeringa acoplado con una jeringa, con una parte del portador de jeringa oculta a la vista;

la Figura 9a es una vista en perspectiva de la parte del portador de jeringa de la Figura 8;

10 la Figura 9b es otra vista en perspectiva de la parte del portador de jeringa de la Figura 8;

la Figura 10 es una vista en perspectiva de una parte de lanzadera proximal que se muestra separada de los otros componentes del dispositivo;

15 las Figuras 11a, 11b, 11c, 11d y 11e son respectivamente vistas en perspectiva, primer lado, en sección transversal longitudinal, superior e inferior de una parte de lanzadera distal que se muestra separada de los demás componentes del dispositivo;

20 las Figuras 12a, 12b, 12c, 12d y 12e son respectivamente vistas en primera perspectiva, primer lado, segunda perspectiva, segundo lado y sección transversal longitudinal de un seguidor mostrado separado de los demás componentes del dispositivo;

la Figura 13a es una unidad que incluye una lanzadera distal y un seguidor, mostrándose el seguidor en la configuración acoplada;

25 la Figura 13b es una vista ligeramente girada de la unidad de la Figura 13a para mostrar la interacción entre un cierre del seguidor con una protuberancia de la lanzadera distal;

la Figura 14 es una vista despiezada de la unidad de la Figura 13a;

30 la Figura 15a es una vista en perspectiva de una lanzadera distal;

la Figura 15b es otra vista en perspectiva de la lanzadera distal de la Figura 15a;

35 las Figuras 16a y 16b son, respectivamente, vistas en perspectiva y lateral de un collar de engrase que se muestra separado de los demás componentes del dispositivo;

la Figura 17 es una vista en sección transversal longitudinal del dispositivo de inyección automática en su disposición lista para funcionar;

40 la Figura 18 es una vista en sección transversal longitudinal del dispositivo de inyección automática después de que el dispositivo de inyección automática se haya activado para la inyección.

Descripción detallada

45 Haciendo referencia ahora a las Figuras 1 y 2, se muestran diferentes vistas de una primera realización de un dispositivo de inyección automático, generalmente designado con el número 20, con una unidad de disparador. Cuando se hace funcionar la unidad de disparador, la jeringa punzada del dispositivo 20 se impulsa automáticamente hacia abajo, de modo que la aguja de inyección sobresale más allá del extremo distal del alojamiento del dispositivo para penetrar en el usuario. A continuación, el dispositivo puede proceder a inyectar automáticamente, es decir, sin
50 ninguna acción adicional del usuario, el contenido del medicamento de la jeringa a través de la aguja, tras lo cual la jeringa se retrae automáticamente de modo que la aguja vuelve a estar dentro del alojamiento.

A partir de la siguiente descripción, se apreciará que el dispositivo 20 es conceptualmente similar en diversos aspectos a los dispositivos descritos en la patente US-8.734.394, presentada el 24 de febrero de 2011, y en la
55 patente US-9.872.961, presentada el 11 de octubre de 2013.

En la realización ilustrativa mostrada en la Figura 1, el dispositivo 20 incluye un alojamiento exterior 22 en el que están dispuestos operativamente los componentes de trabajo del dispositivo. El alojamiento exterior 22 puede incluir una funda 26 y un cuerpo principal 24 que juntos pueden formar la altura axial del alojamiento exterior. La funda 26 puede
60 girar con respecto al cuerpo principal 24 por el usuario. La funda puede incluir una aleta 93 que sobresale para facilitar la rotación por un usuario. El dispositivo puede incluir un botón 25 que forma parte de la unidad disparador y que sobresale en la dirección axial desde el extremo proximal 27 del alojamiento. En algunas realizaciones, cuando adecuadamente se orienta giratoriamente mediante la rotación de la funda 26, el botón 25 se desbloquea de modo que el botón se puede pulsar en la dirección distal para iniciar la función de inyección automática del dispositivo 20.
65 Como se utiliza en la presente memoria, distal y proximal se refieren a ubicaciones axiales con respecto a un sitio de

inyección cuando el dispositivo está orientado para usarse en dicho sitio, por lo que, por ejemplo, el extremo distal del alojamiento se refiere al extremo del alojamiento que está más cerca de dicho sitio de inyección.

El botón 25 puede moldearse como una sola pieza a partir de un material adecuadamente duradero, tal como Lustran ABS 348. Como se muestra además en la realización ilustrativa de la Figura 3, el botón 25 puede incluir un disco 35 con un faldón 37 que se extiende distalmente desde la periferia exterior del disco 35. El disco 35 de extremo puede tener una cara 38 proximal plana sobre la que un usuario puede aplicar directamente una fuerza para pulsar selectivamente el botón y activar el dispositivo. Se puede formar una muesca 40 en el faldón 37 en el extremo distal del faldón 37, y puede extenderse axialmente y formar una ranura que recibe una nervadura de la funda 26 para unir de forma giratoria el botón 25 y la funda 26. En la base del faldón 37 se puede proporcionar una unidad de tres dedos flexibles 42 igualmente espaciados angularmente, cada uno de los cuales puede estar provisto de un retén en su cara radialmente hacia adentro, para ubicar el botón 25 en la lanzadera 200. Cada dedo 42 puede estar adyacente a uno de los tres dedos 46 igualmente espaciados angularmente, con topes 48 inclinados hacia dentro también dispuestos en el faldón 37 para su unión a la lanzadera 200.

La parte 52 de borde cónica puede tener una superficie inclinada que sirva como elemento de accionamiento del disparador, que lleva una púa del disparador para desengancharlo y usarlo para la unidad de disparador. Los elementos de accionamiento diseñados de forma diferente, incluido uno que no tiene forma de rampa, se pueden usar para llevar y, por lo tanto, desengancha la púa en realizaciones alternativas.

En algunas realizaciones, el dispositivo 20 incluye una jeringa llena de medicamento. Como se muestra en la Figura 2, la jeringa, generalmente denominada 130, incluye un cilindro 132 con un borde 133 y una aguja 134 de inyección montada en el extremo distal del cilindro y en comunicación fluida con el contenido de medicamento del cilindro. Aunque la aguja 134 se muestra como una aguja única y, en general, se espera que tenga el tamaño adecuado para el suministro subcutáneo, con adaptaciones, el dispositivo podría equiparse con una aguja de varios tamaños o tipos conocidos en la técnica, incluida, entre otras, una aguja formada por una o más agujas de inyección acortadas, incluidas matrices de microagujas, y cuya aguja permite la inyección a diferentes profundidades, como la intradérmica.

El dispositivo 20 en general, y más particularmente la tecnología reivindicada en esta solicitud, se puede utilizar para inyectar una variedad de medicamentos o productos terapéuticos a una persona que los necesite. Las jeringas de los dispositivos o la tecnología reivindicada pueden llenarse con cualquiera de una serie de agentes terapéuticos. El dispositivo 20 puede comprender además un medicamento, tal como, por ejemplo, dentro de un depósito dentro del cilindro 132 del cuerpo o cartucho de la jeringa. En otra realización, un sistema puede comprender uno o más dispositivos que incluyen el dispositivo y un medicamento. El término “medicamento” se refiere a uno o más agentes terapéuticos que incluyen, pero no se limitan a insulinas, análogos de insulina tales como insulina lispro o insulina glargina, derivados de insulina, agonistas del receptor de GLP-1 tales como dulaglutida o liraglutida, glucagón, análogos de glucagón, derivados de glucagón, polipéptido inhibidor gástrico (GIP), análogos GIP, derivados GIP, análogos de oxintomodulina, derivados de oxintomodulina, anticuerpos terapéuticos, tal como, por ejemplo, pero sin limitarse al tratamiento de la psoriasis, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, el dolor, la migraña y cualquier agente terapéutico que se puede suministrar por el dispositivo anterior. El medicamento como se utiliza en el dispositivo puede formularse con uno o más excipientes. El dispositivo funciona de un modo generalmente como se ha descrito anteriormente por un paciente, cuidador o profesional sanitario para administrar medicamento a una persona. El dispositivo, o la tecnología reivindicada en esta solicitud, puede funcionar entonces de un modo generalmente como el descrito anteriormente con respecto al dispositivo 20 para inyectar a una persona dicho agente terapéutico en la jeringa.

El mecanismo de émbolo puede incluir un elemento de émbolo, generalmente denominado 136, y un elemento de sellado elastomérico o pistón 138 que sella el medicamento dentro del cilindro 132.

El elemento 136 de émbolo puede moldearse como una sola pieza de un material ligero pero robusto y suficientemente flexible, tal como el DELRIN 311DP de Dupont Engineering Polymers. Como se muestra además en la Figura 4a, el elemento 136 de émbolo incluye un pie cilíndrico 140 que puede estar ahuecado para tener un centro cruciforme 142. La cara distal 144 del pie 140 se colinda operativamente con el pistón 138 durante el avance del émbolo. Una barra nervada 146 puede extenderse de forma rígida o inflexible axialmente hacia arriba desde la parte superior del pie 140 hasta un borde 150 en forma de disco que tiene un diámetro mayor que el pie 140. Se puede formar un brazo 152 de émbolo en la periferia radial exterior del borde 150 y puede extenderse axial y distalmente desde el borde 150 en relación espaciada con la barra 146 de émbolo.

Cuatro protuberancias 153 igualmente espaciadas angularmente pueden proyectarse hacia arriba desde el borde 150. Las protuberancias 153 pueden ayudar a centrar el resorte helicoidal 155 de impulso mostrado en la Figura 2, que actúa sobre el borde 150 para polarizar el elemento 136 de émbolo distalmente dentro del dispositivo 20.

El elemento 136 de émbolo puede incluir una púa flexible, generalmente denominada 160, que sirve como parte de la unidad de disparador. La púa única 160 puede acoplarse de forma trabable a una lanzadera en la realización mostrada hasta que se libere pulsando el botón 25, cuya liberación permite que el resorte 155 desplace el elemento 136 de émbolo distalmente para provocar la inserción e inyección de la aguja. En algunas realizaciones, el émbolo incluye una y solo una púa flexible. Sin embargo, en otras realizaciones, el émbolo puede incluir más de una púa flexible.

La púa 160 puede incluir un dedo 162 cónico vertical que sobresale axialmente desde el centro del borde 150 de modo que quede centrado en el eje del alojamiento 22. El dedo 162 puede ser flexible debido a su construcción para permitir su movimiento de flexión cuando se actúa sobre la púa para liberarla. Como se muestra en la Figura 4b, la púa 160 puede incluir una proyección triangular 165 centrada en la anchura de lado a lado del dedo 162. La proyección 165 puede incluir una superficie 167 de rampa que se extiende proximalmente y formando un ángulo hacia dentro desde la punta 169 de la proyección 165 para formar una rampa orientada hacia afuera utilizada para llevar la púa con el fin de liberarla. La superficie 167 de rampa se extiende desde la punta 169 hasta un extremo proximal 168. La cara distal 170 de la proyección 165, cuya cara no cumple una función de cierre, es transversal a la dirección axial.

Se pueden proporcionar un par de superficies 172 de cierre en las partes 171 más proximales de las extensiones 174 del dedo 162. Las superficies 172 de cierre y las extensiones 174 flanquean cada lado de la proyección 165 y están espaciadas radialmente hacia dentro de la superficie 167 de rampa a la altura de las superficies de cierre a lo largo de la púa 160. Las superficies 172 de cierre se proporcionan generalmente alineadas axialmente con el dedo 162 y cada una puede estar formada con un ligero recorte para inclinarse ligeramente distalmente a medida que se extiende en la dirección radial hacia la superficie 167 de rampa. Las superficies 172 de cierre están dispuestas a una altura entre la extensión axial de la superficie 167 de rampa, tal como cerca del extremo proximal 168. En esta ubicación, las fuerzas de contacto sobre la superficie de la rampa pueden tender a producir una deflexión traslacional del elemento de cierre que puede tener una fuerza de desenganche menor y más constante que la que tendría un movimiento de balanceo o giro, provocado por el hecho de que las superficies de cierre estén sustancialmente por encima o por debajo de la superficie de la rampa, lo que introduciría una deformación adicional de la púa 160 y haría que el movimiento de desenganche fuera menos suave.

La superficie posterior de la proyección 165 puede sobresalir hacia atrás más allá de las extensiones 174 para definir una protuberancia 178 de seguridad. La protuberancia puede estar respaldada por el brazo 72 de seguridad cuando el botón 25 está en su orientación bloqueada.

En la Figura 5a se muestra una unidad que incluye el elemento 136 de émbolo, el portador 185 de jeringa y la jeringa 130. La barra 146 de émbolo del elemento 136 de émbolo se extiende a través de una abertura 158 en el portador 185 de jeringa y hacia el interior del portador de jeringa. Como se muestra en las Figuras 5b y 5c, en las que una parte del portador de jeringa está oculta a la vista, el portador de jeringa encierra un borde radial 133 de la jeringa 130. Como también se ve en las Figuras 5b y 5c, el portador de jeringa también encierra el pie 140 del elemento de émbolo. El portador 185 de jeringa puede configurarse para proporcionar un soporte completo y circundante del borde 133 de jeringa de la jeringa 130. Si bien puede desearse un portador de jeringa de este tipo, también son deseables diseños del portador de jeringa que permitan la fabricación y el ensamblaje en entornos de fabricación de gran volumen.

En la Figura 6a se muestra una realización ilustrativa de un portador de jeringa completamente ensamblado. El portador de jeringa puede estar compuesto por una primera parte 156 que se acopla con una segunda parte 157. Las partes 156, 157 pueden acoplarse entre sí mediante diversos mecanismos de unión, tales como, por ejemplo, adhesivos, tales como pegamento adhesivo, soldadura ultrasónica, interconexión mecánica y similares. En la Figura 6b se muestra una vista despiezada del portador de jeringuilla. Las dos mitades del portador de jeringa se combinan para definir una cavidad 450 que recibe el borde 133 de jeringa durante el ensamblaje del dispositivo, de modo que el portador 185 de jeringa rodea el borde 133.

En algunas realizaciones, el portador 185 de jeringa se fabrica de dos partes idénticas que se interconectan. En la Figura 7a se muestra una realización de una de las partes. La parte mostrada en la Figura 7a es la primera parte 156 del portador de jeringa, pero la segunda parte 157 también puede ser idéntica a la que se muestra en las Figuras 7a-7f. Siendo la primera y la segunda partes idénticas, puede tener la ventaja de requerir la fabricación de una sola forma, y puede facilitar el ensamblaje del portador de jeringa al evitar la necesidad de que una parte particular esté orientada en un lado específico del portador de jeringa. Otras realizaciones de las piezas teniendo al menos algunas de las características descritas en la presente memoria pueden incluir piezas que no son idénticas y que aún proporcionan interconexión y soporte al borde.

La primera parte 156 puede incluir una superficie 402 de borde proximal, una superficie 404 de borde distal y una pared 410 circunferencial redondeada dispuesta entre la superficie 402 de borde proximal y la superficie 404 de borde distal. Se define un espacio axial 460 entre la superficie 402 de borde proximal y la superficie 404 de borde distal. El espacio 460 se dimensiona para recibir el espesor axial del borde 133 (véase la Figura 5c) de jeringa. La superficie 402 de borde proximal puede incluir una pestaña proximal que se extiende desde la pared, y la superficie 404 de borde distal puede incluir una pestaña distal que se extiende desde la pared en paralelo con el borde proximal.

En algunas realizaciones, el portador 185 de jeringa puede incluir un cojín 187 que define un límite distal para el espacio 460. Con referencia a la Figura 5c, la superficie distal del borde 133 de jeringa puede apoyarse contra la superficie proximal 187A del cojín 187 y estar soportada por ella cuando el borde se sujete por el portador de jeringa. En algunas realizaciones, el resto del portador de jeringa se fabrica de un material que tiene una dureza mayor que la del cojín 187. El cojín 187 puede proporcionar absorción de impactos u otra atenuación de impacto para, p. ej., reducir la probabilidad de rotura de la jeringa durante el accionamiento del dispositivo de inyección automática y/o para suavizar el sonido de impacto de la jeringa contra el portador de jeringa durante el movimiento de la jeringa. El cojín puede fabricarse sobremoldeando un material sobre el portador de jeringa. El cojín puede estar formado por un material compresible, tal como un elastómero o una espuma de células cerradas.

En algunas realizaciones, el cojín puede tener forma de arco para adaptarse a la forma de la pared 410 redondeada circunferencial y/o a la forma de la superficie 404 de borde distal. En algunas realizaciones, los segmentos del cojín 187 se configuran y conforman, tal como en forma de anillo, para proporcionar un soporte circunferencial total, es decir, 360 grados, a todo el borde 133 cuando las partes 156, 157 se acoplan. Con este fin, en algunas realizaciones, las piezas se moldean alrededor del borde de modo que el cojín 187 pueda proporcionar este soporte total al borde 133, tal como, por ejemplo, para resistir las fuerzas de impulso de inserción del resorte.

En algunas realizaciones, el portador 185 de jeringa puede incluir una o más protuberancias que se extienden radialmente hacia dentro, donde las protuberancias pueden facilitar el centrado de la jeringa dentro del portador de jeringa al entrar en contacto con el cuerpo de la jeringa por debajo del borde de la jeringa. En la realización mostrada en la Figura 7a, el portador de jeringa incluye una protuberancia 188 que se extiende desde una superficie 189 radial interna del cojín 187. La protuberancia puede fabricarse del mismo material de amortiguación que el cojín 187 y puede formarse integralmente con el cojín 187 como un solo componente. Las protuberancias pueden comprimirse radialmente en un mayor grado con respecto a cualquier compresión radial de la superficie 189 por parte del cuerpo de la jeringa. En la realización mostrada, el cojín 187 de cada una de las partes incluye un par de protuberancias 188a y 188b (como se muestra en la Figura 7d) de modo que, cuando las partes se acoplan entre sí, las protuberancias juntas ayudan a centrar la jeringa en cuatro puntos. En un ejemplo, las partes acopladas definen las cuatro protuberancias que están dispuestas separadas por igual entre sí. Cuando las piezas se acoplan, el número de salientes proporcionados puede variar entre dos o más. En otra realización, las una o más protuberancias pueden incluir opcionalmente la protuberancia 191 que puede ubicarse a lo largo de la superficie 189 radial interna más cerca de una protuberancia 430 de cierre que de una púa 420 y, en algunas realizaciones, adyacente al extremo de la superficie 189 radial interior junto a la protuberancia de cierre, como se muestra en la Figura 7a. En otras realizaciones, puede haber una protuberancia adyacente al extremo de la superficie 189 radial interior junto a la púa 420 además de, o en lugar de, la protuberancia 191. La protuberancia 191 puede incluirse para soportar la jeringa durante el acoplamiento rápido de las dos partes del portador de jeringa entre sí, cuando la porción de la parte 156 o 157, que incluye las protuberancias 430 de cierre, se flexiona radialmente hacia fuera cuando se aparea con las puntas 420 de la otra parte. Tras el acoplamiento rápido, la protuberancia 191 también puede proporcionar un soporte adicional a la jeringa en un lugar en donde, cuando se acopla, puede haber un espacio entre los cojines.

La superficie 402 de borde proximal puede proporcionar un acoplamiento de apoyo para la superficie proximal 140 de pie del elemento de émbolo.

Cada parte del portador de jeringa puede definir una parte 45 de abertura definida por paredes radiales orientadas al émbolo que forman una parte de la abertura 158 del portador de jeringa completamente ensamblado. Dicha parte 45 de abertura puede conformarse y dimensionarse para recibir la forma y el tamaño del elemento de émbolo de modo que proporcione un soporte deslizante al cuerpo de émbolo. En el ejemplo mostrado, la parte 45 de abertura en cada parte tiene forma de U con lados planos paralelos opuestos acoplados entre sí por un lado redondeado.

Los bordes 405, 407 de la superficie del borde proximal de una de las partes del portador de jeringa dispuestas lateralmente con respecto a la parte 45 de abertura pueden tener una forma complementaria para que coincidan con los bordes de las otras partes, tal como se muestra en la Figura 6a. Los bordes pueden tener una forma plana. En la realización mostrada, cada uno de los bordes tiene una forma no lineal, incluyendo una protuberancia y un rebaje.

En algunas realizaciones, cada parte del portador 185 de jeringa puede incluir un primer extremo 411 de pared lateral y un segundo extremo 412 de pared lateral, donde la pared 410 redondeada circunferencial se extiende desde el primer extremo 411 de pared lateral hasta el segundo extremo de pared lateral. En la realización mostrada, la primera pared lateral 411 está dispuesta rebajada con respecto al borde 407, mientras que la segunda pared lateral 412 está dispuesta sobresaliendo con respecto al borde 405.

El portador 185 de jeringa puede incluir componentes interconectados que se interconectan para formar el portador de jeringa completamente ensamblado. En algunas realizaciones, los componentes interconectados se extienden desde los extremos de las paredes laterales de cada parte del portador de jeringa. En la realización mostrada en las Figuras 7a y 7b, los componentes de interconexión comprenden puntas 420, cada una con una hendidura 421, y protuberancias 430 de cierre, cada una con una ranura 432 adjunta. Las púas 420 pueden extenderse desde una de las paredes laterales, mostrada como el primer extremo 411 de pared lateral, y las protuberancias 430 se extienden desde la otra de las paredes laterales, mostrada como el segundo extremo 412 de la pared lateral. Cada una de las púas 420 y la hendidura 421 de la primera parte 156 del portador de jeringa tienen una forma y un tamaño complementarios para que coincidan con una protuberancia 430 y una ranura 432 correspondientes de la segunda parte 157 del portador de jeringa para interconectar las dos partes del portador de jeringa.

Como se ve desde la vista superior en la Figura 7c y desde la vista inferior en la Figura 7d, cada parte del portador de jeringa puede tener aproximadamente forma de C. Como se ve desde la vista frontal en la Figura 7e y la vista frontal en la Figura 7f, el portador de jeringa puede incluir una ventana 490 que atraviese completamente la pared 410 redondeada circunferencial del portador de jeringa.

Como se ve mejor en la Figura 5a, el portador 185 de jeringa puede rodear completamente un perímetro exterior del cuerpo de la jeringa, es decir, 360 grados alrededor del cuerpo de la jeringa. Las superficies 402, 404 del borde proximal y distal de cada una de las partes juntas se superponen completamente a la superficie proximal 133A y/o a la superficie distal 133B del borde 133 de la jeringa, como se muestra en la Figura 5a. Esta configuración de un portador de jeringa que rodea completamente y/o se superpone al borde de la jeringa puede ser ventajosa cuando el dispositivo de suministro utiliza fuerzas de resorte más altas para impulsar el émbolo, tal como, por ejemplo, debido a un mayor volumen de medicamento, tal como de 2 a 3 ml, y/o medicamentos de mayor viscosidad. Dicha configuración puede permitir la distribución de la fuerza impulsora sobre un área mayor del borde de la jeringa, lo que puede ayudar a reducir la probabilidad de rotura del borde de la jeringa, que normalmente se fabrica de vidrio.

Debe entenderse, sin embargo, que son posibles otras configuraciones para el portador de jeringa. En la Figura 8 se muestra una realización alternativa. En la Figura 8, una parte del portador 185' de jeringa se retira para ver mejor el borde 133' de la jeringa que interactúa con el portador de jeringa. La superficie 402' de borde proximal y la superficie 404' de borde distal de ambas partes del portador 185' de jeringa juntas pueden configurarse para proporcionar un soporte total de 360 grados al borde 133' de jeringa. El portador de jeringa también puede incluir el cojín 440, que se muestra dispuesto a lo largo de la superficie proximal de la superficie 404' del reborde distal. Cuando se emplea, el borde 133' descansaría a lo largo del cojín en una posición entre el cojín y la superficie 402' de borde proximal.

Como se ve en las Figuras 9a-9b, en esta realización, el portador 185' de jeringa tiene una pared 410' que no se extiende lateralmente de lado a lado en la realización mostrada en la Figura 7a. Esta pared acortada 410', con respecto a la extensión circunferencial más larga de las superficies 402', 404' de borde proximal y distal, permite espacios laterales 495, 496 que flanquean los extremos laterales de la pared 410'. En algunas realizaciones, estos espacios 495, 496 pueden usarse para alojar jeringas que tienen bordes con diferentes formas, como la jeringa con borde cortada que se muestra en la Figura 8.

El portador de jeringa puede tener componentes interconectados en forma de protuberancias 425 y hendiduras 426. Las protuberancias 425 de la primera parte del portador de jeringa se entrelazan con las hendiduras 426 de la segunda parte. Estos componentes interconectados pueden tener otras configuraciones de ajuste a presión. Debido a la pared acortada 410', las características de interconexión se muestran definidas por las respectivas superficies 402', 404' de borde. De hecho, las protuberancias 425 y las hendiduras 426 se muestran definidas por los bordes 405', 407' radialmente interiores de las correspondientes superficies 402', 404' de borde. En una realización, la pared redondeada circunferencial 410' rodea parcialmente un perímetro exterior del borde 133' de la jeringa, y la superficie 402' del borde proximal de cada una de las partes juntas se superpone completamente a una superficie proximal 133A' del borde 133' de la jeringa. Como se muestra en la Figura 8, la superficie 404' de borde distal de cada una de las partes se superpone completamente a la superficie proximal 133B' del borde 133' de jeringa, con el cojín 440 dispuesto entre las mismas.

El dispositivo 20 puede tener un mecanismo de retardo que incluye una lanzadera, generalmente denominada 200, un seguidor 250 que se acopla de forma liberable con la lanzadera 200 y un elemento 275 de polarización de doble función que actúa entre la lanzadera y el seguidor. La lanzadera 200 puede formarse de una lanzadera proximal 202 y una lanzadera distal 204 mostradas además en la Figura 10 y las Figuras 11a-11e, respectivamente, que se conectan de forma fija durante el ensamblaje de fabricación. La interacción entre la lanzadera proximal 202 y la lanzadera distal 204, así como las características de la lanzadera proximal 202 se describen con mayor detalle en la patente US-9.872.961.

La lanzadera distal 204 incluye la región distal 270, y el borde 272 que hace la transición del cuerpo 210 a la región 270 está diseñada para acoplarse al portador 185 de jeringa. Cuando la lanzadera distal 204 se mueve proximalmente durante la retracción, el borde 272 se apoya contra una superficie distal del portador 185 de jeringa, moviendo por lo tanto el portador 185 de jeringa y el cilindro 132 de jeringa en la dirección proximal con el movimiento proximal de la lanzadera distal 204. La ranura 280 del cuerpo distal de la lanzadera 210 recibe una llave de alojamiento para fijar giratoriamente la lanzadera 200 con una cavidad en la funda 26. En algunas realizaciones, el dispositivo incluye un sistema de accionamiento diferente, en donde el portador 185 de jeringa y el cilindro de jeringa pueden permanecer fijos (es decir, no se mueven proximalmente), y donde el portador de jeringa aún proporciona una ventaja al borde de la jeringa.

Las lengüetas 282 y 284 se proyectan radialmente desde la región distal 270 y sirven como elementos de cierre o ganchos para acoplarse al seguidor. La muesca 286 que conduce al bolsillo 288 dentro de la lengüeta 282 recibe una proyección proximal 289 del elemento 275 de polarización.

Una superficie de cierre angular 290 está dispuesta distalmente con respecto a una abertura 292 en línea con un canal 294 que se extiende axialmente formado en la superficie interior del cuerpo 210 de lanzadera distal. El canal 294 aloja el brazo del émbolo 152 que puede sobresalir a través de la abertura 292 para desbloquear el mecanismo de bloqueo que se describe a continuación.

El seguidor 250 se muestra además en las Figuras 12a-12e e incluye una parte proximal 298 con los salientes 300 y 302 que sirven como elementos de cierre que se acoplan a las lengüetas 282 y 284 de cierre en forma de lanzadera. El canal 304 y la abertura 306 en la parte proximal 298 permiten el movimiento axial de las lengüetas 282 y 284 en las mismas para el ensamblaje de fabricación y para la liberación de la lanzadera con respecto al seguidor durante el uso del dispositivo. La abertura 306 se estrecha hasta una parte 310 en forma de ranura adaptada para recibir de cerca una proyección radial 312 del elemento 275 de polarización.

Una borde 316 que se proyecta radialmente puede encajar a presión en el cuerpo principal 24 durante el ensamblaje del dispositivo. La superficie interior de la parte 298 del seguidor incluye un anillo 318 que se proyecta hacia dentro con un reborde 320 de centrado por resorte. Una parte distal 322 en forma de funda del seguidor 250 depende de la parte 298 del seguidor y tiene un diámetro menor. Las ranuras 324 en el borde distal de la parte 322 definen cuatro aletas 326 de amortiguación del seguidor. El tamaño de las ranuras 324 se puede ajustar para crear tiempos de retardo diferentes. Un elemento de bloqueo para el seguidor 250 para limitar su rotación con respecto a la lanzadera 200 está formado como un brazo de flexión 330 con un cierre 332 que se extiende hacia arriba en su extremo.

En la Figura 14 se muestra una vista despiezada de la lanzadera distal 204, el elemento 275 de polarización y el seguidor 250. El elemento 275 de polarización puede funcionar tanto como un resorte de torsión como un resorte de compresión, con una precarga torsional y una precarga axial logradas durante el ensamblaje de fabricación del dispositivo 20. El elemento 275 de polarización se muestra como un resorte cilíndrico formado por un alambre 311 enrollado helicoidalmente, con una punta de acoplamiento en forma de saliente proximal 289 y una punta 312 de acoplamiento de seguidor.

En las Figuras 13a y 13b se muestra una unidad de la lanzadera distal 204 y el seguidor 250 mostrado en una configuración acoplada. En la configuración acoplada, el cierre 332 del seguidor se acopla con una protuberancia 213 en una superficie distal 211 de la lanzadera distal 204.

Como se muestra en las Figuras 15a y 15b, la superficie distal 211 de la lanzadera distal 204 tiene una región recortada 215 adyacente a la protuberancia 213. La región recortada 215 tiene una forma curvilínea. En algunas realizaciones, la superficie posterior 335 puede ser curva y la región recortada 215 puede ser curvilínea para facilitar el acoplamiento deslizante entre ambas.

Como se muestra en la Figura 12d, el cierre 332 del seguidor se puede mover axialmente con respecto al cuerpo 251 de seguidor debido al brazo 330 de flexión en voladizo, que puede desviarse con respecto al cuerpo de seguidor. El cierre 332 puede estar compuesto por una superficie anterior 333 y una superficie posterior 335. El contacto deslizante entre las superficies de cierre y la lanzadera durante la rotación del seguidor con respecto a la lanzadera puede generar una variabilidad de fricción que impide una velocidad de rotación constante del seguidor. La superficie anterior 333 se acopla con la protuberancia 213 cuando el seguidor está en la configuración acoplada de la Figura 13b. La superficie posterior 335 puede acoplarse de forma deslizante con la región recortada 215 cuando el seguidor está en una configuración desacoplada y gira con respecto a la lanzadera distal 204. En la configuración desacoplada, el cierre 332 se desacopla de la protuberancia 213. En algunas realizaciones, la superficie anterior 333 puede ser una superficie plana que se acopla en una relación opuesta a una parte 214 de la superficie plana de la protuberancia 213. Al menos una, o ambas, de la superficie anterior 333 y la parte 214 de superficie plana pueden estar ligeramente inclinadas para facilitar el cierre y/o el desacoplamiento de la protuberancia 213. En algunas realizaciones, la superficie posterior 335 puede estar curvada para facilitar el desacoplamiento del cierre de la protuberancia y/o facilitar el acoplamiento deslizante con la región recortada 215.

La lanzadera distal 204 puede incluir un material infundido con lubricante para ayudar al movimiento de la lanzadera distal 204 dentro del alojamiento del dispositivo, particularmente durante el funcionamiento de retracción de la aguja. En una realización, toda la lanzadera distal incluye material infundido con lubricante. En algunas realizaciones, al menos la superficie distal 211 de la lanzadera distal se fabrica de un material infundido con lubricante. Dicho material puede ayudar a facilitar el desacoplamiento del cierre 332 de la protuberancia 213 y/o facilitar el acoplamiento deslizante entre el cierre 332 y la región recortada 215 a medida que el seguidor 250 gire con respecto a la lanzadera distal. En algunas realizaciones, el material infundido con lubricante puede servir para disminuir la fricción y/o la variabilidad de la fricción entre la lanzadera distal y el cierre durante el movimiento del seguidor en relación con la lanzadera distal. El material infundido con lubricante también puede servir para reducir la fricción y/o la variabilidad de la fricción entre las lengüetas 282, 284 y los salientes 300, 302. En algunas realizaciones, el material puede ser un material infundido con silicona. En algunas realizaciones, el material puede fabricarse de policarbonato con silicona infundida del 2 %. En algunas realizaciones, la totalidad o al menos una parte del seguidor 250 puede fabricarse de un copolímero para disminuir la fricción y/o la variabilidad de la fricción entre la lanzadera distal y el seguidor. En algunas realizaciones, al menos una de las superficies distales 211 de la lanzadera distal se fabrica de un material infundido con lubricante, la superficie posterior 335 puede ser curva, la región recortada 215 puede ser curvilínea, puede ser un seguidor de copolímeros o puede emplearse cualquier combinación de las mismas para proporcionar una unidad de retracción para un dispositivo de inyección automático que puede facilitar la retracción de la jeringa al disminuir la fricción de acoplamiento por deslizamiento y/o al disminuir la variación de fricción generada durante la retracción. Estas realizaciones pueden reducir cualquier variabilidad del retardo por fricción en la velocidad de rotación y la temporización del seguidor hasta una posición que permita la retracción de la lanzadera o la jeringa y/o una velocidad y un tiempo de retracción más consistentes al completar el ciclo de suministro, lo que en conjunto puede evitar los factores que contribuyen a un estancamiento de la retracción.

El dispositivo puede incluir un collar 340 de engrase, mostrado además en las Figuras 16a y 16b, que proporciona una superficie de soporte para amortiguar el fluido a medida que el seguidor 250 gire con respecto a esa superficie de soporte. El collar 340 incluye un cuerpo anular 342 a través del cual se ajusta el cilindro de la jeringa. El collar 340 está soportado axialmente dentro del alojamiento 22. El cuerpo 342 del collar incluye una pared generalmente en forma de U que define un espacio anular 346.

Un compuesto amortiguador 350 (mostrado en la Figura 2), tal como una grasa de silicona espesada con teflón, puede llenar el espacio anular 346. Las aletas 326 de seguidor encajan dentro del espacio 346, de modo que el compuesto 350 está dispuesto radialmente hacia dentro y hacia fuera de dichas aletas 326, así como entre las aletas 326 adyacentes y como una película entre la parte inferior de la aleta y la base de la pared del collar, lo que produce un efecto de amortiguación o retardo cuando las aletas 326 de seguidor intentan girar con respecto al collar.

La construcción del dispositivo 20 se entenderá mejor a la vista de una descripción de una realización ilustrativa de su funcionamiento después de retirar la tapa del extremo en preparación para una inyección. Para disponer el dispositivo 20 para la inyección, el usuario gira manualmente la funda 26 y, por lo tanto, el botón 25 hasta un estado desbloqueado en el que el dispositivo está listo para la inyección.

En la Figura 17 se muestra una vista en sección transversal del dispositivo en estado desbloqueado. Cuando un usuario aplica posteriormente una fuerza distal sobre el botón 25, el botón 25 comienza a moverse hacia abajo dentro de la funda 26, impulsando por lo tanto la superficie 54 de borde contra la superficie 167 de rampa. A medida que el botón 25 continúa moviéndose más distalmente, con la parte 52 de borde insertándose más en la abertura de la lanzadera, la superficie 54 de borde se desliza a lo largo de la superficie 167 de rampa. Durante este deslizamiento, la parte 52 del borde hace levar la púa 160 radialmente hacia afuera porque se evita que la parte 52 del borde se doble en la dirección opuesta radialmente hacia afuera debido al contacto con la superficie 234 de soporte del collar. Se evita que la parte 52 de borde se tuerza debido al contacto con las superficies de apoyo de la lanzadera proximal 202. La púa 160 se puede levar hacia afuera a medida que el dedo 162 se dobla hasta que las superficies 172 de cierre se desacoplan de las superficies de cierre de la lanzadera proximal, momento en donde la parte más proximal de la púa 160 de émbolo atraviesa hacia abajo la lanzadera debido a que el resorte 155 polariza directamente el elemento 136 de émbolo hacia abajo para impulsar el elemento 138 de émbolo distalmente, cuyo movimiento impulsado desplaza el cilindro 132 de jeringa y el portador 185 de jeringa distalmente con respecto a la lanzadera y hacer que la punta 134 de aguja sobresalga más allá del extremo distal del alojamiento para penetrar en la piel de un usuario y, a continuación, fuerza el contenido del medicamento de la jeringa a través de esa aguja para una inyección.

Cuando el elemento 136 de émbolo se mueve distalmente durante la inyección del medicamento, el brazo 152 se apoya contra el cierre 332 del seguidor 250, lo que hace que el brazo 330 de flexión se desvíe distalmente, lo que hace que la superficie anterior 333 del cierre se deslice distalmente más allá del saliente 213 de la lanzadera distal 204, haciendo por lo tanto que el cierre 332 despeje el saliente 213. Con el cierre 332 desacoplado de la protuberancia 213 de la lanzadera distal 204, el seguidor 250 está en la configuración desacoplada y, por lo tanto, el seguidor 250 se desbloquea para girar con respecto a la lanzadera distal 204. La Figura 18 muestra la disposición del dispositivo 20 en este punto del proceso de uso.

El seguidor 250, impulsado por la precarga torsional del elemento 275 de polarización, gira contra el efecto amortiguador del compuesto amortiguador 350, durante cuya rotación el medicamento restante puede expulsarse adecuadamente de la jeringa a través de la aguja. Cuando el seguidor 250 ha girado de tal modo que las lengüetas 282 y 284 de la lanzadera quedan libres de los salientes 300 y 302, la lanzadera 200 y el seguidor 250 se desacoplan para permitir que el elemento 275 de polarización precargado por compresión se descomprima, lo que obliga a la lanzadera 200 a retraer proximalmente el portador 185 de jeringa y el cilindro 132 de jeringa junto con el portador de jeringa, retrayendo de este modo la punta distal de la aguja 134 de inyección hasta una posición protegida y retraída dentro del alojamiento 22.

Si bien el dispositivo de inyección automática descrito en la presente memoria se ha mostrado y descrito con diseños preferidos, el presente dispositivo puede modificarse dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por ejemplo, si bien el elemento polarizado que libera la unidad de disparador en la realización mostrada es el émbolo que a su vez entra en contacto con el pistón de la jeringa, la unidad de disparador podría usarse para liberar diferentes elementos polarizados en realizaciones alternativas, o elementos que se polarizan con partes diferentes a las de los resortes helicoidales.

Por lo tanto, habiendo descrito varios aspectos de al menos una realización de esta invención, debe apreciarse que a los expertos en la técnica se les ocurrirán fácilmente diversas alteraciones, modificaciones y mejoras. Se pretende que dichas alteraciones, modificaciones y mejoras estén dentro del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas. Por consiguiente, la descripción y los dibujos anteriores son solo a modo de ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de inyección automática, que comprende:
5 un alojamiento (22) que comprende un extremo proximal (27) y un extremo distal;
una jeringa (130) que incluye una aguja (134), un cuerpo de jeringa y un émbolo (136), pudiéndose mover el émbolo (136) con respecto al cuerpo de la jeringa para expulsar la medicación del cuerpo de la jeringa a través de la aguja (134); y
10 un portador (185) de jeringa que rodea completamente un perímetro exterior del cuerpo de la jeringa e incluye una primera parte (156) y una segunda parte (157) que son discretas entre sí y están interconectadas entre sí, comprendiendo cada una de la primera y segunda partes (156, 157):
15 una superficie (402) de borde proximal;
una superficie (404) de borde distal;
una pared (410) redondeada circunferencial entre la superficie (402) de borde proximal y la superficie (404) de borde distal; y
20 un espacio (460) ubicado entre la superficie (402) de borde proximal, la superficie (404) de borde distal y la pared (410) redondeada circunferencial,
25 en donde el cuerpo de la jeringa incluye un borde del cuerpo de la jeringa (133) recibida dentro del espacio (460); y
en donde el portador (185) de jeringa incluye un cojín (187) en contacto con una superficie distal (133B) del borde (133) del cuerpo de la jeringa para soportar el borde (133) del cuerpo de jeringa, y la superficie (402) del borde proximal y la superficie (404) del borde distal tienen una mayor dureza del material que el cojín (187).
30
2. El dispositivo de inyección automática de la reivindicación 1, en donde cada una de la primera y segunda partes (156, 157) del portador (185) de jeringa incluye una púa protuberante (420) que se interconecta con la otra de la primera y segunda partes.
35
3. El dispositivo de inyección automática de la reivindicación 1, en donde el cojín (187) incluye al menos una protuberancia radial (188) que se extiende desde una superficie (189) radial interior del cojín (187).
40
4. El dispositivo de inyección automática de la reivindicación 3, en donde al menos una protuberancia radial (188) entra en contacto con el cuerpo de jeringa por debajo del borde (133) del cuerpo de jeringa.
45
5. El dispositivo de inyección automática de la reivindicación 4, en donde al menos una protuberancia radial [188] está dispuesta adyacente a un extremo de una superficie radial interior del cojín de cada una de la primera y segunda partes (156, 157).
50
6. El dispositivo de inyección automática de la reivindicación 3, en donde al menos una protuberancia radial (188) se fabrica del mismo material que el cojín (187).
55
7. El dispositivo de inyección automática de la reivindicación 6, en donde al menos una protuberancia radial (188) está formada integralmente con el cojín (187) como un solo componente.
60
8. El dispositivo de inyección automática de la reivindicación 1, en donde, cuando la primera parte (156) y la segunda parte (157) están interconectadas, el cojín (187) proporciona un soporte circunferencial total a lo largo del borde del cuerpo de la jeringa (133).
65
9. El dispositivo de inyección automática de la reivindicación 1, en donde la pared (410) redondeada circunferencial del portador (185) de jeringa rodea un perímetro exterior del borde del cuerpo (133) de jeringa, y dicha superficie (402) del borde proximal de cada una de la primera y segunda partes (156, 157) juntas se superponen completamente a una superficie proximal (133A) del borde (133) del cuerpo de jeringa.
70
10. El dispositivo de inyección automática de la reivindicación 1, en donde dicha superficie (402) de borde proximal de cada una de la primera y segunda partes (156, 157) juntas se superponen completamente a una superficie proximal (133A) del borde del cuerpo (133) de jeringa.
75

11. El dispositivo de inyección automática de la reivindicación 1, en donde cada una de la primera y segunda partes (156, 157) del portador (185) de jeringa incluyen un primer extremo (411) de pared lateral y un segundo extremo (412) de pared lateral, la pared (410) redondeada circunferencial se extiende desde el primer extremo (411) de pared lateral hasta el segundo extremo (412) de pared lateral, teniendo el primer extremo (411) de pared lateral una púa (420), y teniendo el segundo extremo (412) de pared lateral una protuberancia (430) de cierre, en donde la púa (420) de la primera parte (156) del portador (185) de jeringa se interconecta con la protuberancia (430) de cierre de la segunda parte (157) del portador (185) de jeringa.
- 5
12. El dispositivo de inyección automática de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el cuerpo de jeringa contiene un medicamento
- 10

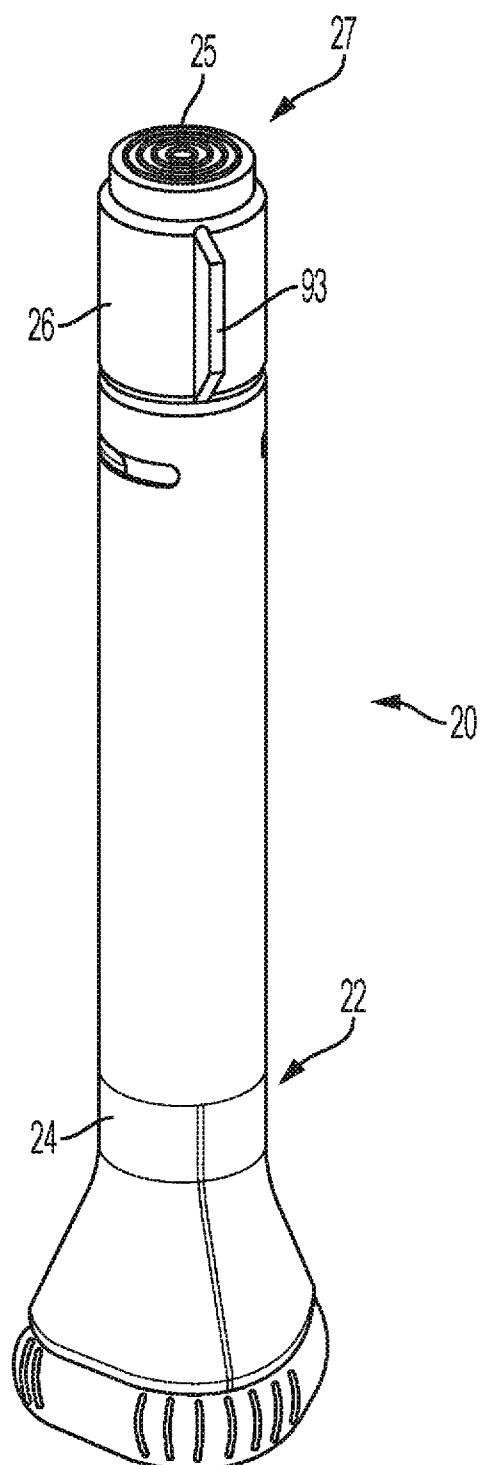


Figura 1

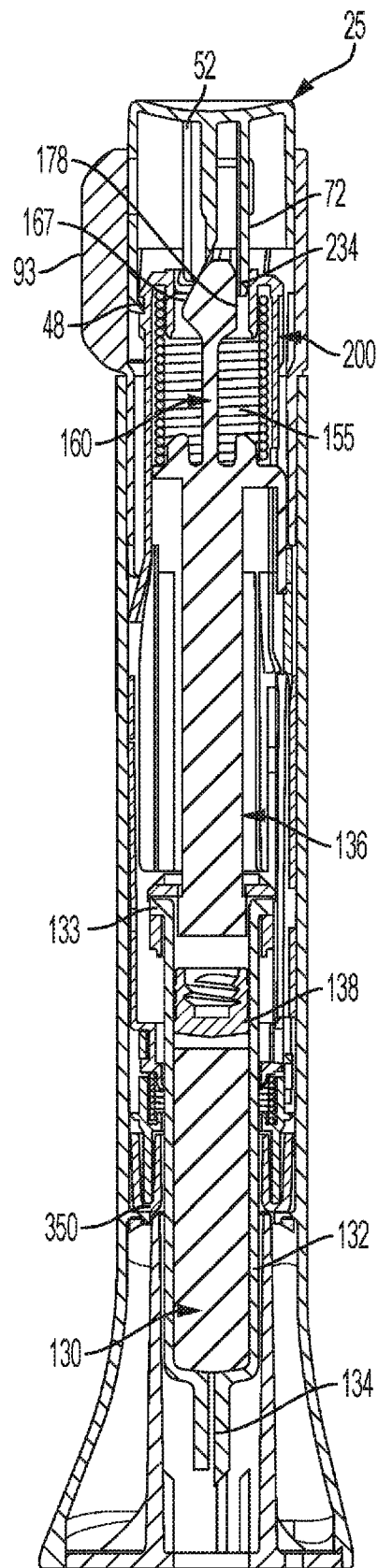


Figura 2

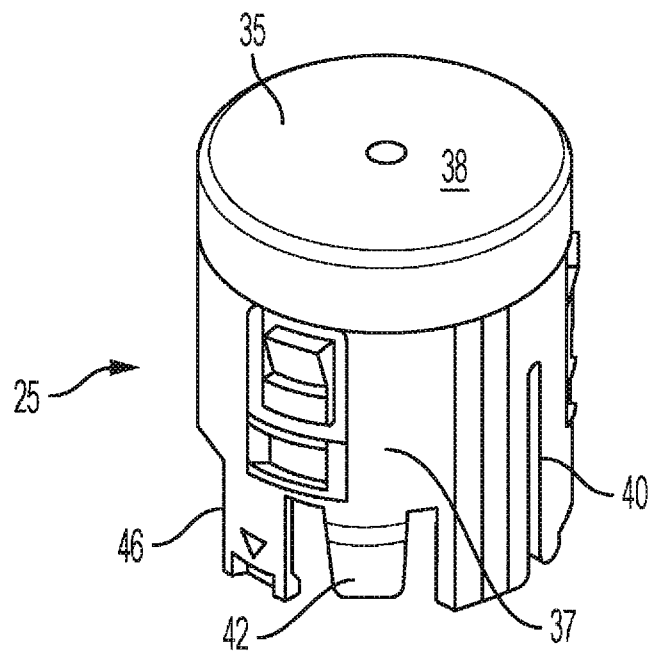


Figura 3

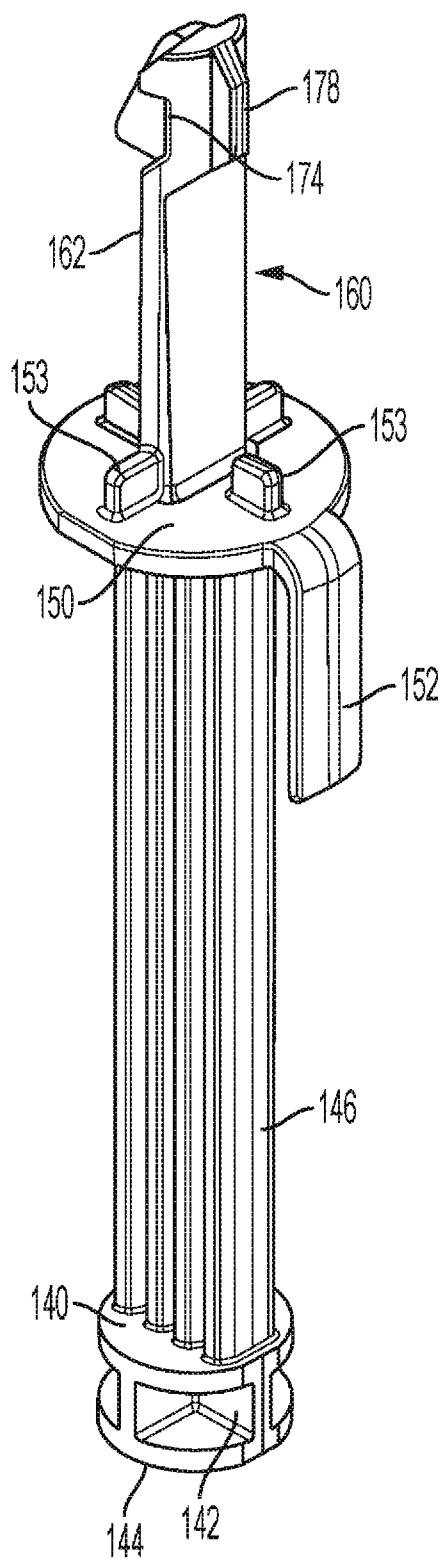


Figura 4a

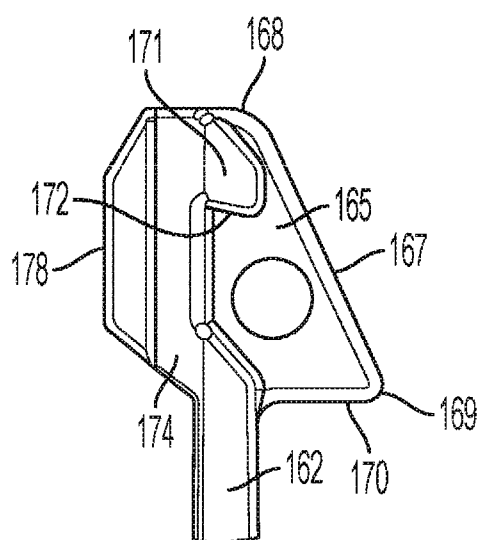


Figura 4b

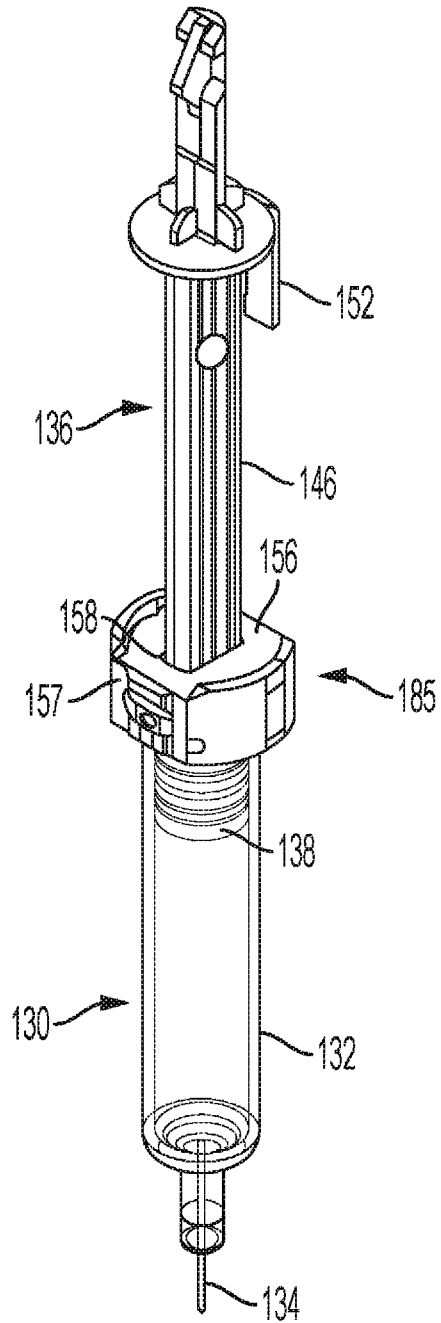


Figura 5a

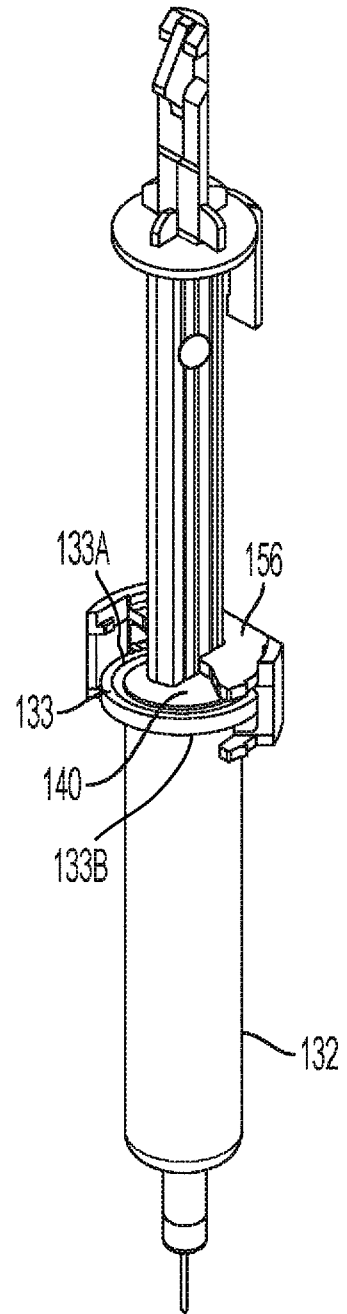


Figura 5b

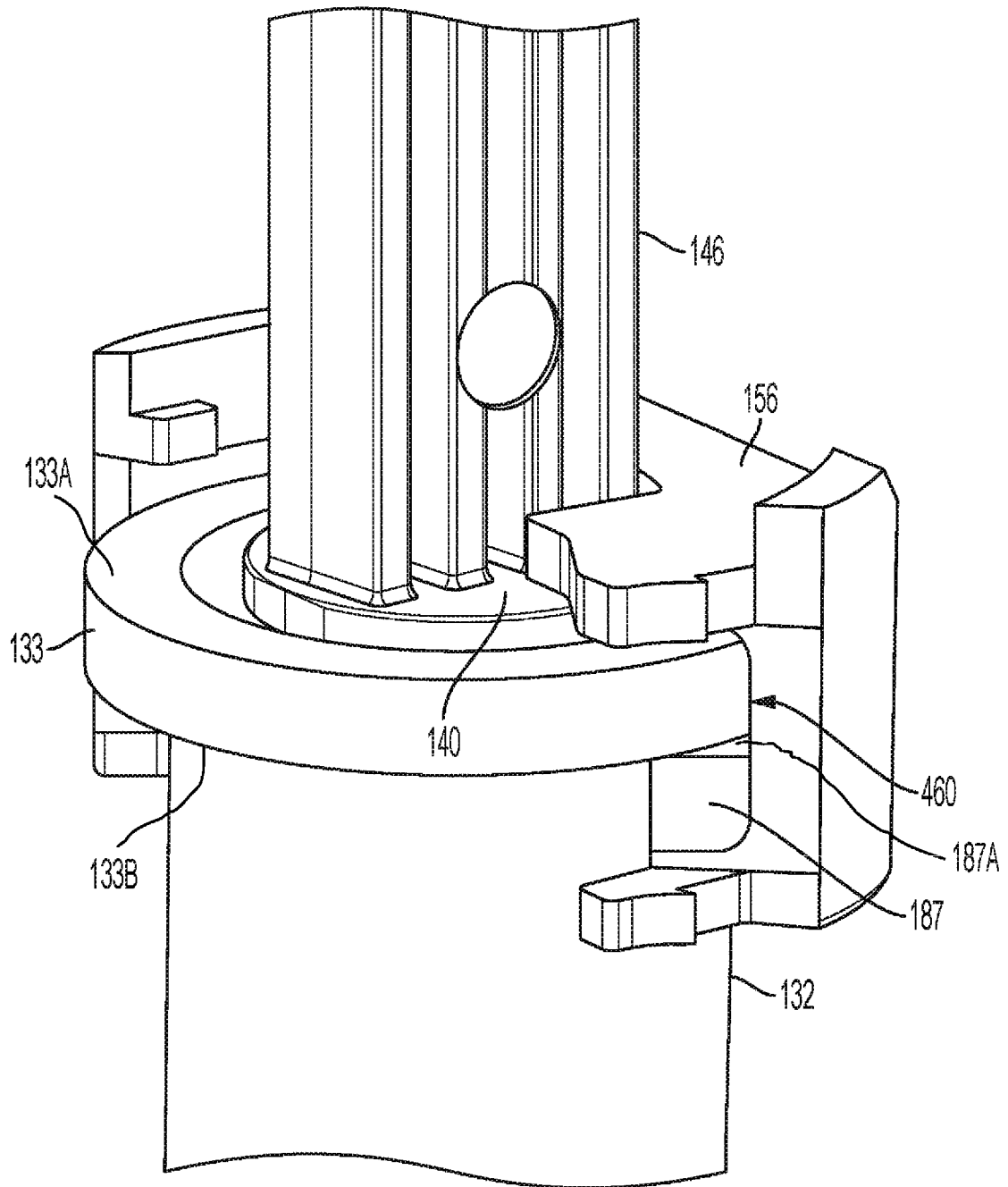


Figura 5c

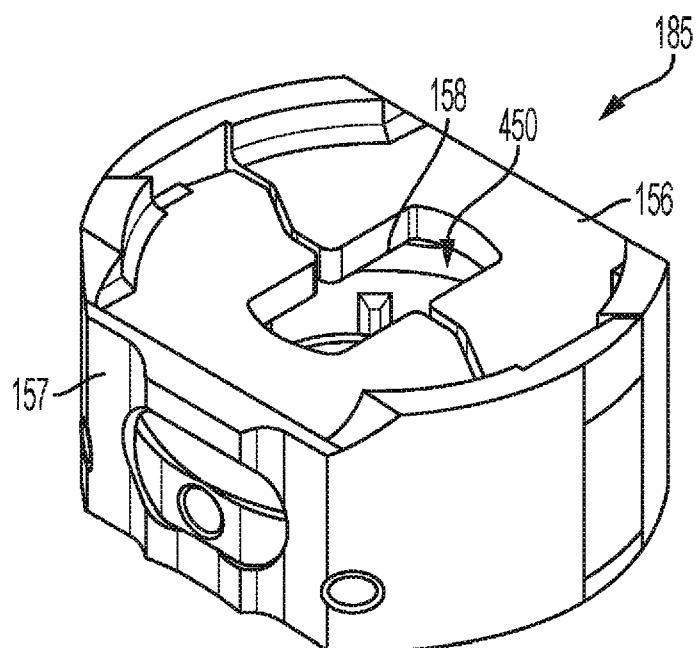


Figura 6a

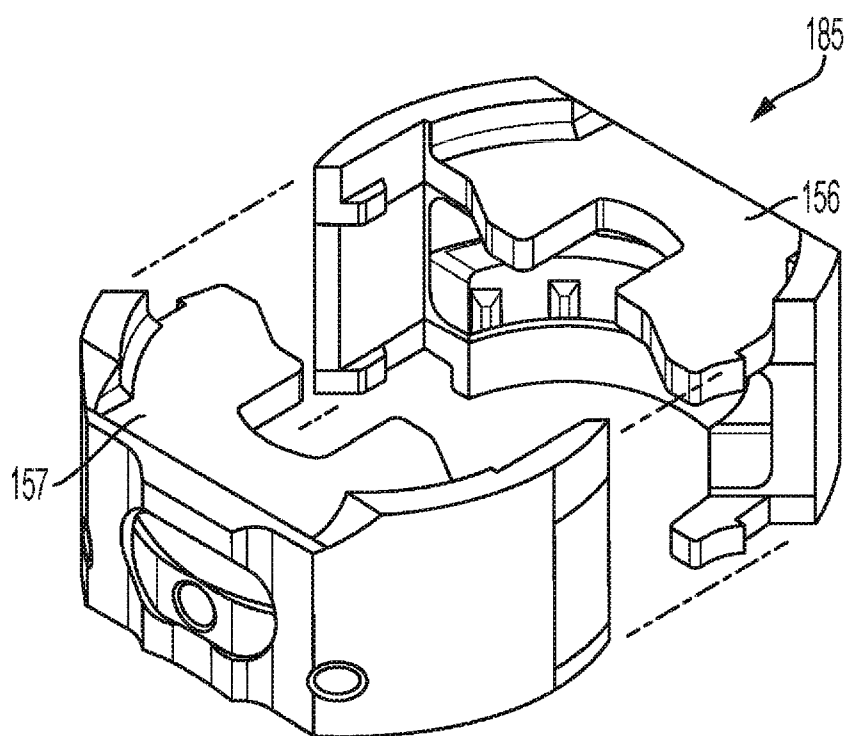


Figura 6b

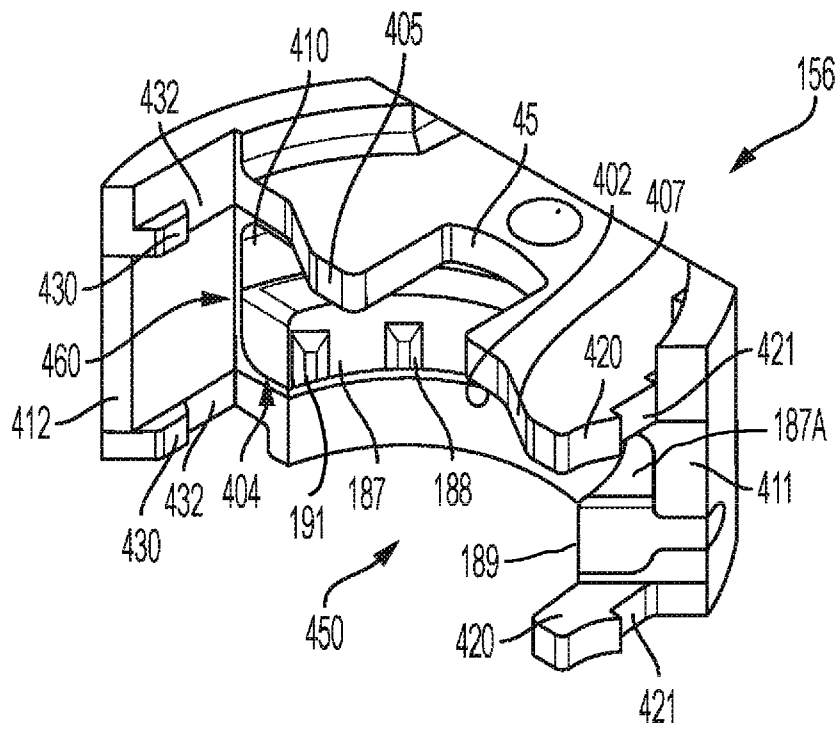


Figura 7a

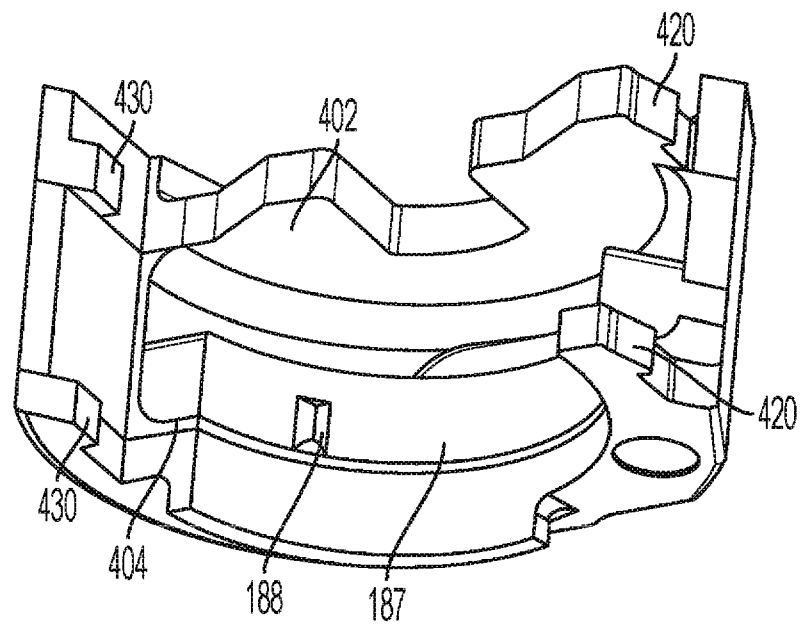


Figura 7b

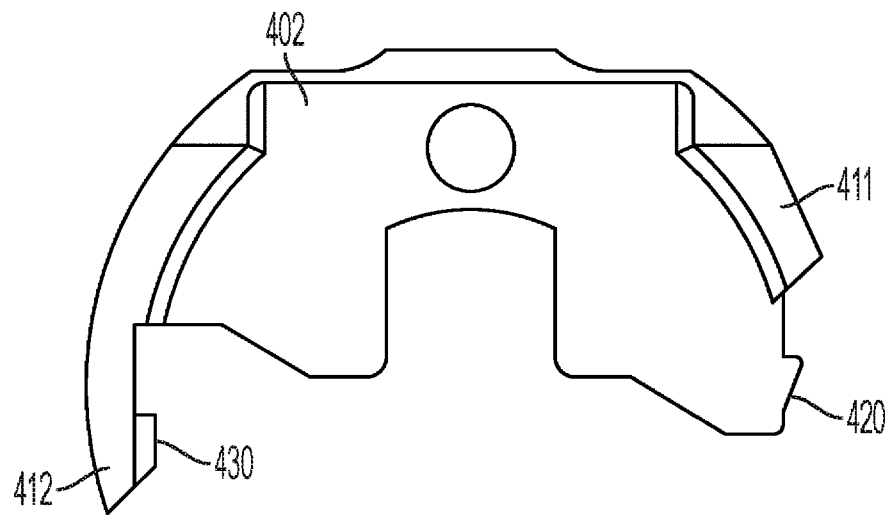


Figura 7c

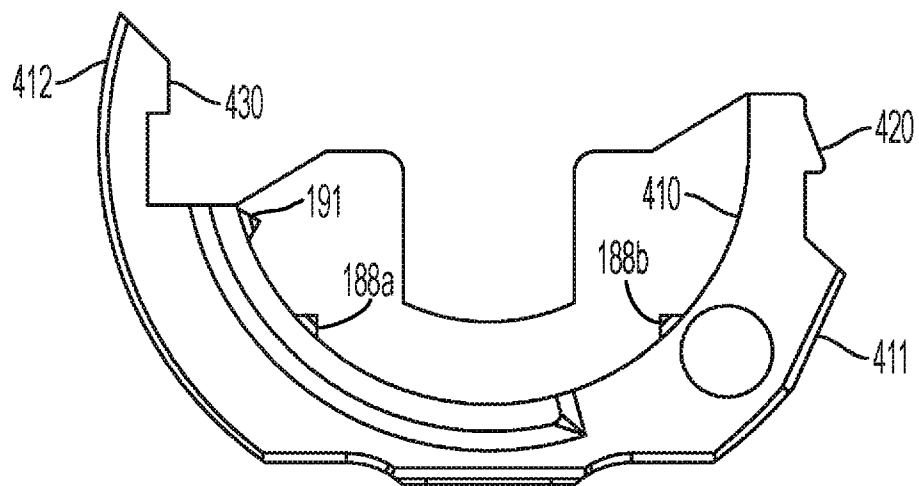


Figura 7d

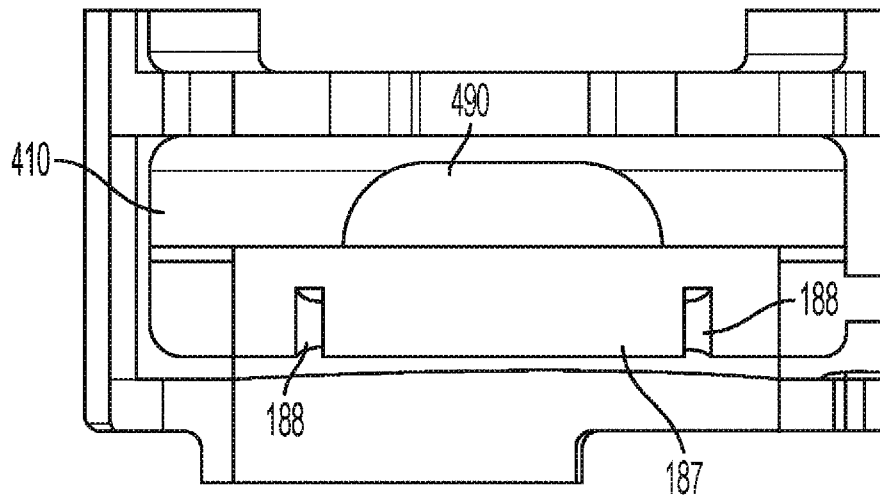


Figura 7e

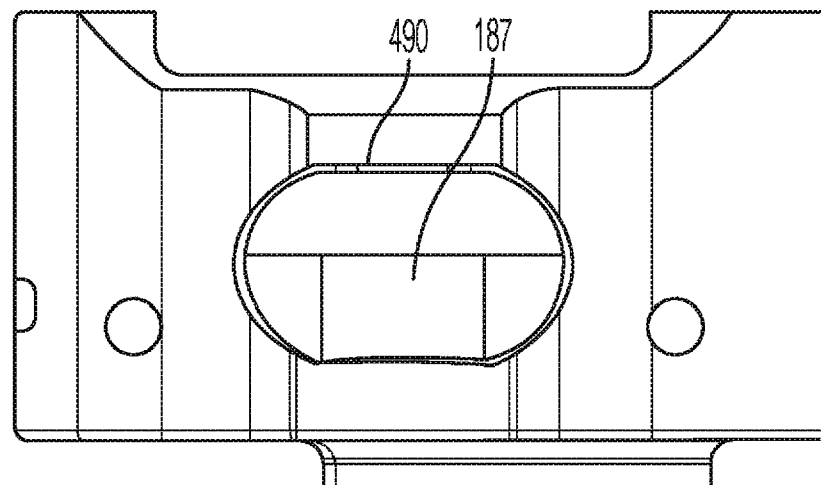


Figura 7f

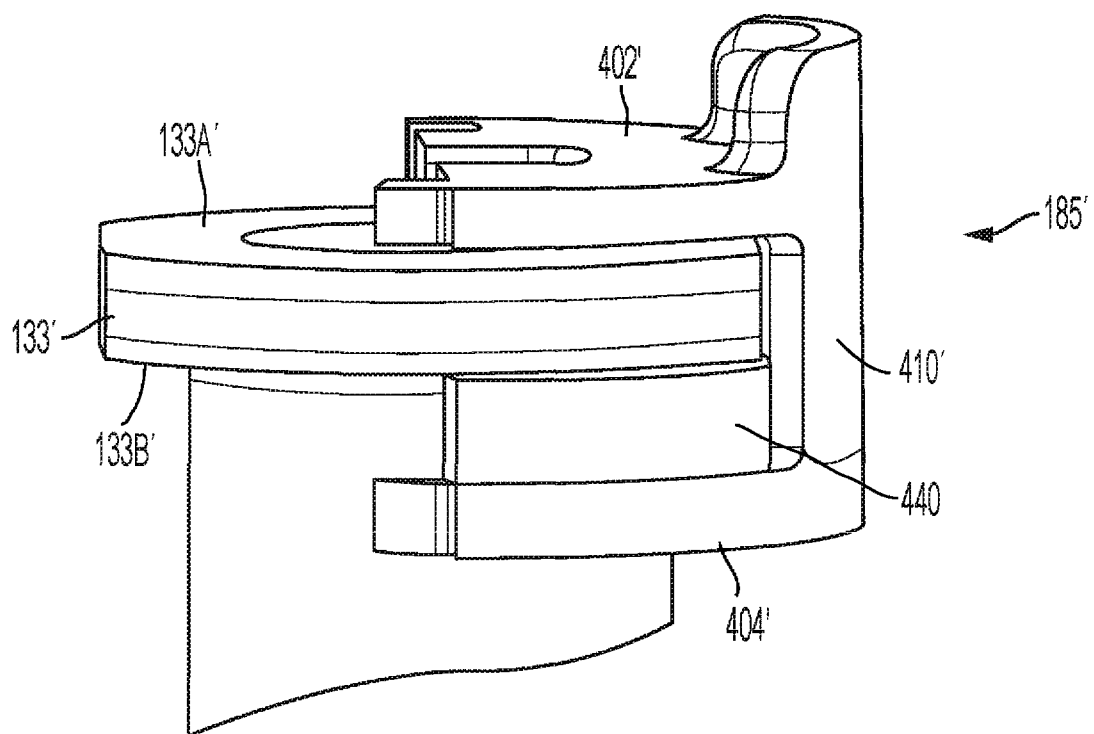


Figura 8

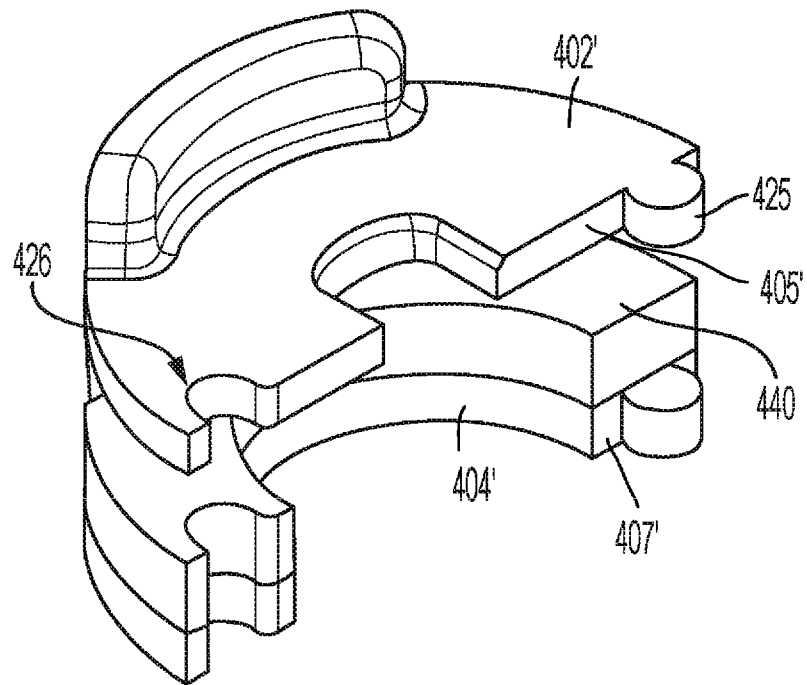


Figura 9a

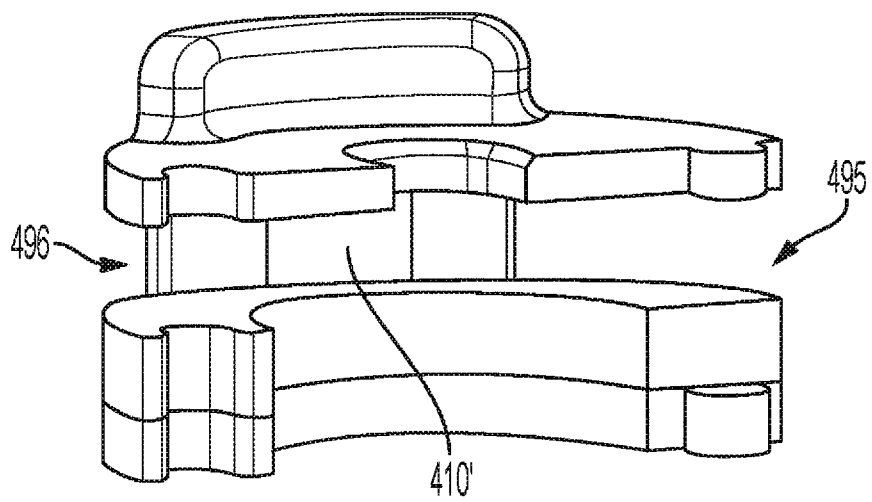


Figura 9b

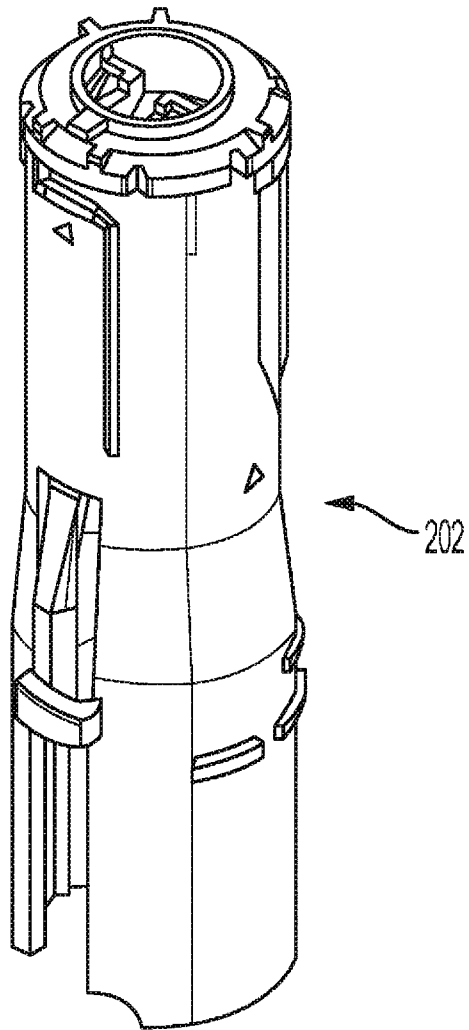


Figura 10

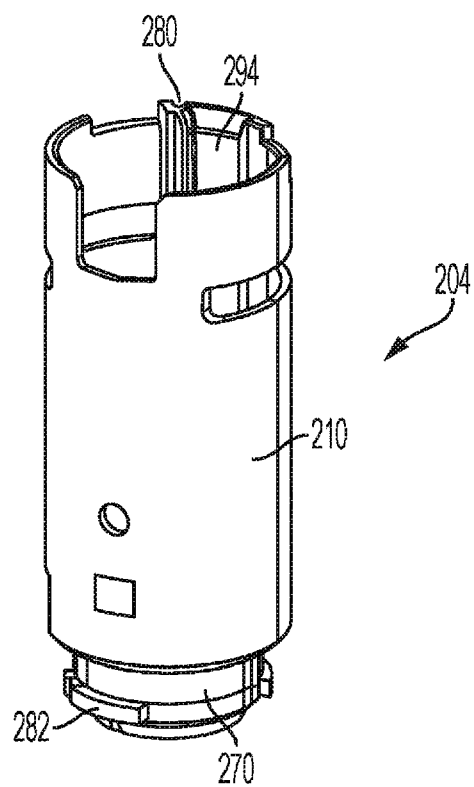


Figura 11a

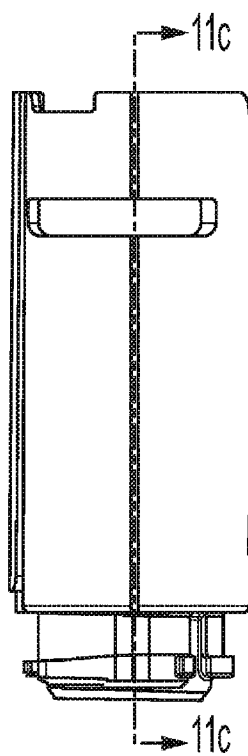


Figura 11b

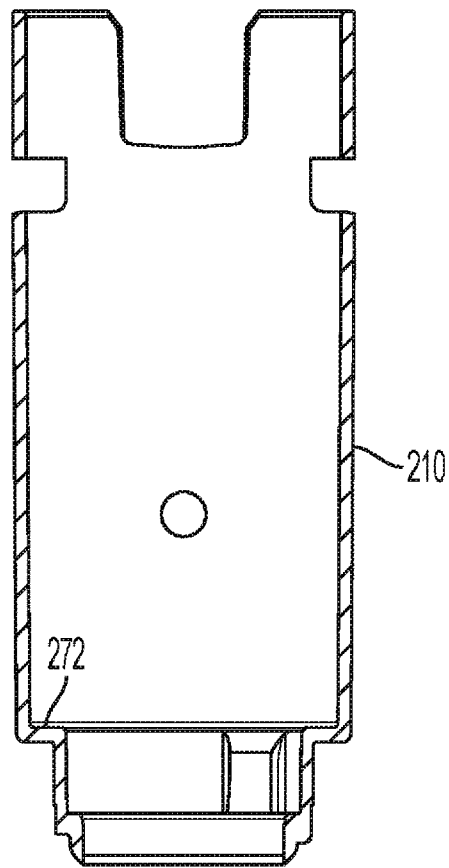


Figura 11c

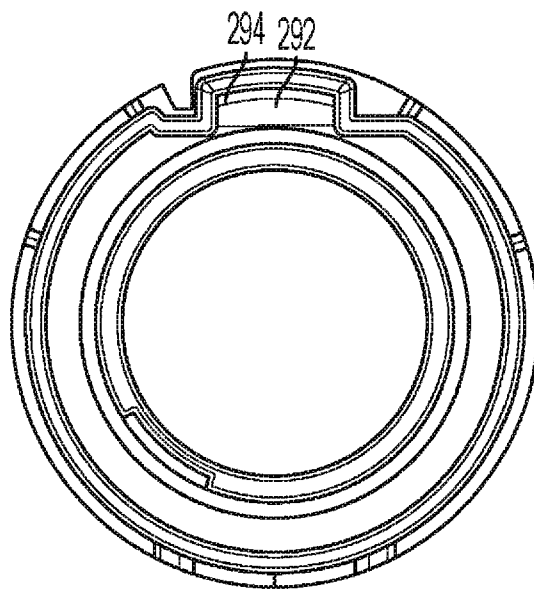


Figura 11d

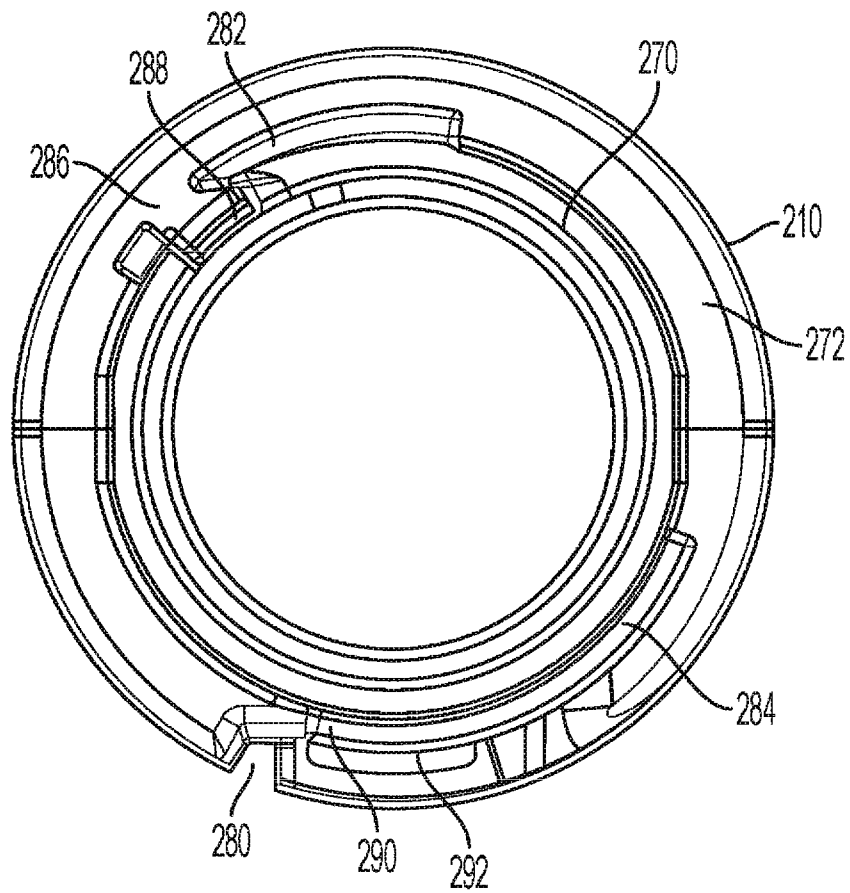


Figura 11e

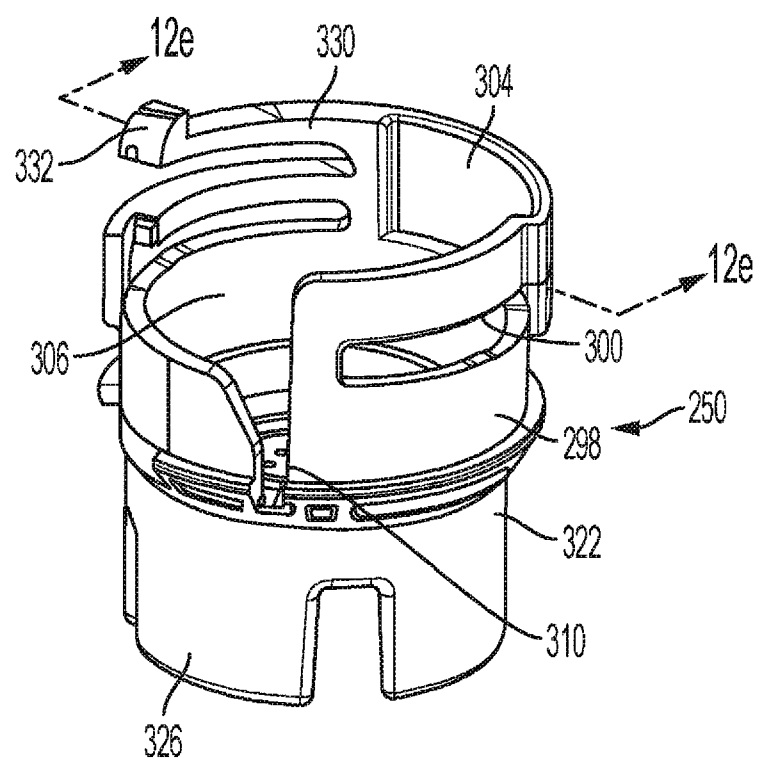


Figura 12a

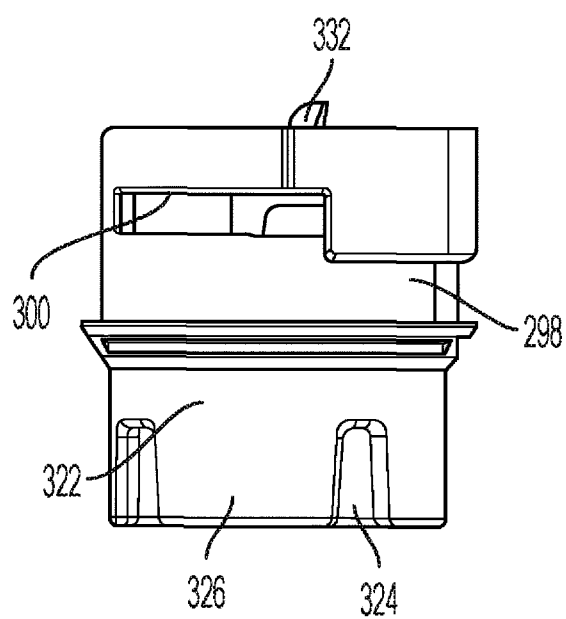


Figura 12b

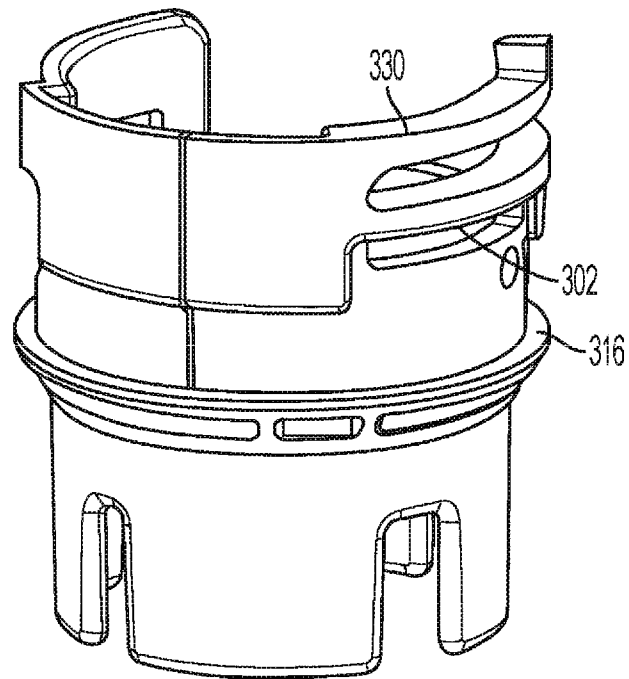


Figura 12c

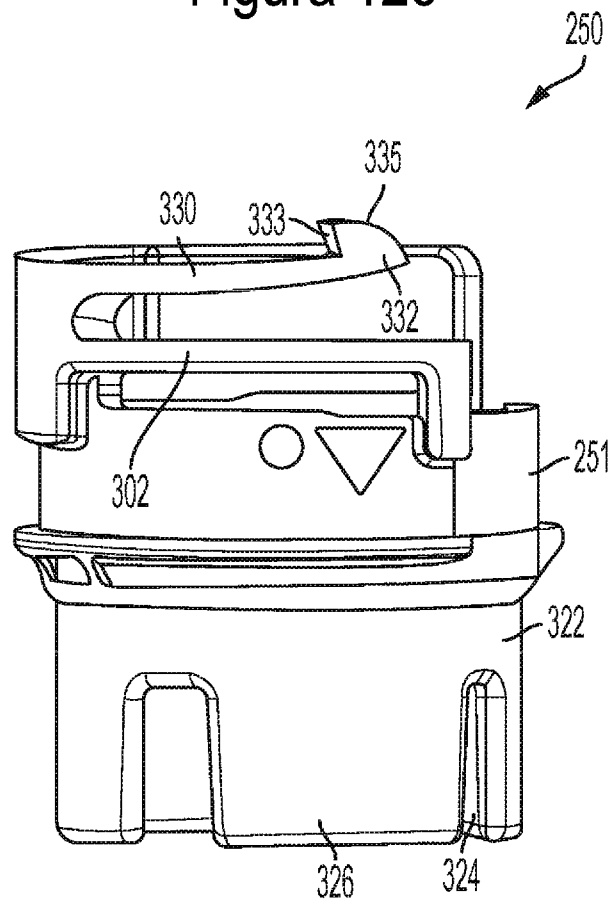


Figura 12d

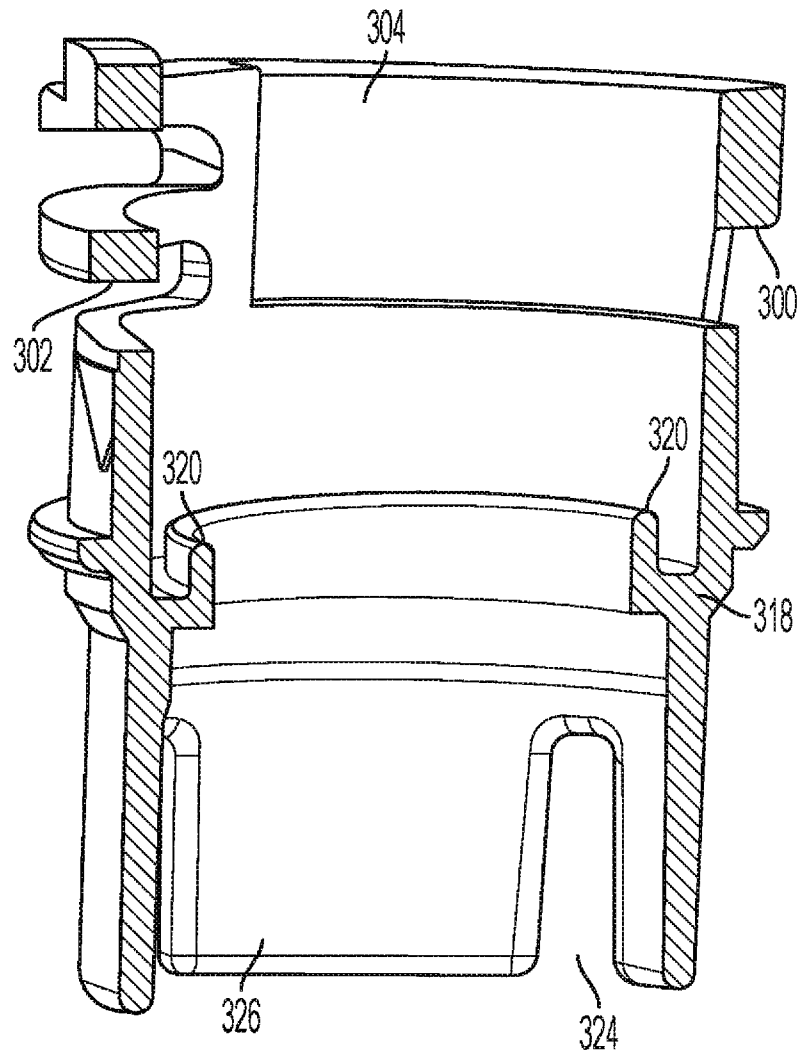


Figura 12e

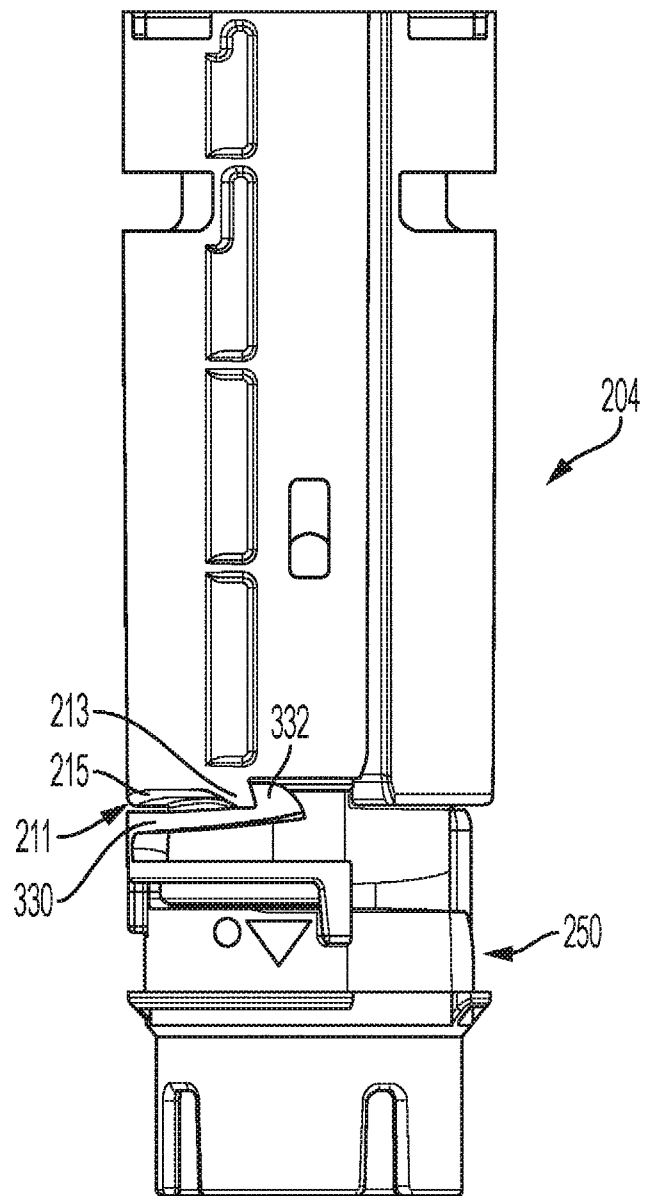


Figura 13a

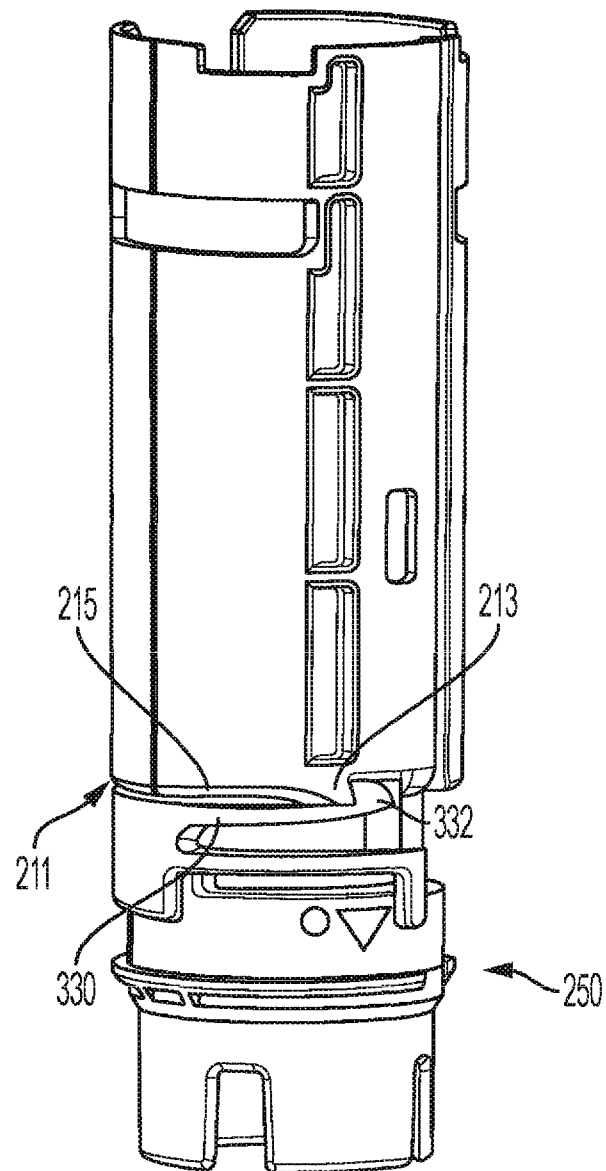


Figura 13b

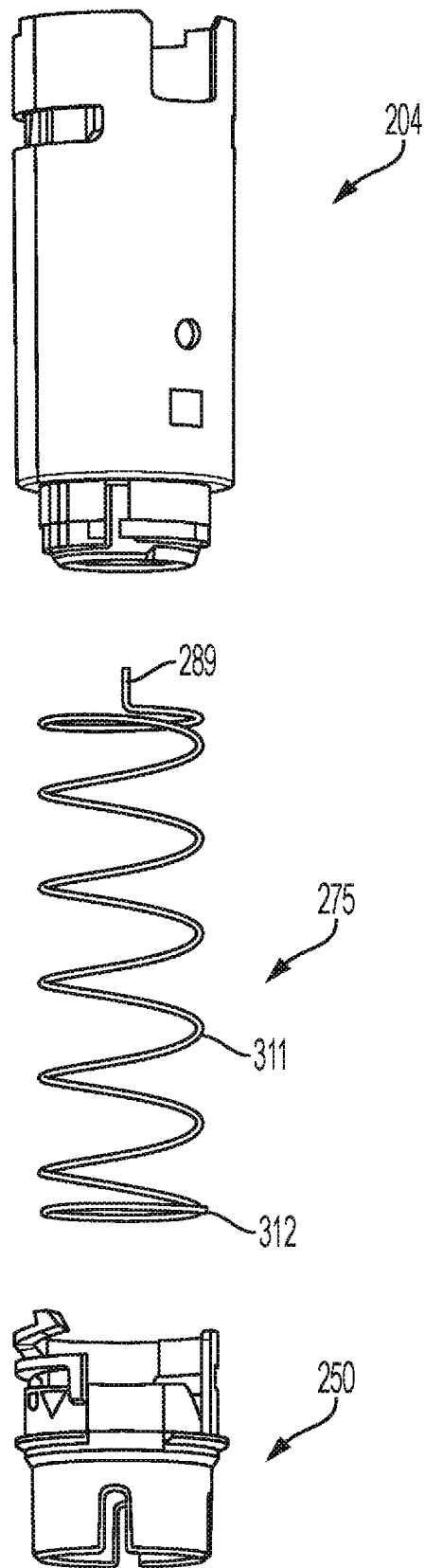


Figura 14

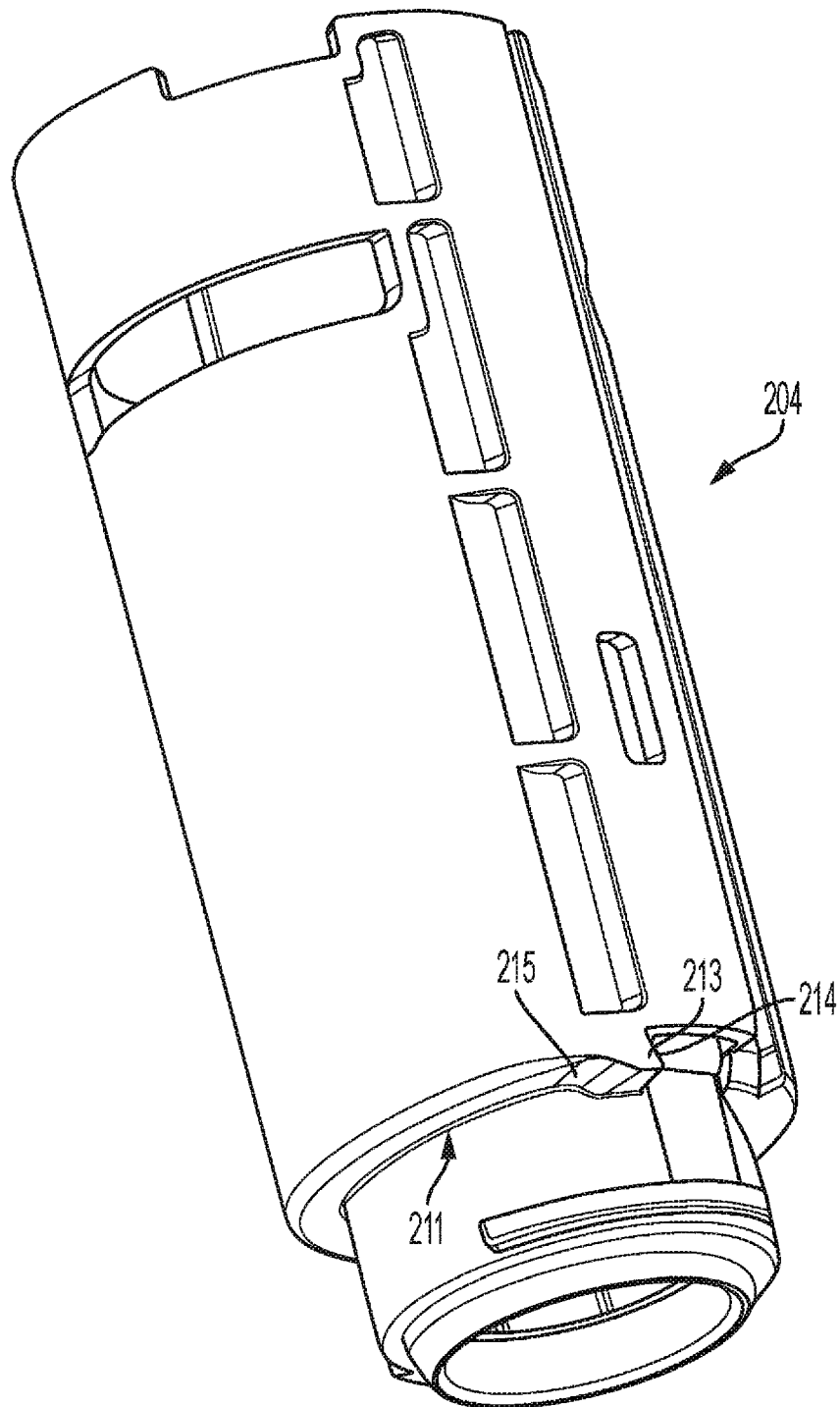


Figura 15a

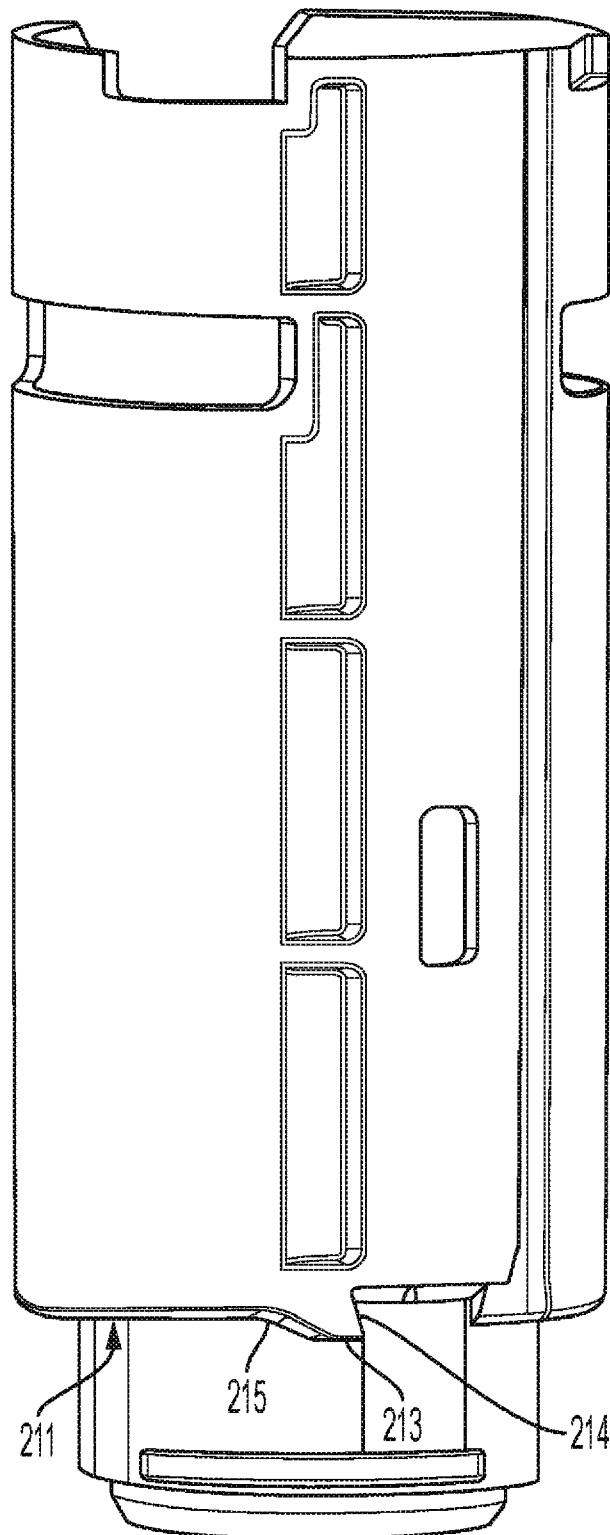


Figura 15b

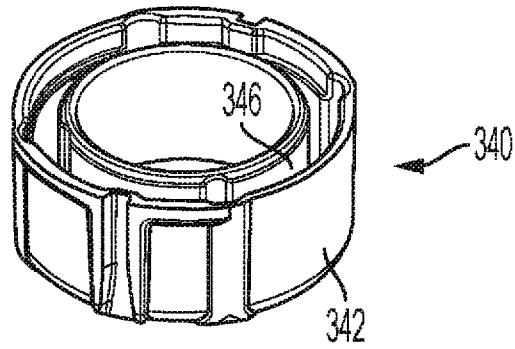


Figura 16a

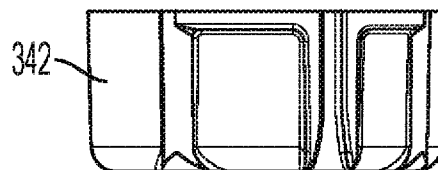


Figura 16b

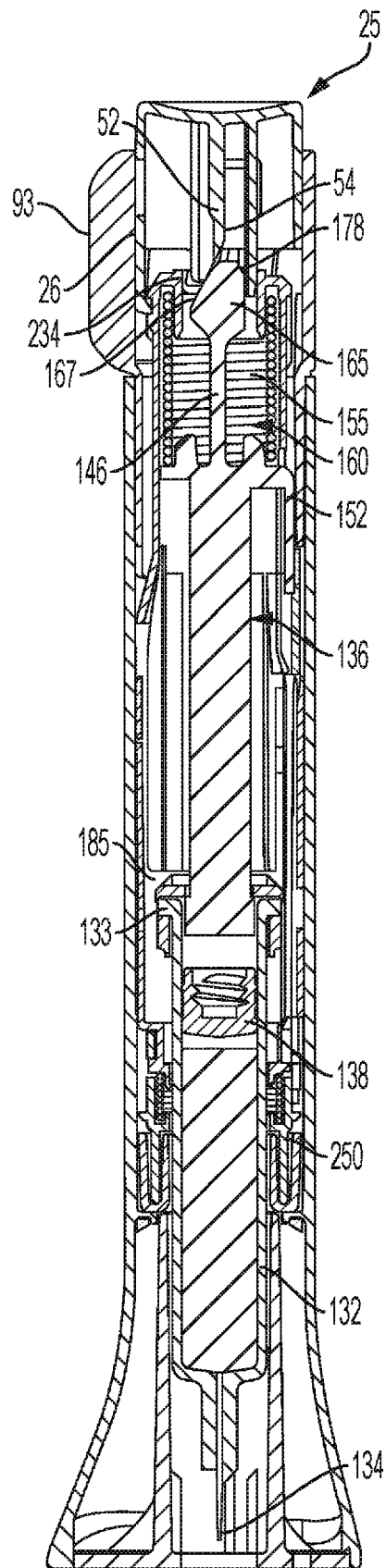


Figura 17

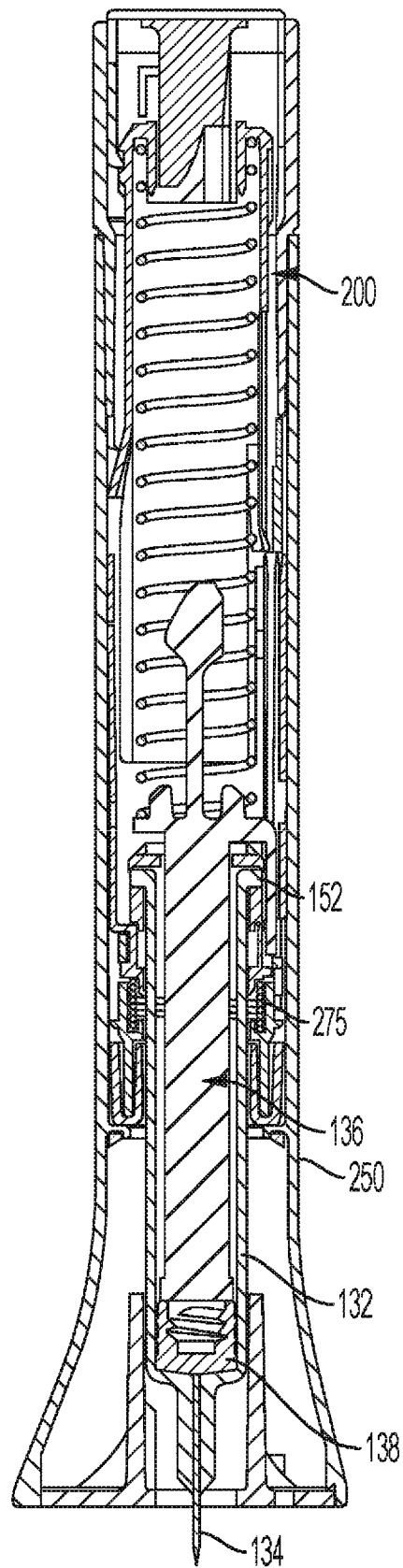


Figura 18