



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 282 636**

51 Int. Cl.:
A61M 5/20 (2006.01)
A61M 5/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03733981 .9**
86 Fecha de presentación : **09.05.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1513571**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **16.03.2005**

54 Título: **Aparato y procedimiento para la autoinyección rápida de medicamentos.**

30 Prioridad: **23.05.2002 US 154202**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2007

73 Titular/es: **Seedlings Life Science Ventures, L.L.C.**
230 East 15th Street (No. 1-A)
New York, New York 10003, US

72 Inventor/es: **Rubin, Keith, H.;**
Sellers, James, M. y
Taylor, Haydn, B.

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 282 636 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 la autoinyección rápida de medicamentos.

5 **Campo**

La invención está relacionada con autoinyectores portátiles para la inyección rápida y automática de una dosis medida de medicamento.

10 **Antecedentes**

Ciertas condiciones médicas requieren la inyección inmediata de un medicamento. La condición que requiera tal tratamiento puede estar producida por una variedad de causas. Entre las más serias de estas condiciones está la anafilaxis (una reacción alérgica severa) que, en muchos casos, puede llegar a ser fatal en cuestión de minutos si no se trata. Entre los numerosos alérgenos que pueden causar la anafilaxis están las picaduras de insectos, diversas sustancias químicas y los alimentos. Los productos alimenticios que tienen pequeñas cantidades de cacahuete, pescado o productos lácteos pueden inducir, en algunos individuos, reacciones severas potencialmente letales. En los alimentos, el alérgeno puede estar “latente”, es decir, el alimento, sin que se sepa, puede contener unas mínimas trazas de un ingrediente alergénico o puede haber estado expuesto al ingrediente alergénico durante su tratamiento. Cuando se produce la anafilaxis, a menudo el paciente no tiene tiempo para llegar hasta un hospital u otro personal médico entrenado y equipado.

A los individuos con riesgo conocido de reacciones anafilácticas se les aconseja típicamente que lleven en todo momento un dispositivo de autoinyección adaptado para inyectar un bolus de epinefrina. La capacidad de inyectar inmediatamente la epinefrina puede ser cuestión de vida o muerte. A pesar del riesgo severo implicado, existe la evidencia de que una gran proporción de la población que debería llevar tal dispositivo, de hecho no lo lleva. Al menos un estudio indica que menos del 30% de los pacientes con riesgo de anafilaxis llevan el dispositivo en todo momento. Véase Goldberg A, Confino-Cohen R., “Insect Sting-Inflicted Systemic Reactions: Attitudes of Patients With Insect Venom Allergy Regarding After Sting Behaviour and Proper Administration of Epinephrine (Reacciones sistémicas producidas por picaduras de insectos: Actitud de los pacientes con alergia al veneno de insectos en relación con el comportamiento después de la picadura y la administración adecuada de Epinefrina)”, *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:1184-9. Se informa de que las alergias basadas en alimentos causan reacciones anafilácticas que provocan 30.000 desplazamientos a los servicios de urgencias y entre 150 y 200 muertes por año (www.foodallergy.com). El factor principal que contribuye a un desenlace fatal es el hecho de que las víctimas no llevan su equipo de emergencia con adrenalina (epinefrina). Véase Wuthrich, B., “Lethal or Life Threatening Allergic Reactions to Food (Reacciones letales, o con riesgo de la vida, a los alimentos)”, *J. Investig Allergol Clin Immunol*, Mar-Abr 2000, 10(2): 59-65. Además, se informa de que incluso entre los individuos que necesitan llevar tal dispositivo, una gran proporción (hasta unos dos tercios) están insuficientemente familiarizados con su uso y funcionamiento. Véase Sicherer S.H., Forman, J.A., Noone, S.A. “Use Assessment of Self-Administered Epinephrine Among Food-Allergic Children and Pediatricians (Evaluación del uso de Epinefrina autoadministrada entre niños alérgicos a alimentos y pediatras)”, *Pediatrics* 2000; 105:359-362. En un estudio, sólo el 25% de los médicos fueron capaces de demostrar adecuadamente el uso del dispositivo. Véase Grouhi, M., Alshershri, M., Hummel, D., Roifman, C.M., “Anaphylaxis and Epinephrine Auto-Injector Training: Who Will Teach the Teachers? (Anafilaxis y entrenamiento con inyectores de Epinefrina: ¿Quién enseña a los enseñantes?)”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; Julio 1999; 104(1):190-3. Se ha estimado que hasta cuarenta millones de individuos en los Estados Unidos padecen riesgo de anafilaxis. Véase Neugut, A.I., Ghatak, A.T. and Miller, R.L., “Anaphylaxis in the United States: An Investigation into its Epidemiology (Anafilaxis en los Estados Unidos: Investigación sobre su epidemiología)”, *Archives of Internal Medicine*, 8 Enero 2001: 161(1):15-21.

Quizás el dispositivo automático más común para la inyección de epinefrina de emergencia es el comercializado por DEY, Inc. de Napa, California bajo el nombre comercial de EpiPen. El dispositivo EpiPen, que se supone está descrito en la Patente Estadounidense 4.031.893, está diseñado para inyectar rápidamente una dosis de adulto de unos 0,30 miligramos de epinefrina. El dispositivo es generalmente tubular y, incluyendo su recipiente tubular, tiene unos 152,40 milímetros (seis pulgadas) de longitud y casi 25,4 milímetros (una pulgada) de diámetro. El dispositivo es relativamente voluminoso y requiere varios pasos manipulativos para su uso. Dado que un paciente utilizará realmente el dispositivo con poca frecuencia, puede tener cierta confusión al efectuar los pasos manipulativos requeridos, particularmente porque el individuo que sufre una reacción anafiláctica puede estar en un estado cercano al pánico. Aunque el dispositivo incluye instrucciones escritas sobre su superficie cilíndrica, puede que no se lean fácilmente, particularmente bajo la tensión de las circunstancias de emergencia. El modo en que debe usarse el EpiPen no es fácil ni intuitivo si no se lee el texto con las instrucciones escritas en el manguito cilíndrico. Si una persona distinta del paciente (por ejemplo, un espectador) tuviese que administrar el medicamento, por ejemplo si el paciente estuviera en estado de shock, la persona llamada a administrar el medicamento puede no saber como operar el dispositivo de autoinyección. Consecuentemente, puede perderse un tiempo precioso, aumentando el riesgo para el paciente. Adicionalmente, después de haberse usado el dispositivo para poner una inyección, su aguja hipodérmica permanece descubierta, representando un peligro después de la inyección. Entre tales peligros están los relacionados con las enfermedades de origen sanguíneo tales como VIH y hepatitis B y C o, cuando parte del medicamento permanece en el dispositivo después de la inyección, el riesgo de inyectar parte del medicamento residual como consecuencia de un pinchazo accidental con la aguja.

El documento WO 01/93926 describe un dispositivo automatizado de inyección para la administración de un medicamento líquido. En una realización, una caja de forma rectangular y con unas superficies principales primera y segunda rodeadas por un aparato de comunicación inalámbrica y conteniendo una jeringa de sección transversal circular con una aguja. Sería deseable proporcionar un autoinyector más compacto, de perfil bajo, de uso sencillo, para la administración transcutánea rápida de una dosis predeterminada de medicamento.

Resumen

La presente invención está definida en la siguiente reivindicación 1. las reivindicaciones dependientes están dirigidas a las características opcionales y las realizaciones preferidas. Nuestro autoinyector, de un solo uso, para la administración rápida de un bolus de medicamento, está configurado para que tenga una carcasa hermética generalmente plana con unas dimensiones periféricas aproximadas a las de una tarjeta de crédito para facilitar la comodidad y conveniencia de transportar, manipular y usar el dispositivo. La caja contiene unos componentes internos configurados y dispuestos para que formen un conjunto generalmente plano y funcionen dentro de los confines generalmente planos de la caja. Los componentes internos incluyen una jeringa precargada con el medicamento inyectable seleccionado, incluyendo la jeringa un cuerpo de jeringa y una aguja hipodérmica. La jeringa está dispuesta para que pueda desplazarse desde una posición retraída, previa a la inyección, en la cual se almacena el dispositivo, hasta una posición de inyección, extendida, en la cual la aguja se extiende fuera de la caja para penetrar en el tejido. La jeringa propiamente dicha está configurada para que pueda ser contenida por una envolvente virtual plana. La caja puede llevar también un escudo de la aguja para cubrir y encerrar la aguja hipodérmica en todo momento antes, durante y después de la inyección, de manera que la punta afilada de la aguja nunca quede expuesta. El escudo puede servir también como actuador, en respuesta a ser presionado contra el lugar de la inyección, para que la aguja pueda ser empujada desde su posición retraída hasta su posición de inyección, primero para perforar la piel del paciente hasta la profundidad deseada y luego para inyectar automática y rápidamente en el paciente un bolus medido de medicamento. Cuando se acciona el dispositivo, la jeringa se libera de su posición retraída para que una fuente de energía autocontenida pueda, en primer lugar, empujar la jeringa hacia la posición de inyección, y después efectuar la inyección del medicamento. Después de la inyección, mientras el dispositivo es retirado del paciente, el escudo de la aguja se extiende automáticamente hasta una posición para cubrir la aguja. El dispositivo bloquea automáticamente el escudo de la aguja en su posición extendida y protectora de la aguja. En otro aspecto, la configuración generalmente plana del dispositivo proporciona un amplio espacio en el cual pueden colocarse pictogramas relativamente grandes, de fácil comprensión, que muestren gráficamente el modo de empleo del dispositivo o proporcionen otra información.

El autoinyector incluye una tapa que está sujeta a la caja para contener y sellar el extremo de inyección del dispositivo, incluyendo el escudo de la aguja, durante el almacenamiento y antes del empleo. La tapa está sellada con la caja y protege al dispositivo de una actuación inadvertida. Debe ser retirada con objeto de permitir la inyección, que se efectúa entonces presionando simplemente el escudo de la aguja sobre la piel del paciente. La tapa puede ser transparente para que pueda verse el elemento actuador. El dispositivo puede incluir un sello retirable de garantía entre la tapa y el cuerpo del dispositivo para asegurar adicionalmente la esterilidad y protección del dispositivo antes de su uso.

Entre nuestros objetivos generales está proporcionar un autoinyector compacto, portátil, de perfil bajo, de seguridad, de un solo uso, para la administración rápida de un bolus de medicamento inyectable y los procedimientos para la rápida autoadministración del medicamento. Otros objetivos, ventajas, aspectos y características se harán aparentes a los expertos en la técnica a partir de la siguiente descripción, más detallada.

Descripción de los dibujos

En los dibujos adjuntos:

la Figura 1 es una vista isométrica de una realización ejemplar de un autoinyector, ilustrando la cara posterior de la caja y un área grande y plana para etiquetado;

la Figura 1A es una ilustración ampliada de una tira desprendible que conecta la tapa al cuerpo del autoinyector;

la Figura 1B es una ilustración ampliada en sección transversal del cuerpo del inyector ilustrando el sello y la ranura sobre el cuerpo del autoinyector adaptada para recibir y encajar la tapa;

la Figura 1C es una ilustración en sección transversal similar a la Figura 1B mostrando la tapa encajada con el cuerpo, sellada y enclavada;

la Figura 2 es una vista en planta del frente del dispositivo;

la Figura 3 es una vista en planta de la parte posterior del dispositivo;

la Figura 4 es una vista final de la trasera del dispositivo;

la Figura 5 es una vista final del frente del dispositivo con la tapa sujeta a la caja;

ES 2 282 636 T3

la Figura 6 es un alzado lateral del dispositivo;

la Figura 7 es una ilustración despiezada de los componentes de una realización ejemplar del dispositivo;

5 la Figura 8 es una vista en planta de los componentes internos del dispositivo con una sección de la caja retirada, ilustrando los componentes en una posición retraída, lista para el uso;

la Figura 9 es una ilustración isométrica del conjunto actuador;

10 la Figura 10 es una ilustración ampliada de uno de los pestillos de los brazos;

la Figura 11 es una ilustración en planta ampliada de uno de los pestillos de los brazos y su encaje con un brazo del conjunto actuador y un muelle para impulsar el conjunto actuador en una dirección de avance;

15 la Figura 12 es una ilustración ampliada de una de las disposiciones de trinquete para retener el conjunto de jeringa en una configuración retraída, listo para ser liberado;

20 la Figura 13 es una ilustración ampliada, parcialmente en secciones, de la disposición para sostener una aguja hipodérmica;

la Figura 14 es una vista frontal de una realización de una jeringa;

la Figura 15 es una vista lateral de la jeringa de la Figura 14;

25 la Figura 16 es una ilustración en sección de una porción del émbolo y del recipiente del cuerpo de la jeringa de la Figura 14 ilustrando el sello entre los dos;

las Figuras 17-22 son ilustraciones secuenciales del dispositivo en varias etapas de operación;

30 la Figura 23 es una ilustración de otra realización ejemplar de un dispositivo;

la Figura 24 es una ilustración despiezada de los componentes del dispositivo que se muestra en la Figura 23 ilustrando el uso de una jeringa en forma de fuelle colapsable;

35 la Figura 25 es una ilustración del dispositivo de la Figura 24 con la sección frontal de la caja retirada e ilustrando la configuración de los componentes internos en una configuración retraída, de almacenamiento;

40 la Figura 26 es una ilustración esquemática de un sello rompible para aislar el contenido de la jeringa de fuelle de la Figura 25 con respecto a la aguja; y

las Figuras 27-31 son ilustraciones secuenciales del dispositivo en varias etapas de operación.

Descripción detallada

45 Las Figuras 1-6 ilustran un autoinyector compacto, de perfil bajo, que incluye una caja 10 generalmente plana. La caja puede estar definida por un par de secciones de caja, formadas por separado y coincidentes, que incluyen una sección frontal 12 y una sección posterior 14. Las secciones frontal y posterior 12, 14 de la caja pueden estar formadas con cualquier material apropiado que tenga la resistencia suficiente para servir de caja protectora para los componentes internos del dispositivo. Las secciones de la caja pueden fabricarse con un metal delgado moldeado por inyección o fundido a alta presión o con diversos polímeros o materiales técnicos que tengan unas características técnicas y estructurales, incluyendo rigidez y tenacidad, suficientes para asegurar la integridad de los componentes internos. Las superficies internas de las secciones 12, 14 de la caja pueden formarse para que incluyan un número de paredes y de enchufes que sirvan para cooperar con los componentes internos del dispositivo para mantener los componentes en su lugar, así como para guiar los componentes móviles a lo largo de sus recorridos previstos.

55 Puede considerarse que el autoinyector tiene un extremo trasero 16 y un extremo delantero 18 y un eje longitudinal que se extiende entre los extremos. El dispositivo está previsto para sujetarlo por sus porciones traseras, con el extremo delantero 18 apretado contra la piel del paciente, tal como contra el muslo. Al ser disparado, el dispositivo provoca que la aguja de inyección emerja súbitamente por el extremo frontal y efectúe la inyección del bolus de medicamento.

60 Una tapa 20 de seguridad, moldeada, está montada sobre el extremo delantero de la caja 10. La tapa 20 de seguridad mantiene la esterilidad de los componentes internos y también impide la actuación inadvertida del dispositivo. La tapa 20 de seguridad debe ser retirada del dispositivo antes de que este pueda ser usado. La tapa 20 está formada preferiblemente por un material polimérico moldeable que tenga suficiente resistencia para proteger el extremo frontal de la caja incluso en condiciones severas. El material debe seleccionarse además para que permita la formación de un delgado conector rasgable mediante el cual pueda sujetarse al cuerpo de la tapa una tira 11 despegable. La tapa 20 puede ser transparente para que pueda verse el extremo delantero de la caja, incluyendo un actuador descrito más adelante, sin retirar la caperuza. El dispositivo se utiliza con un sencillo procedimiento de tres pasos, en primer lugar

ES 2 282 636 T3

retirando simplemente la tira 11 despegable, agarrando después el extremo trasero con una mano mientras se retira la tapa 20 de seguridad con la otra mano, y presionando después el extremo delantero expuesto del dispositivo contra el lugar de la inyección. La superficie exterior de la caja 10 puede estar provista de unos agarraderos elásticos 28, 30, sobremoldeados, que tengan características de rozamiento para sujetar el dispositivo de manera segura con una mano. El material elástico de los agarraderos 28, 30 puede estar provisto de un componente apropiado para que el dispositivo pueda brillar en un entorno oscuro.

Las Figuras 1A, 1B y 1C ilustran, en un detalle ampliado, la configuración de la caja 10 y el modo en el cual interactúa con la tapa 20 y la tira despegable 11. Cada una de las secciones frontal y posterior 12, 14 de la caja está formada con una primera ranura 13 circunferencial y una segunda ranura 15 circunferencial, situada cerca de la primera ranura 13 pero por delante de la misma. La primera ranura 13 está prevista para recibir una porción 17 de enganche de la tira 11 (Figura 1C). La segunda ranura 15 puede recibir un elemento compresible, tal como una junta moldeada o anillo tórico 19. La tira despegable 11 puede estar formada integralmente con la tapa 20, estando la tira despegable 11 definida por una ranura 21 formada circunferencialmente alrededor de la tapa. La ranura 21, a su vez, define un delgado conector 23 circunferencial. El material de la tapa 20 y de la tira despegable 11 se selecciona preferiblemente para que sea un polímero adecuado, capaz de proteger el extremo delantero de la caja, pero que a la vez pueda desgarrarse manualmente por el delgado cuello 23. Una lengüeta 25, preferiblemente integral con la tira despegable 11, se extiende desde la misma para poder asir y desgarrar la tira. La tapa 20 se ensambla con la caja simplemente insertando el extremo delantero de la caja 10 en la abertura de la tapa encarada hacia atrás. A medida que la tira despegable 11 avanza hacia atrás y hacia la primera ranura 13, pasa por encima de la junta compresible 19. El borde inferior y encarado hacia atrás del elemento de enganche 17 tiene preferiblemente un bisel 27 para facilitar el avance de la tira despegable 11 por encima de la junta 19 y hasta pasada la misma. Cuando la porción de enganche 17 de la tira despegable 11 llega a la primera ranura, se encaja bruscamente en la ranura 13, impidiendo que pueda retirarse la tapa hasta que se haya despegado la tira 11. Cuando el dispositivo está en su configuración almacenada (Figura 1C), la junta 19 comprimida proporciona un sello entre la superficie interior de la tapa 20 y la superficie exterior de la caja 10 para proporcionar una barrera frente a la contaminación.

La configuración plana de la caja permite que cada una de las secciones frontal y posterior 12, 14 de la caja reciba una etiqueta. El área de etiquetado de al menos una de las secciones, por ejemplo la sección posterior 14, tiene el tamaño suficiente para recibir imágenes gráficas tales como pictogramas que ilustran el empleo del dispositivo. Según se muestra en la Figura 3, la etiqueta 22A tiene tres pictogramas 29, 31, 33 que ilustran, respectivamente, la retirada de la tira despegable 11, la retirada de la tapa, y la compresión del extremo delantero contra el lugar de la inyección. El uso de tales gráficos permite que incluso alguien no familiarizado con el dispositivo entienda inmediatamente como se emplea.

Las secciones frontal y posterior 12, 14 de la caja 10 pueden unirse entre sí de una manera compatible con los materiales particulares con los cuales está fabricada la caja. Por ejemplo, si la caja está hecha de un metal moldeado por inyección o fundido, las secciones pueden unirse entre sí con unos tornillos 35 (Figura 7) o un adhesivo apropiado. Las porciones periféricas de las secciones frontal y posterior 12, 14 pueden sellarse interponiendo una delgada junta 37 entre las superficies enfrentadas de las paredes periféricas de las secciones de la caja. La junta o anillo tórico 19 mantendrá un sello allí donde está en contacto con la junta delgada 37. Si las secciones frontal y posterior de la caja se forman con un plástico o un material técnico, las secciones 12, 14 pueden sellarse por soldadura sónica, adhesivos u otros agentes de pegado, según sea apropiado.

Cada una de las secciones frontal y posterior 12, 14 de la caja pueden estar respectivamente provistas de una ventana 24, 26, a través de la cual puede observarse el estado del medicamento en la jeringa. Por ejemplo, en el caso de la epinefrina, la presencia de un color marrón oscuro o un precipitado en la medicina indica que la fuerza del medicamento se ha reducido o que ha perdido su efecto terapéutico, señalando que la medicina no es fiable y que el dispositivo debe ser sustituido. La ventana deberá estar formada o revestida con un material que impida la exposición del medicamento a unas cantidades de luz ultravioleta que pudieran afectar negativamente a sus características medicinales. Cuando el dispositivo es utilizado con medicamentos para los cuales la inspección visual no es particularmente crítica, la ventana puede ser modificada u omitida. La omisión de la ventana proporciona una superficie plana adicional sobre la cual pueden colocarse etiquetas apropiadas para el medicamento particular o el uso previsto para el dispositivo.

El dispositivo está dimensionado preferiblemente para mantenerlo en la palma de la mano y puede tener unas dimensiones periféricas aproximadas a las de una tarjeta de crédito convencional. En un ejemplo ilustrativo preferido, la caja puede tener unos 82,55 mm (3,25 pulgadas) de largo, y unos 50,8 mm (2,0 pulgadas) de ancho. El espesor del dispositivo es sustancialmente menor que la longitud o el ancho y, en el ejemplo ilustrativo preferido puede ser del orden de 6,35 mm (0,25 pulgadas) de espesor. El dispositivo, así dimensionado, tiene un aspecto generalmente plano. Se lleva fácilmente en el bolsillo o en el bolso sin que resulte voluminoso ni incómodo, aumentando así la probabilidad de que la persona lo lleve encima y pueda disponer de él si lo necesita. Deberá entenderse, sin embargo, que las anteriores dimensiones son sólo ilustrativas y que las dimensiones precisas y la forma periférica del dispositivo pueden variar siempre que el dispositivo mantenga su configuración compacta y no sea tan largo que pierda sus características compactas y portátiles.

El término “plano”, según se usa en esta memoria técnica para describir la caja del dispositivo, pretende significar una configuración que puede confinarse en una envolvente virtual tridimensional que tenga una longitud, un ancho y un espesor, y en el cual el espesor sea sustancialmente inferior a la longitud y al ancho, midiéndose tanto la longitud

ES 2 282 636 T3

como el ancho y el espesor a lo largo de direcciones ortogonales. Aunque puede considerarse que las realizaciones descritas en esta memoria técnica tienen una configuración periférica generalmente rectangular, pueden emplearse otras cajas de configuración no rectangular que tengan la longitud, el ancho y el espesor medidos ortogonalmente de una envolvente virtual plana, según se ha definido. También deberá entenderse que “plano” no pretende limitarse a
5 precisamente plano en un sentido matemático.

Aunque la realización más preferida tiene unas dimensiones periféricas aproximadas a las de una tarjeta de crédito (53,98 mm x 85,73 mm (2,125” x 3,375”)) y un espesor de unos 6,35 mm (0,25 pulgadas), las dimensiones del dispositivo pueden variarse siempre que se mantenga la característica plana descrita en la memoria técnica. Preferiblemente,
10 puede emplearse una gama de longitudes entre unos 71,12 mm (2,8 pulgadas) y unos 96,52 mm (3,8 pulgadas) con un ancho comprendido entre unos 43,18 mm (1,7 pulgadas) y unos 88,90 mm (3,5 pulgadas). El espesor del dispositivo puede estar entre unos 5,04 mm (0,20 pulgadas) y unos 19,05 mm (0,75 pulgadas).

Las Figuras 7-15 ilustran los componentes internos de un dispositivo ejemplar que recoge los aspectos de la invención. Puede considerarse que el dispositivo incluye dos conjuntos longitudinalmente deslizantes, incluyendo un
15 conjunto actuador 32 y un conjunto porta-jeringas 34. El conjunto actuador 32 (Figura 9), que puede estar formado por unas secciones coincidentes y simétricas de plástico moldeado (véase la Figura 8) del mismo modo que las secciones coincidentes 12, 14 de la caja, incluye un escudo 36 para la aguja, generalmente plano, en su extremo delantero y una porción trasera tal como un par de brazos 38 que se extienden hacia atrás desde el escudo 36. El escudo 36 para
20 la aguja tiene un paso interno 37 para la aguja adaptado para contener el extremo delantero de la aguja. El conducto termina por su extremo delantero en una abertura 39. El extremo trasero de cada brazo 38 incluye una charnela 40 mediante la cual un dedo 42 está unido flexiblemente al brazo 38. Cada dedo 42 incluye un trinquete 44 extendido radialmente hacia dentro que coopera con el conjunto porta-jeringas 34 del modo que se describe a continuación. Las superficies lateralmente exteriores de los brazos 38 están guiadas de modo deslizante por un par de paredes guía 46,
25 formadas integralmente con las secciones frontal y posterior 12, 14 de la caja, y unas superficies guía 48 formadas en el extremo delantero de la caja 10. Las superficies guía 48 definen en la caja una abertura delantera 49 a través de la cual se proyecta una porción delantera del escudo 36 para la aguja. El conjunto actuador 32 está retenido en la posición retraída que se muestra en la Figura 8 por un par de pestillos liberables 50 para los brazos que están montados por el interior de la caja y se enganchan de modo liberable en las aberturas delanteras 51 formadas en los brazos 38
30 del conjunto actuador 32 (Figuras 8 y 9). Cuando el conjunto actuador 32 está en su posición retraída (Figura 8), la porción delantera del escudo 36 para la aguja sobresale ligeramente por el extremo delantero 15 de la caja 10. Cuando la tapa 20 es separada de la caja, el extremo delantero del escudo 36 para la aguja queda descubierto y sirve como actuador para iniciar el funcionamiento del dispositivo al ser oprimido contra la piel del paciente. El actuador 32, o al menos la porción del escudo 36 para la aguja que se proyecta por delante de la caja antes de que sea actuado el
35 dispositivo, puede estar formado con, o estar provisto de, una etiqueta que tenga un aspecto visualmente distinto al de la caja, por ejemplo proporcionándole un color rojo u otro indicio de aviso. Cuando la tapa 20 es transparente, la porción delantera distinta del escudo es visible a través de la tapa, mejorando la comprensión del funcionamiento del dispositivo simplemente por su aspecto.

El conjunto actuador 32 es empujado en la dirección de avance por un par de muelles laterales 52 de compresión
40 dispuestos longitudinalmente. Un extremo de cada muelle lateral 52 está capturado en un enchufe 54 definido por las paredes 49, 53 y las paredes laterales 55 de la caja, moldeadas como parte de las secciones 12, 14 de la caja. El otro extremo, el delantero, de cada muelle lateral 52 está capturado en un enchufe 56 (Figura 11) definido por cada una de una pareja de consolas 58 que se extienden lateralmente desde su correspondiente brazo 38. El extremo
45 más exterior de cada consola 58 termina en un elemento guía 60 que se desliza y es guiado por una superficie 62, longitudinalmente extendida, de la pared lateral formada por las secciones coincidentes 12, 14 de la caja. Cuando el dispositivo está en el estado de almacenamiento que se representa en la Figura 8, los muelles laterales 52 están sustancialmente comprimidos, aunque no completamente. Los muelles 52 pueden ser comprimidos adicionalmente con objeto de permitir que la totalidad del conjunto actuador 32 se mueva ligeramente en sentido proximal para
50 disparar el proceso de inyección, según se describe a continuación.

El conjunto actuador 32 es mantenido de manera liberable en el estado retraído que se representa en la Figura 8 por los pestillos liberables 50 de los brazos. Según se muestra con mayor detalle en la Figura 10, cada pestillo 50 del brazo
55 tiene un extremo retenido 62 que puede tener forma de U y está capturado en un enchufe 64 formado por las paredes cooperantes de cada una de las secciones frontal y posterior 12, 14 de la caja. Los pestillos 50 de los brazos pueden estar formados por un plástico adecuado que tenga unas características que le permitan efectuar su función de muelle. Cada pestillo 50 del brazo incluye una extensión 66 que funciona a la manera de un muelle de lámina resiliente. El extremo de cada extensión 66 tiene un dedo 68 proyectado hacia dentro que se extiende lateralmente hacia dentro a
60 través de una abertura distal 51 formada en su correspondiente brazo 38 del conjunto actuador 32. La extensión 66 incluye una sección plana 72 que encaja exactamente con una superficie 70 (Figura 11) que define la abertura 51 en el brazo 38. La punta del dedo 68 se extiende hacia dentro hasta más allá de la superficie interna 74 del brazo y define una superficie inclinada 75, en cuña, que, al encajarse, dispara los pestillos 50 y, según se describe a continuación, libera los brazos 38, permitiendo que todo el conjunto actuador 32 sea impulsado en sentido distal por la influencia de los muelles laterales 52. Los pestillos 50 de los brazos se disparan automáticamente cuando la aguja de inyección ha
65 penetrado en la piel del paciente hasta la profundidad deseada y está puesta la inyección.

El conjunto porta-jeringas 34 incluye un porta-jeringas 76 y una jeringa 82 precargada con un medicamento inyectable seleccionado. Para las jeringas descritas, el porta-jeringas 76 puede tener una forma de U, definida por una

pared superior 78 y un par de paredes laterales 80 extendidas hacia abajo. En esta realización ejemplar, la jeringa 82 tiene una configuración plana y está definida por un dispositivo plano de tipo émbolo que comprende un recipiente 84 a modo de copa con un extremo abierto 86 que recibe un émbolo 88 que lleva una aguja 90 de inyección. El porta-jeringas 76 está conectado a la jeringa de modo seguro, por ejemplo mediante el dimensionamiento del recipiente 84 y del porta-jeringas 76 para que se produzca un ajuste a rozamiento suave que puede suplementarse con unas orejetas 85, extendidas desde las paredes laterales 80 del portajeringas, que encajan con el borde delantero del recipiente.

En un dispositivo en el cual el medicamento que debe contener el recipiente 84 puede ser epinefrina, el recipiente 84 está formado preferiblemente por vidrio y es transparente, de manera que sus caras frontal y posterior 92, 94 (Figura 15) puedan servir de ventanas. Las ventanas están situadas para que queden alineadas con las ventanas 24, 26 de las secciones frontal y posterior 12, 14 de la caja cuando el dispositivo está en su estado retraído (Figura 8). De esta manera, el usuario puede observar a través de las ventanas el líquido contenido para determinar visualmente su estado. Esto es particularmente importante con un medicamento que cambie de color o forme un precipitado cuando su eficacia medicinal se haya reducido o perdido. Debe entenderse que, aunque es deseable el uso de un recipiente 84 de vidrio cuando el medicamento es epinefrina, el recipiente 84 puede formarse con una variedad de otros materiales que sean compatibles con el medicamento particular que deban contener. En esta realización, el recipiente 84 tiene una configuración plana en la cual el espesor T del recipiente es sustancialmente inferior a la longitud L o al ancho W (véanse las Figuras 14, 15). El recipiente 84 tiene unas paredes frontal y posterior 92, 94 unidas por una pared periférica 96 en la que puede encajar de modo seguro el porta-jeringas 76. El extremo abierto 86 del recipiente está encarado hacia delante y está cerrado por el émbolo plano 88 que puede deslizarse al interior del recipiente 84. El émbolo 88 encaja con las superficies internas de las paredes frontal y posterior 92, 94 así como con las porciones laterales 98 de la pared periférica 96. La superficie exterior del émbolo deberá estar sellada al recipiente de modo deslizante dotando al émbolo con un nervio rascador 100, y preferiblemente con varios, que se extienden alrededor del émbolo 88 para encajar con las superficies internas de las paredes 92, 94, 96 (Figura 16). La pared periférica puede estar redondeada, si se desea, para facilitar una mayor estanqueidad entre el recipiente 84 y el émbolo 88. El émbolo propiamente dicho puede ser macizo o hueco, dependiendo del volumen de medicamento que deba contener y deberá estar formado con un material que sea compatible con la medicina contenida, tal como caucho u otros compuestos del tipo usado en las jeringas tubulares convencionales. Puede considerarse que el émbolo hueco ilustrado en las Figuras 14 y 15 tiene unas paredes frontal y posterior 102, 104 y una pared periférica 106. El extremo trasero 108 del émbolo 88 está abierto para que se comunique con el interior del recipiente 84.

En esta realización, el extremo delantero del émbolo 88 incluye un porta-agujas 110 mediante el cual la aguja 90 de inyección se mantiene alineada y separada de un septo 112 que forma un sello en el extremo delantero del émbolo (Figura 13). El septo 112 cierra completamente el extremo delantero de un conducto 114 que se extiende a través de la pared del émbolo y se comunica con el volumen interior de la jeringa. El porta-agujas 110 puede incluir un par de soportes 116 a modo de acordeón, extendidos hacia delante y longitudinalmente colapsables, que pueden ser empujados por un muelle 118 de compresión hacia una configuración distalmente extendida. La aguja 90 de doble extremo puede estar sujeta a un anclaje 122 que puede estar empotrado, junto con una porción de la aguja, en el soporte 120 para la aguja. La punta trasera afilada de la aguja debe ser antitaponable, y está soportada con una relación ligeramente separada respecto al lado delantero del septo 112. El extremo trasero afilado de la aguja 90 se mantiene con una relación de separación respecto a la superficie exterior del septo 112 mediante el muelle 118 a compresión que se extiende entre el septo 112 y el soporte 120 de la aguja. Cuando la aguja está en comunicación fluidica con el cuerpo de la jeringa, el conducto de flujo desde el cuerpo de la jeringa hasta la aguja y a través de la misma deberá estar sin obstrucciones y será suficiente para permitir una rápida administración del bolus de medicamento. El extremo trasero del muelle 124 a compresión puede estar retenido en su lugar por una protuberancia 126 formada alrededor de la cara delantera del septo 112 y adaptada para que encaje en el extremo trasero del muelle 124 a compresión. El extremo delantero del muelle 124 está ahusado y apoya contra el soporte de la aguja, con el muelle rodeando el extremo delantero de la aguja 90.

En esta descripción y en las reivindicaciones de esta memoria técnica, el término “jeringa” pretende significar un cuerpo de jeringa adaptado para contener una medicina inyectable, cuyo cuerpo tiene un volumen interior colapsable, con una aguja hipodérmica portada por el cuerpo de la jeringa y estando conectada o siendo conectable a la cámara interior para permitir que el medicamento sea inyectado en el paciente a través de la aguja desde el recipiente. La anterior definición de “plana” utilizada para describir la jeringa 82 pretende tener el mismo significado que el descrito anteriormente en relación con la configuración de la caja, concretamente al referirse a un cuerpo de jeringa contenible dentro de una envolvente virtual que tiene una longitud, una anchura y un espesor, y en el cual el espesor es sustancialmente inferior a la longitud y a la anchura, midiéndose tanto la longitud como la anchura y el espesor a lo largo de unas direcciones relacionadas ortogonalmente entre sí. Así pues, puede considerarse que la disposición descrita de la jeringa 82 comprende una jeringa plana. Aunque en esta memoria técnica se describen dos configuraciones específicas de jeringas planas, deberá entenderse que en la práctica de la invención pueden emplearse otras configuraciones de jeringas que puedan estar contenidas en la caja plana.

Según se muestra en las Figuras 8, 11 y 12, el conjunto 34 de jeringa restringido en su posición retraída por el enganche de un par de cerrojos 128 que forman parte del porta-jeringas 76. Cada uno de los cerrojos 128 se extiende en dirección lateralmente hacia fuera y engancha en el trinquete 44 de uno de los dedos 42 del conjunto actuador. Cada uno de los dedos 42 es empujado por un muelle 130 del cerrojo hacia el enganche enclavado con el cerrojo 128. El muelle 130 del cerrojo puede incluir una porción de base 132 que está asegurada en un enchufe 134 moldeado dentro de las secciones 12, 14 de la caja, y un elemento resiliente 136 que se extiende desde la base 132 hasta

ES 2 282 636 T3

encajar con la superficie 138 encarada hacia fuera del dedo 42. El extremo libre 140 de cada diente 42 puede estar biselado, según se indica en 140. El extremo libre biselado 140 es empujado hasta que apoya sobre una pared 142 que incluye una superficie 144 de leva. La superficie 144 de leva está orientada con respecto a su correspondiente dedo 42 para guiar el dedo 42 para que pivote hacia fuera (en el sentido de las agujas del reloj según se mira la Figura 12) alrededor de la bisagra 40 cuando el conjunto actuador 32, incluyendo el dedo 42, se desplaza ligeramente hasta una posición más retraída y proximal. Este movimiento, iniciado al apretar el extremo delantero del actuador contra el lugar de la inyección, provoca que los dedos 42 pivoten hacia fuera, desenganchando cada trinquete 44 de su correspondiente cerrojo 128, y liberando el conjunto 34 de jeringa para que se desplace hacia delante. El conjunto de jeringa es empujado para tal desplazamiento por un muelle 146 a compresión del inyector. El muelle 146 del inyector está retenido, por su extremo posterior, en un enchufe 148 formado integralmente con las secciones 12, 14 de la caja. El extremo delantero del muelle 146 apoya contra la pared superior 78 del conjunto 34 de jeringa en donde se mantiene proporcionando a la pared superior una protuberancia de retención o enchufe 150 que puede encajar con el muelle 112 (Figura 8). En algunas aplicaciones, especialmente aquellas de naturaleza de emergencia, el muelle del inyector deberá desarrollar una fuerza suficiente para clavar la aguja a través de la ropa, además de los tejidos.

El muelle 146 del inyector está configurado de manera que con los conjuntos de actuador y jeringa 32, 34 en la configuración bloqueada (Figura 8), el muelle 112 del inyector sea capaz de un pequeño grado adicional de compresión longitudinal. La extensión de la compresión longitudinal adicional deberá permitir que los conjuntos de actuador y jeringa 32, 34 se retraigan suficientemente para retirar los trinquetes 44 de su enganche bloqueado con los cerrojos 128. Una vez liberados los cerrojos 128, el conjunto 34 de jeringa queda liberado y es empujado inmediatamente y forzadamente en la dirección de avance por el muelle 146 del inyector. El conjunto 34 de jeringa es guiado en ese movimiento al encajar las superficies exteriores 152 de sus paredes laterales 80 con las superficies interiores 74 de los brazos 38 del conjunto actuador 32.

A medida que el conjunto 34 de jeringa es impulsado hacia delante, la punta delantera afilada de la aguja 90 de inyección se proyecta longitudinalmente a través de una abertura 154 del escudo 36 para la aguja y hasta más allá del extremo delantero 156 del escudo 36 para la aguja. En esta etapa del funcionamiento del dispositivo, el extremo delantero 156 permanece apretado firmemente contra la piel del usuario y la fuerza del muelle 146 del inyector impulsará la aguja 90 para que penetre en el tejido del paciente hasta una profundidad prevista. La profundidad seleccionada para la penetración de la aguja dependerá, en parte, del tipo de medicación que deba inyectarse y de si la inyección debe ser intramuscular o subcutánea. La profundidad de la penetración de la aguja está determinada por la longitud de la aguja y del escudo para la aguja, así como de la ubicación de la aguja cuando haya terminado su avance hacia delante. En esta realización, el movimiento de avance de la aguja termina cuando el soporte 120 de la aguja encaja con la cara trasera 158 del escudo 36 para la aguja. Durante todo el avance del conjunto 34 de jeringa, el conjunto actuador 32 permanece bloqueado en su lugar por el enganche de los pestillos 50 del brazo con los enchufes delanteros 51 existentes en los brazos 38 del conjunto actuador 32.

Cuando la aguja 90 haya penetrado en el tejido hasta la profundidad prevista, el soporte 120 de la aguja habrá hecho fondo sobre la cara trasera 158 del escudo 36 para la aguja y el porta-agujas 110 empezará a colapsarse, adelantando el cuerpo de la jeringa, incluyendo el septo 112, hacia el extremo trasero de la aguja. El avance continuado provoca que el septo 112 se empale sobre la aguja 90, estableciendo una comunicación de flujo entre la aguja y el interior de la jeringa. Una vez colapsados los soportes 116, el émbolo 88 ya no puede avanzar hacia delante. El recipiente 84, sin embargo, es libre de continuar el avance deslizándose sobre el émbolo, bajo la fuerza continuada del muelle 146 y, al hacerlo, el volumen interno de la jeringa se comprime, provocando la eyección de un bolus de medicamento a través de la aguja hasta el paciente.

Diferentes medicamentos, naturalmente, requerirán diferentes dosis. Adicionalmente, dependiendo de la naturaleza del medicamento, puede ser deseable que la jeringa contenga un volumen de medicamento superior al volumen real de la dosis que deba inyectarse. Por ejemplo, cuando el medicamento es epinefrina, se considera que una dosis de adulto (1:1000) es 0,3 ml. Sin embargo, la estabilidad de la epinefrina aumenta cuando se almacena en un volumen mayor, de unos 2,0 ml. Por lo tanto, puede limitarse el grado hasta el cual puede comprimirse el volumen interno de la jeringa para asegurar la inyección sólo de la dosis deseada. Puede limitarse el volumen de la dosis inyectada limitando el grado hasta el cual puede ser comprimido el volumen interno de la jeringa. Esto puede realizarse, por ejemplo, proporcionando una superficie 160 de tope en el interior de la caja. La superficie 160 de tope está situada para que quede alineada con una superficie 162 encarada hacia delante del extremo de cada una de las paredes laterales 80 del porta-recipientes. Cuando los extremos 162 de las paredes laterales 80 encajan con las superficies 160 de tope, el movimiento hacia delante del recipiente 84 se termina, terminándose así la carrera de eyección. Otra aproximación para limitar el grado hasta el cual puede comprimirse el volumen de la jeringa es dimensionar el recipiente 84 y el émbolo 88 de manera que la cara trasera 108 del émbolo haga fondo sobre la cara interior de la parte trasera 109 de la pared periférica del recipiente 84.

En el curso de la liberación del conjunto 34 de jeringa, desde su posición restringida y bloqueada hasta el momento en que se haya inyectado en el paciente el bolus de medicamento, todo el dispositivo está firmemente oprimido contra el lugar de la inyección. Durante todo el tiempo desde que la aguja empieza a sobresalir por el extremo delantero 156 del escudo 36 hasta el momento en que el dispositivo es totalmente retirado del lugar de la inyección, ninguna porción de la aguja está visible o descubierta.

ES 2 282 636 T3

A medida que el conjunto 34 de jeringa es impulsado hacia delante por el muelle 146 del inyector, el conjunto actuador 32 tiene restringido su movimiento hacia delante con relación a la caja 10 por el enganche de los pestillos 50 del brazo con los brazos 38. El enganche de los pestillos 50 de los brazos con los brazos 38 también sirve para limitar la extensión del recorrido de retroceso del conjunto actuador durante la operación inicial de disparo, mientras la superficie delantera 156 del escudo 36 es presionada contra el lugar de inyección. Cuando el porta-jeringas 76 y la jeringa 82 se aproximan al final de la carrera de inyección, los extremos protuberantes 68 de los pestillos 50 de los brazos son enganchados por una porción del conjunto de recipiente, tal como una porción de los extremos inferiores 160 de las paredes laterales 80 del porta-recipientes 76, disparando así los pestillos 50 de los brazos para que se desenganchen de los brazos 38 y permitan que el conjunto actuador 32 sea impulsado hacia delante con respecto a la caja 10 bajo la influencia de los muelles laterales 52. Esto asegura que el extremo delantero 156 del escudo 36 para la aguja esté continuamente y automáticamente presionado contra la piel del paciente mientras el dispositivo es retirado del paciente. Consecuentemente, una vez completada la inyección, la retirada del dispositivo del paciente permite que los muelles laterales 52 provoquen simultánea y progresivamente la extensión del escudo 36 de la aguja para cubrir y contener completamente la aguja 90. El conjunto actuador 32 y su escudo 36 para la aguja pueden desplazarse hacia delante lo suficiente para asegurar que cuando el dispositivo haya sido retirado hasta el punto en el que ya no esté en contacto con la piel, la aguja estará completamente cubierta por el escudo 36.

Las superficies 164 encaradas hacia fuera del escudo 36 para la aguja, que se proyectan hasta más allá del extremo delantero 15 de la caja 10 después de que el dispositivo haya sido usado, proporcionan también un área ancha y plana que puede recibir el etiquetado 165 (Figura 7) u otra impresión con claros símbolos 166 de aviso de peligro biológico (Figura 8). El símbolo 166 de aviso de peligro biológico se coloca preferiblemente sobre la porción 168 de la superficie más retrasada del escudo de la aguja que sólo queda expuesta cuando el escudo se haya extendido hasta su posición posterior a la inyección, cubriendo la aguja. Para asegurar que el escudo de la aguja no pueda ser apretado inadvertidamente para exponer la aguja una vez que haya sido usado el dispositivo, existe otra abertura 170 de trinquete en cada uno de los brazos 36 por detrás de las aberturas 51 para recibir y enganchar el pestillo 50 cuando el conjunto actuador 32 y el escudo 36 para la aguja hayan sido proyectados para cubrir totalmente la aguja 90. Así pues, una vez que el escudo 36 para la aguja se haya extendido para cubrir la aguja, queda automáticamente bloqueado en esa configuración protectora y no se necesitan etapas adicionales para evitar un pinchazo accidental con la aguja posteriormente al uso.

Las Figuras 17-22 ilustran en varias etapas de funcionamiento el dispositivo anteriormente descrito. Después de haber retirado la tira despegable y la tapa 20 (Figura 7) y de haber presionado el escudo 36 para la aguja del conjunto actuador 32 contra la piel del paciente (Figura 18), el porta-jeringas quedará liberado de su posición enganchada para ser impulsado en sentido distal por la influencia del muelle 112 de accionamiento con la fuerza suficiente para provocar que la aguja perfora la piel y penetre en el tejido hasta la profundidad prevista (Figura 18). Cuando la plataforma 120 de la aguja apoye sobre la superficie 158, el extremo delantero afilado de la aguja habrá penetrado en el tejido del paciente hasta la profundidad prevista. La influencia continuada del muelle de accionamiento 146 impulsa hacia delante el porta-jeringas y la jeringa, como una sola pieza, para provocar que el septo 112 se empale sobre el extremo trasero afilado de la aguja, comunicando el espacio interior de la aguja con el medicamento contenido en la jeringa. Los soportes 116 se colapsan hasta que termine el avance del émbolo 84. La influencia continuada del muelle de accionamiento 146 hará avanzar el porta-jeringas y el recipiente 84 sobre el émbolo, entonces estacionario, colapsando el volumen interior de la jeringa y provocando que un bolus del medicamento sea inyectado en el paciente (Figura 26). La inyección termina cuando termine la compresión del volumen de la jeringa. Cuando la carrera de inyección se aproxima a su terminación los pestillos 50 de los brazos se disparan. Con los brazos 38 del conjunto actuador liberados, el conjunto actuador avanzará con relación a la caja bajo la influencia de los muelles laterales 52, según es retirado el dispositivo (Figura 21). El escudo 36 para la aguja se extenderá para cubrir y proteger el extremo delantero de la aguja, con los pestillos 50 de los brazos cayendo en las aberturas traseras 170 para bloquear el conjunto actuador 32 y el escudo 36 para la aguja en la configuración extendida en sentido distal, de protección de la aguja (Figura 22). Con el escudo para la aguja extendido hasta su posición distal bloqueada, las marcas 166 de peligro biológico en las caras planas del escudo quedan prominentemente expuestas para servir a su función de aviso.

Deberá entenderse que el uso de un autoinyector compacto, portátil, precargado y de un solo uso no está limitado a la administración de medicinas para el tratamiento de reacciones anafilácticas. Existen muchas condiciones y circunstancias médicas que pueden hacer deseable un medicamento inyectable, de uso rápido y de fácil transporte, que pueda ser administrado por uno mismo o por otra persona sin entrenamiento médico formal. El medicamento a inyectar debe ser uno que tenga una función de emergencia, tal como la administración de epinefrina, morfina, atropina, medicamento cardiotónicos, medicinas antiataques para el tratamiento de estados epilépticos, antitoxinas, anticoagulantes y similares. Otros medicamentos administrables por autoinyección pueden ser de naturaleza más enfocada a la comodidad, tal como la administración de medicación antimigrañas (por ejemplo, sumatriptan o ergonovina), vacunas, hormona del crecimiento, antibióticos, vitaminas inyectables, y contraceptivos, entre otros. Los medicamentos inyectables pueden incluir también medicación anticolinérgica (atropina), antiarrítmicos (por ejemplo, lidocaína, amiodaroma), drogas para el tratamiento de la esclerosis múltiple (por ejemplo, interferón), colinomiméticos (por ejemplo, neostigmina), estimulantes antinaúseas y gastrointestinales (por ejemplo, metoclopramida), diuréticos (por ejemplo furosemida), sedativos e hipnóticos (por ejemplo, hidroxicina), agentes antipsicóticos (por ejemplo, haloperidol), analgésicos (por ejemplo, morfina) drogas hipocalcémicas (por ejemplo, calcitonina), corticoesteroides (por ejemplo, metil prednisolona), ansiolíticos (por ejemplo, diazepam), insulina, eritropoietrina, factor estimulante de colonias (por ejemplo, Filgrastim), y drogas antivértigo (por ejemplo, dimenhidrinato), anticoagulantes (por ejemplo, heparina y heparina de bajo peso molecular), hormona antidiurética, inhibidores de fusión (por ejemplo, T-20), anticuerpos monoclonales

e interlukens. Otros posibles medicamentos inyectables serán aparentes para las personas familiarizadas con productos farmacéuticos y las indicaciones para su empleo.

Las Figuras 23-29 ilustran otra realización del dispositivo en el cual la jeringa incluye unas paredes que son colapsables a la manera de un acordeón. En esta realización, puede considerarse que el conjunto actuador y el porta-jeringas son sustancialmente los mismos de la realización anteriormente descrita. Por conveniencia, los elementos de esta realización que sean idénticos a los de la realización anteriormente descrita serán designados con el mismo número de referencia. En aquellos casos en los que el dispositivo sea esencialmente el mismo, pero con ligeras modificaciones, ya sean aparentes por los dibujos o descritas, el número de referencia será el mismo con una marca de prima ('). Para aquellos componentes que merezcan una descripción más detallada, se usan nuevos números de referencia.

Debe observarse que en esta realización la caja incluye una configuración periférica en la cual la porción trasera es más ancha que la porción delantera. Deberá entenderse que aunque la realización anteriormente descrita tenía una caja con dimensiones periféricas aproximadas a un rectángulo, puede ser deseable en algunos casos configurar la caja de manera que su extremo trasero sea más ancho o más estrecho que su extremo delantero. De hecho, la configuración de la caja puede incluir geometrías periféricas no rectangulares que, en cualquier caso, serán planas y serán contenibles dentro de la envolvente virtual plana que se ha definido.

En esta realización puede considerarse que la jeringa 200 tiene una porción trasera 202 relativamente rígida, con retención de la forma, adaptada para encajar de manera segura dentro de la abertura generalmente rectangular definida por el porta-recipientes 76 en forma de U. La porción trasera 202 de la jeringa 200 puede estar provista en sus superficies frontal y trasera de un par de ventanas 201, 203, formando por ejemplo el cuerpo de la jeringa con un material transparente tal como tereftalato de polietileno (PET). Las ventanas están situadas para que queden alineadas con las ventanas 24', 26' situadas en las secciones delantera y trasera 12', 14' de la caja cuando el dispositivo está en su configuración retraída (Figura 25). La jeringa puede estar formada por moldeo mediante soplado. El cuerpo de la jeringa tiene una configuración plana, según se ha definido.

La porción delantera 204 de la jeringa 200, en su realización ejemplar, es colapsable y puede estar moldeada o formada de algún otro modo en una disposición de fuelle colapsable. La porción delantera de la jeringa 200 incluye una pared inferior 206 suficientemente robusta para proporcionar una montura segura para una aguja hipodérmica 90'. La aguja 208 se extiende longitudinalmente en dirección hacia delante y termina en una punta afilada. El medicamento es precargado y sellado dentro del cuerpo 200 de la jeringa cuando se fabrica el dispositivo, por lo que no está expuesto al espacio interior de la aguja 208 de inyección hasta que el dispositivo haya comenzado su funcionamiento. A ese fin, puede disponerse una membrana 210, rompible por presión, dentro de la jeringa 200 por encima del extremo trasero de la aguja 90' (Figura 26). Cuando, según se describe más adelante, la presión dentro de la jeringa 200 haya alcanzado un nivel predeterminado suficiente, la membrana 210 se romperá para inmediatamente comunicar el interior de la jeringa 200 con el espacio interior de la aguja 90' de inyección. Deberá entenderse que pueden emplearse otras disposiciones de sellado, incluyendo disposiciones en las cuales el extremo proximal de la aguja hipodérmica perfora un septo de sellado justo antes de que vaya a completarse la inyección, según se describe en relación con la realización anterior.

Después de que la aguja 90' haya penetrado en el tejido hasta la profundidad prevista, la continuación de la fuerza dirigida hacia delante del muelle 146 del inyector inicia el colapso longitudinal de la jeringa 200 y la disminución de su volumen interno. La membrana rompible 210 que sella el recipiente reventará cuando la presión en el interior del recipiente haya alcanzado un límite predeterminado de diseño. Cuando la membrana 210 se rompe, se establece una comunicación entre el interior de la jeringa y el espacio interior de la aguja hipodérmica 90 de manera que la continuación del colapso de la jeringa 200 bajo la influencia del muelle 146 de inyección forzará el medicamento líquido a través de la aguja 90 hasta el paciente. Al igual que en la realización anteriormente descrita, la fuerza del muelle 146 del inyector se elige para que sea suficiente para provocar que el volumen deseado de medicamento sea inyectado en el paciente en un bolus administrado rápidamente. Cuando el medicamento que deba ser administrado sea, como la epinefrina, uno que requiera que la jeringa contenga un volumen mayor, puede limitarse la extensión hasta la cual se comprime la jeringa 200 mediante el apoyo del extremo delantero 162 del porta-jeringas 34 sobre la superficie 160 de tope existente en el conjunto actuador 32'.

Las Figuras 27-31 ilustran el dispositivo anteriormente descrito en diversas etapas de funcionamiento. La Figura 27 ilustra el dispositivo cuando ha sido presionado contra el muslo del paciente para empujar hacia atrás el conjunto actuador introduciéndolo en la caja 10 hasta una extensión suficiente para liberar el cerrojo 128' para iniciar la fase de penetración de la aguja. La Figura 28 ilustra los componentes del dispositivo cuando el muelle 146 de inyección ha avanzado distalmente el conjunto de jeringa hasta el punto en el cual el extremo delantero del cuerpo 200 de la jeringa (por ejemplo, la pared inferior 206 del fuelle en esta realización) avanza hasta encajar con la superficie de tope 158' del conjunto actuador. En ese punto, la aguja 208 se habrá proyectado hasta pasado el extremo delantero 156' del escudo 36' de la aguja y habrá penetrado en el tejido del paciente hasta la profundidad predeterminada, y el muelle 146 del inyector y el porta-jeringas seguirán avanzando hasta la etapa ilustrada en la Figura 29. Durante el avance hacia la etapa de la Figura 29, el muelle 204 se comprime, provocando en primer lugar un aumento de presión dentro del cuerpo de la jeringa suficiente para efectuar la comunicación con el espacio interior de la aguja 208 y después inyectar a la fuerza en el paciente el bolus de medicamento a través de la aguja. Según progresa la inyección bajo la influencia del muelle 146 de inyección, el extremo delantero del porta-jeringas encaja con el dedo 68 de los pestillos 50 para empujar los pestillos hacia fuera, desenganchando los dedos de los brazos. La Figura 30 ilustra el dispositivo una vez completada la fase de inyección, con los pestillos 50 ya disparados. Cuando los pestillos 50 se desenganchan de los brazos, el

ES 2 282 636 T3

conjunto actuador 34 es liberado y es impulsado hacia delante por los muelles 52, provocando que la porción trasera del escudo 36' para la aguja se proyecte hasta más allá del extremo delantero de la caja. El extremo delantero 156' del escudo para la aguja se mantiene en contacto con la piel del paciente durante ese movimiento de manera que el escudo cubre progresivamente la aguja 208 mientras la caja 10' es retirada de la piel. Ese movimiento continúa hasta que el dispositivo haya alcanzado la etapa que se muestra en la Figura 1, en la cual el escudo 36' de la aguja está extendido del todo para cubrir completamente y proteger la aguja 208. En esta etapa, el conjunto actuador habrá avanzado hacia delante con respecto a la caja hasta el punto en el cual los pestillos 50 encajan bruscamente en los enchufes traseros 126 de los brazos 38. Con los pestillos así reenganchados, el conjunto actuador queda bloqueado en una posición en la cual el escudo de la aguja no puede ser empujado de nuevo al interior de la caja. En esta configuración, quedará expuesta la porción trasera del escudo en la cual una etiqueta lleva el icono del peligro biológico indicando que el dispositivo ha sido utilizado y que contiene una punta con peligro biológico.

Se apreciará por lo anterior que los diversos aspectos y características descritos pueden usarse en diversas combinaciones, dependiendo de las características específicas de la aplicación prevista, del medicamento y de las circunstancias en las que puede esperarse que sea inyectado. Entre las características descritas están un autoinyector que tiene una caja plana; un autoinyector que tiene una amplia superficie plana con pictogramas fácilmente comprensibles de tamaño suficiente para mejorar la comprensión inmediata del modo de empleo del dispositivo; un autoinyector para la administración rápida de un bolus, que tiene una caja plana dimensionada para que sea menos voluminosa y sea llevada fácilmente por una persona; un escudo de aguja para un autoinyector que tiene una configuración generalmente plana para que presente una cara amplia adaptada para llevar una etiqueta con indicios evidentes de un peligro biológico; un autoinyector con una caja que tiene unos agarres elastoméricos impregnados de un material para hacer que los agarres brillen en un ambiente oscuro; un autoinyector en el cual la aguja de inyección y el elemento de actuación están situados en el mismo extremo de la caja del dispositivo y en el cual el actuador sirve también como guía de la aguja y escudo para la aguja; un autoinyector en el cual la aguja está encerrada en todo momento, incluyendo antes, durante o después de su empleo; un procedimiento en tres etapas inherentemente seguro para usar un autoinyector que incluye romper un sello, retirar una tapa y aplicar el inyector en el lugar de inyección; así como todas las otras características descritas en esta memoria técnica.

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un autoinyector para la inyección rápida y automática de un bolus de medicamento que comprende:

5 una caja plana (10) que tiene unas dimensiones periféricas aproximadas a las de una tarjeta de crédito y unos extremos delantero (18) y trasero dispuestos longitudinalmente;

10 una jeringa (82) adaptada para contener un medicamento inyectable, incluyendo la jeringa un cuerpo plano de la jeringa contenido dentro de la caja y teniendo un volumen compresible para permitir que un volumen predeterminado de medicamento inyectable sea expulsado a la fuerza de la jeringa y una aguja (90) de inyección dispuesta para comunicarse con el interior del cuerpo de la jeringa, estando dispuestos tanto el cuerpo de la jeringa como la aguja dentro de la caja en una posición retraída, una fuente de energía (146) autocontenida para impulsar longitudinalmente la jeringa como una sola pieza desde la posición retraída hasta una posición de inyección en la cual la aguja se extiende longitudinalmente hasta más allá del extremo delantero de la caja para penetrar en el tejido; y

15 siendo al menos una porción del cuerpo de la jeringa desplazable por la fuente de energía (146) después de que la aguja se haya extendido hasta la posición de inyección, para comprimir el volumen de la jeringa hasta un volumen predeterminado y expulsar un bolus correspondiente a ese volumen predeterminado.

20 2. Un dispositivo según se define en la reivindicación 1, en el cual el volumen definido dentro de la jeringa es mayor que el volumen predeterminado del bolus que debe inyectarse.

25 3. Un dispositivo según se define en las reivindicaciones 1 ó 2, en el cual se selecciona la longitud extendida de la aguja para efectuar una inyección intramuscular.

4. Un dispositivo según se define en las reivindicaciones 1 ó 2, en el cual se selecciona la longitud extendida de la aguja para efectuar una inyección subcutánea.

30 5. Un dispositivo según se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la fuente de energía comprende un muelle (146).

6. Un dispositivo según se define en la reivindicación 5, en el cual el muelle está sustancialmente comprimido cuando la jeringa está en su posición retraída.

35 7. Un dispositivo según se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la geometría del cuerpo de la jeringa es contenible en una envoltente rectangular plana que, a su vez, es contenible dentro de la caja plana.

40 8. Un dispositivo según se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, y en el cual

el interior del cuerpo de la jeringa está sellado con respecto a la aguja cuando el dispositivo está en su configuración retraída, estando adaptado el sello para mantener el sello hasta que la jeringa se haya desplazado a la posición de inyección.

45 9. Un dispositivo según se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la jeringa comprende una pared (110) colapsable.

50 10. Un dispositivo según se define en la reivindicación 9, en el cual la pared colapsable comprende una porción del cuerpo de la jeringa que es un fuelle colapsable.

11. Un dispositivo según se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la jeringa comprende un recipiente que tiene un extremo cerrado y un extremo abierto, y un émbolo que cierra el extremo abierto y puede deslizarse en el recipiente con lo cual puede comprimirse el volumen interior de la jeringa.

55 12. Un dispositivo según se define en la reivindicación 11, en el cual la jeringa comprende adicionalmente un recipiente relativamente rígido que tiene unas paredes frontal y posterior y una pared periférica que se extiende a lo largo de los lados y del extremo trasero del recipiente.

60 13. Un dispositivo según se define en la reivindicación 12, que comprende adicionalmente:

un conducto de flujo en el émbolo, terminando el conducto de flujo en un septo (112) sellado y perforable situado en el extremo delantero del émbolo ; y

65 una aguja de inyección de doble extremo que tiene un extremo trasero afilado adaptado para perforar el septo.

14. Un dispositivo según se define en la reivindicación 13, que comprende adicionalmente:

ES 2 282 636 T3

un soporte colapsable (116) de la aguja montado en la región delantera del émbolo y extendiéndose desde la misma, estando la aguja sujeta al soporte de la aguja con el extremo trasero de la aguja en relación separada y alineada con el septo, siendo colapsable el soporte de la aguja en respuesta al apoyo del soporte de la aguja sobre un tope existente en el interior de la caja cuando la jeringa avanza hasta su posición de inyección con lo cual el septo es empalado sobre el extremo próximo de la aguja para establecer una comunicación de fluido entre la aguja y el interior del cuerpo de la aguja.

15. Un dispositivo según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, que comprende adicionalmente una restricción para impedir el desplazamiento de la jeringa más allá de su posición de inyección y en el cual la fuente de energía autocontenida desplaza en primer lugar la jeringa hasta la posición de inyección y a continuación comprime el volumen de la jeringa.

16. Un dispositivo según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el cual la aguja, en su posición de inyección, se proyecta más allá del extremo delantero de la caja, comprendiendo adicionalmente el dispositivo un actuador montado de manera móvil en la caja y teniendo una porción que se extiende desde el extremo delantero de la caja, estando adaptado el actuador para permitir el funcionamiento de la fuente de energía para desplazar la jeringa hacia delante en respuesta a la compresión de la porción del actuador extendida hacia delante contra un lugar de inyección.

17. Un dispositivo según se define en la reivindicación 16, en el cual el actuador comprende una porción de un conjunto de actuador, comprendiendo el conjunto de actuador:

una porción delantera que incluye el actuador;

un par de brazos (38) que se extienden hacia atrás desde el actuador y están contenidos dentro de la caja, teniendo los extremos traseros de los brazos un componente de cerrojo (44) asociado funcionalmente a la jeringa para mantener la jeringa en su posición retraída;

siendo el conjunto de actuador desplazable hacia atrás con respecto a la caja, siendo el componente de cerrojo sensible a tal desplazamiento relativo hacia atrás para desenganchar la jeringa, permitiendo así que la fuente de energía efectúe el desplazamiento de la jeringa hasta la posición de inyección y comprima el volumen de la jeringa.

18. Un dispositivo según se define en la reivindicación 17, en el cual el componente de cerrojo comprende:

un dedo (42) unido de manera pivotante (40) a los extremos traseros de cada brazo, siendo cada dedo pivotable en una dirección lateralmente hacia fuera;

teniendo la caja unas superficies guía (48) encajables con los dedos y orientadas para guiar a los dedos en dicho desplazamiento pivotante en respuesta al desplazamiento hacia atrás del conjunto de actuador, comprendiendo los componentes de cerrojo unas superficies (44) de trinquete en los dedos que liberan la jeringa para su desplazamiento hacia una posición de inyección.

19. Un dispositivo según se define en las reivindicaciones 17 ó 18, en el cual la jeringa está unida a un porta-jeringas, para su desplazamiento en el interior de la jeringa, estando el porta-jeringas en contacto con la fuente de energía;

teniendo el porta-jeringas un componente de cerrojo enganchable de modo liberable por el componente de cerrojo del conjunto de actuador cuando el dispositivo está en su configuración de almacenamiento; y

estando las superficies guía dispuestas dentro de la caja y siendo encajables con el porta-jeringas para guiar el porta-jeringas desde su posición retraída hasta su posición de inyección.

20. Un dispositivo según se define en la reivindicación 19, que comprende adicionalmente un trinquete montado en la caja y encajable con el conjunto de actuador para mantener, de manera liberable, el conjunto actuador en su posición de almacenamiento;

pudiéndose enganchar el trinquete con el porta-jeringas, según avanza el porta-jeringas hacia la posición de inyección, para liberar el trinquete y permitir el desplazamiento del conjunto actuador; y

medios para empujar el conjunto actuador en una dirección hacia delante con lo cual al liberar el trinquete el conjunto actuador puede desplazarse hacia delante en la caja para provocar una extensión adicional hacia delante del actuador con respecto a la caja.

21. Un dispositivo según se define en la reivindicación 20, en el cual la porción extendida hacia delante del actuador tiene una longitud suficiente para extenderse hasta más allá de la punta delantera de la aguja y encerrarla totalmente.

ES 2 282 636 T3

22. Un dispositivo según se define en la reivindicación 21, comprendiendo adicionalmente que el trinquete está construido para reenganchar el conjunto actuador cuando el actuador haya avanzado hasta su posición totalmente extendida, bloqueando así el actuador en su posición encerrando a la aguja.
- 5 23. Un dispositivo según se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la caja tiene unas caras frontal y posterior y comprende adicionalmente que una de las caras frontal o posterior tiene unos símbolos gráficos en forma de pictograma que ilustran las instrucciones de empleo del dispositivo.
- 10 24. Un dispositivo según se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la caja tiene las caras frontal y posterior y en el cual al menos una de las caras de la caja tiene una ventana, teniendo el cuerpo de la jeringa una porción suficientemente transmisora de la luz de manera que cuando la jeringa está en su posición retraída, la porción transmisora de luz de la jeringa esté enfrentada con la ventana para permitir la observación de al menos algunas características del contenido de la jeringa.
- 15 25. Un dispositivo según se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, y que comprende adicionalmente una tapa conectada de modo separable a la caja y que cubre la región desde la cual la aguja se proyecta desde la caja.
- 20 26. Un dispositivo según se define en la reivindicación 25, que comprende adicionalmente un sello que se extiende entre la tapa y la caja.
27. Un dispositivo según se define en las reivindicaciones 25 ó 26, en el cual la tapa tiene una abertura encarada hacia atrás y adaptada para recibir el extremo delantero de la caja con un ajuste a presión.
- 25 28. Un dispositivo según se define en la reivindicación 27, en el cual la conexión de ajuste a presión comprende adicionalmente:
la caja tiene una ranura circunferencial formada en su región delantera;
- 30 la porción de la tapa que define su extremo abierto comprende una tira despegable conectada a la tapa por un conector delgado y manualmente rasgable, teniendo la tira despegable un elemento de cerrojo dirigido hacia dentro y encajable a presión con la ranura circunferencial, estando construido el encaje entre el elemento de cerrojo y la ranura de manera que requiera despegar la tira para permitir la retirada de la tapa.
- 35 29. Un dispositivo según se define en la reivindicación 28, en el cual la ausencia de la tira despegable puede servir como indicación de una manipulación indebida.
- 40 30. Un dispositivo según se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, y que comprende adicionalmente:
un escudo para la aguja montado de manera móvil con respecto a la caja entre una posición de almacenamiento y una posición extendida en la cual el escudo cubre completamente la aguja en una posición de inyección, siendo plano el escudo de la aguja y teniendo unos signos de peligro biológico impresos sobre el mismo, quedando tapados los signos de peligro biológico dentro de la caja cuando el dispositivo está en su configuración de almacenamiento y quedando expuestos en el exterior de la caja cuando el escudo de la aguja está en su posición extendida cubriendo la aguja.
- 50 31. Un dispositivo según se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, y que comprende adicionalmente:
un actuador montado de modo desplazable dentro de la caja y teniendo una porción delantera que se proyecta hacia delante hasta más allá del extremo delantero de la caja, estando el actuador funcionalmente acoplado con la fuente de energía en el interior de la caja para disparar el desplazamiento de la jeringa hacia una posición de inyección y provocar la inyección del medicamento;
- 55 teniendo la porción delantera del actuador un aspecto que contrasta con el aspecto de la caja con el fin de proporcionar una identificación de distinción prominente de la punta delantera del actuador mientras el dispositivo está en su posición retraída.
- 60 32. Un dispositivo según se define en la reivindicación 31, que comprende adicionalmente una tapa sujeta a la región delantera de la tapa y cubriendo la misma, siendo transparente al menos una porción de la tapa para permitir la visión de la punta delantera del actuador.
- 65 33. Un dispositivo según se define en las reivindicaciones 31 ó 32, en el cual
el actuador es desplazable hasta una posición totalmente extendida para exponer una porción trasera del actuador, más allá del extremo delantero de la caja, teniendo la porción trasera un claro aviso de peligro biológico en la misma;

ES 2 282 636 T3

el actuador, cuando está en su posición totalmente extendida, se extiende hasta más allá del extremo delantero de la aguja para cubrir la aguja.

34. Un dispositivo según se define en la reivindicación 33, que comprende adicionalmente:

5

un medio para empujar el elemento de actuación hasta su posición totalmente extendida.

35. Un dispositivo según se define en la reivindicación 16, o en una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 35 en cuanto dependen de la reivindicación 17, en el cual el elemento de actuación tiene una cara generalmente plana y tiene un conducto extendido longitudinalmente en alineación con la aguja de inyección, estando soportado el elemento de actuación con un movimiento longitudinal, en una dirección hacia delante, suficiente para cubrir completamente la porción delantera de la aguja cuando la aguja está en su posición de inyección.

10

36. Un dispositivo según se define en la reivindicación 34, que comprende adicionalmente unos signos en la cara plana del elemento de actuación, estando los signos normalmente ocultos dentro de la caja antes de que el dispositivo haya efectuado la inyección y estando expuestos en el exterior de la caja después de que se haya completado la inyección y de que el elemento de actuación se haya extendido para cubrir la aguja.

15

37. Un dispositivo según se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, y que comprende adicionalmente:

20

un medicamento inyectable contenido dentro de la jeringa.

38. Un dispositivo según se define en la reivindicación 37, en el cual el medicamento comprende epinefrina.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

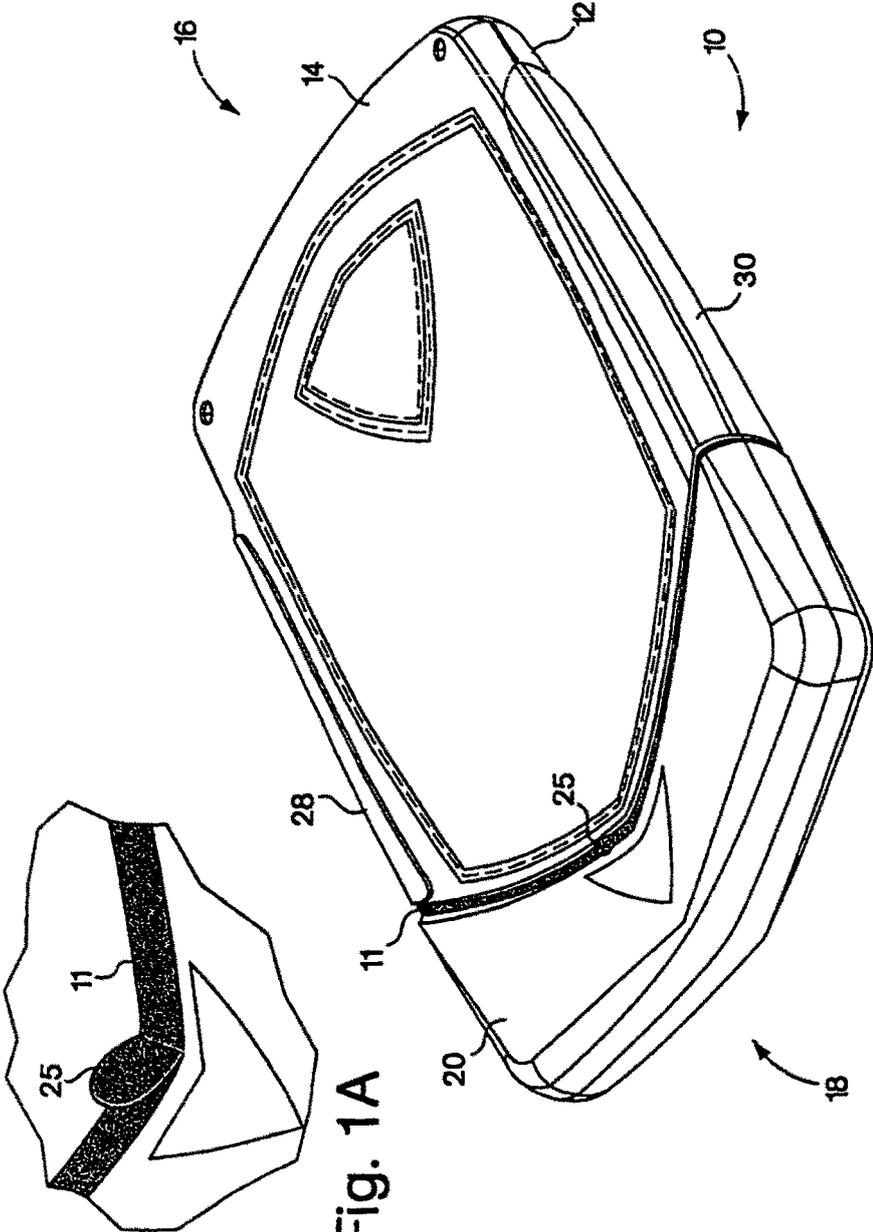


Fig. 1

Fig. 1A

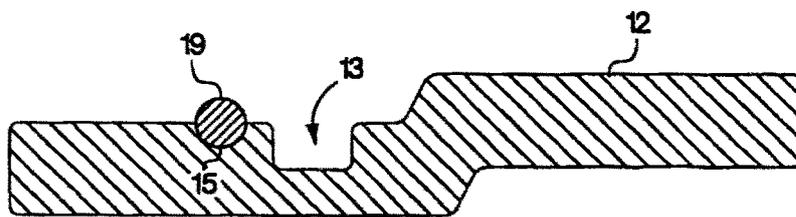


Fig. 1B

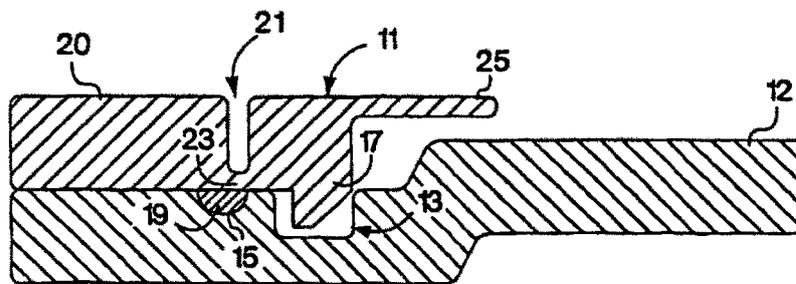


Fig. 1C

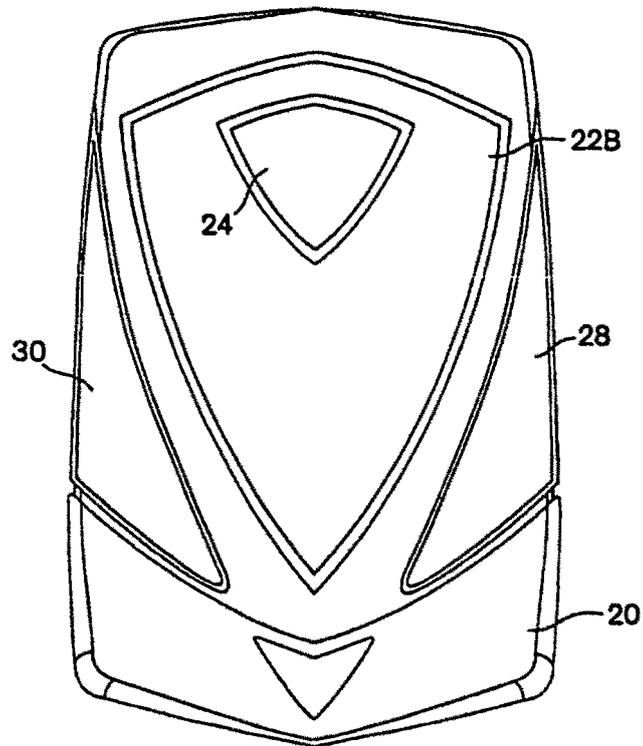


Fig. 2

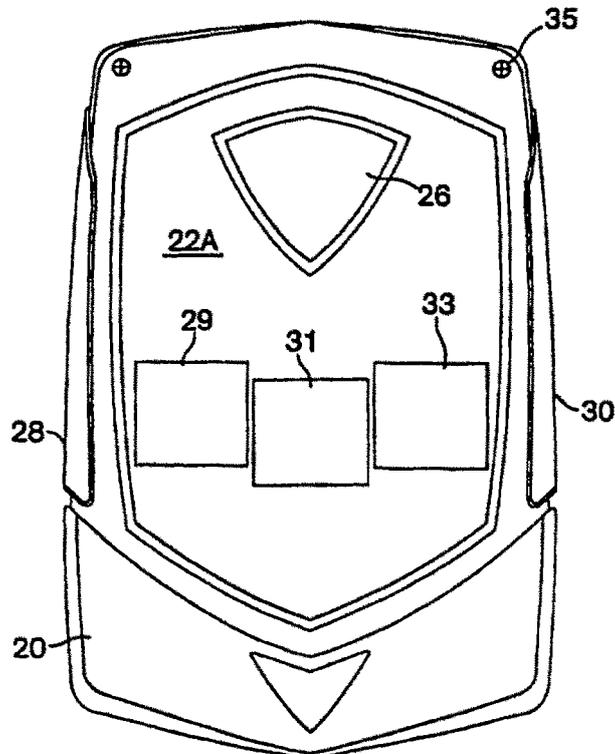


Fig. 3

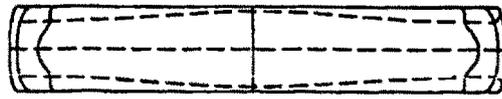


Fig. 4

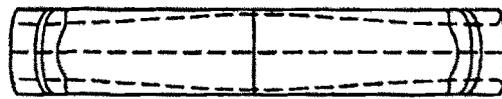


Fig. 5

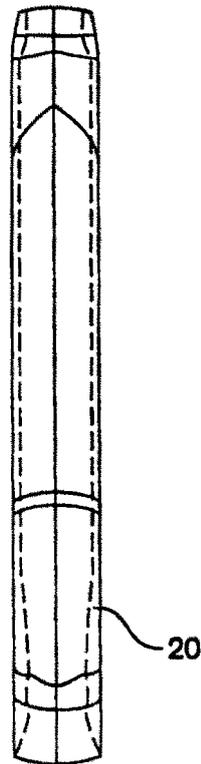


Fig. 6

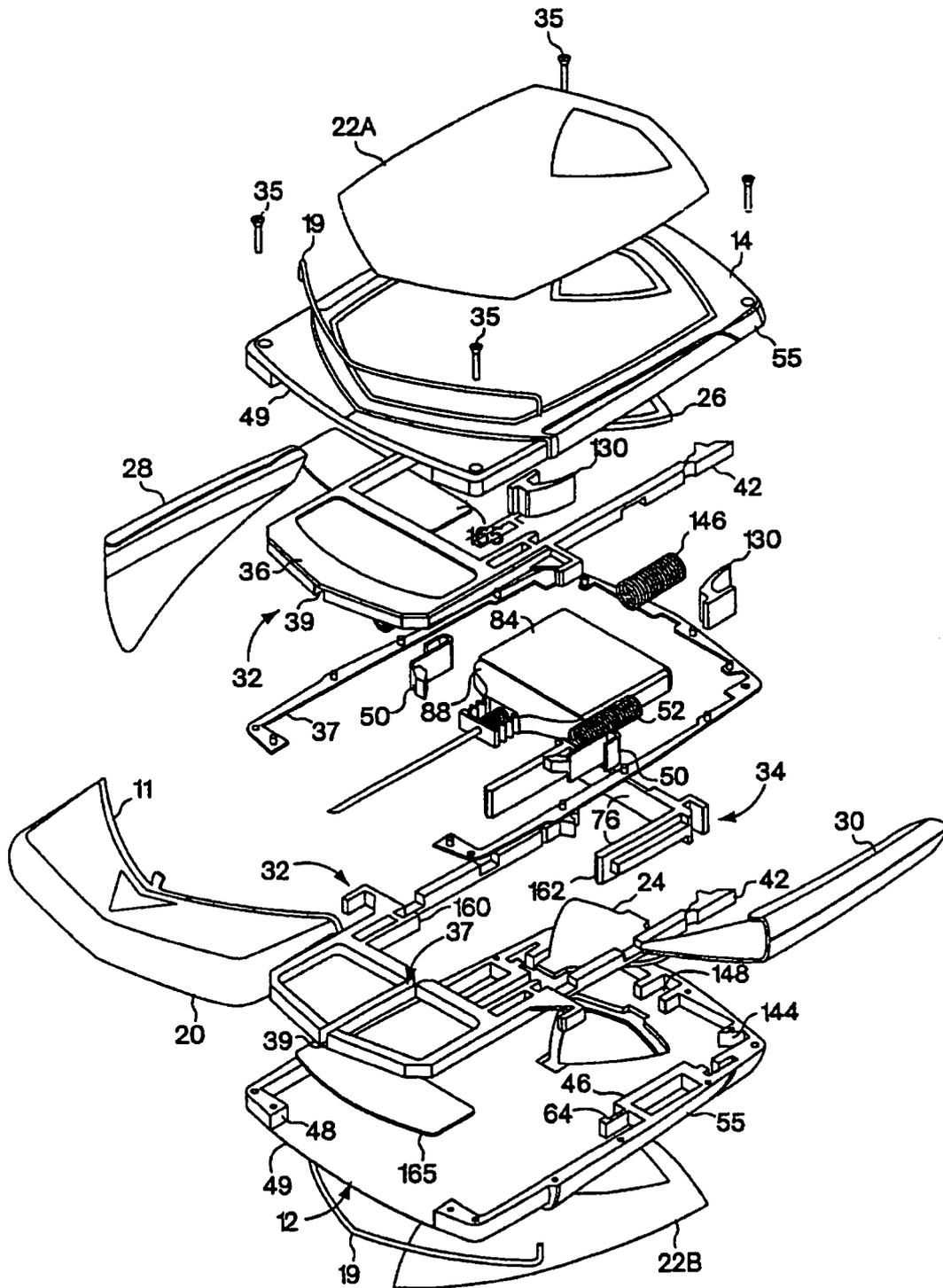


Fig. 7

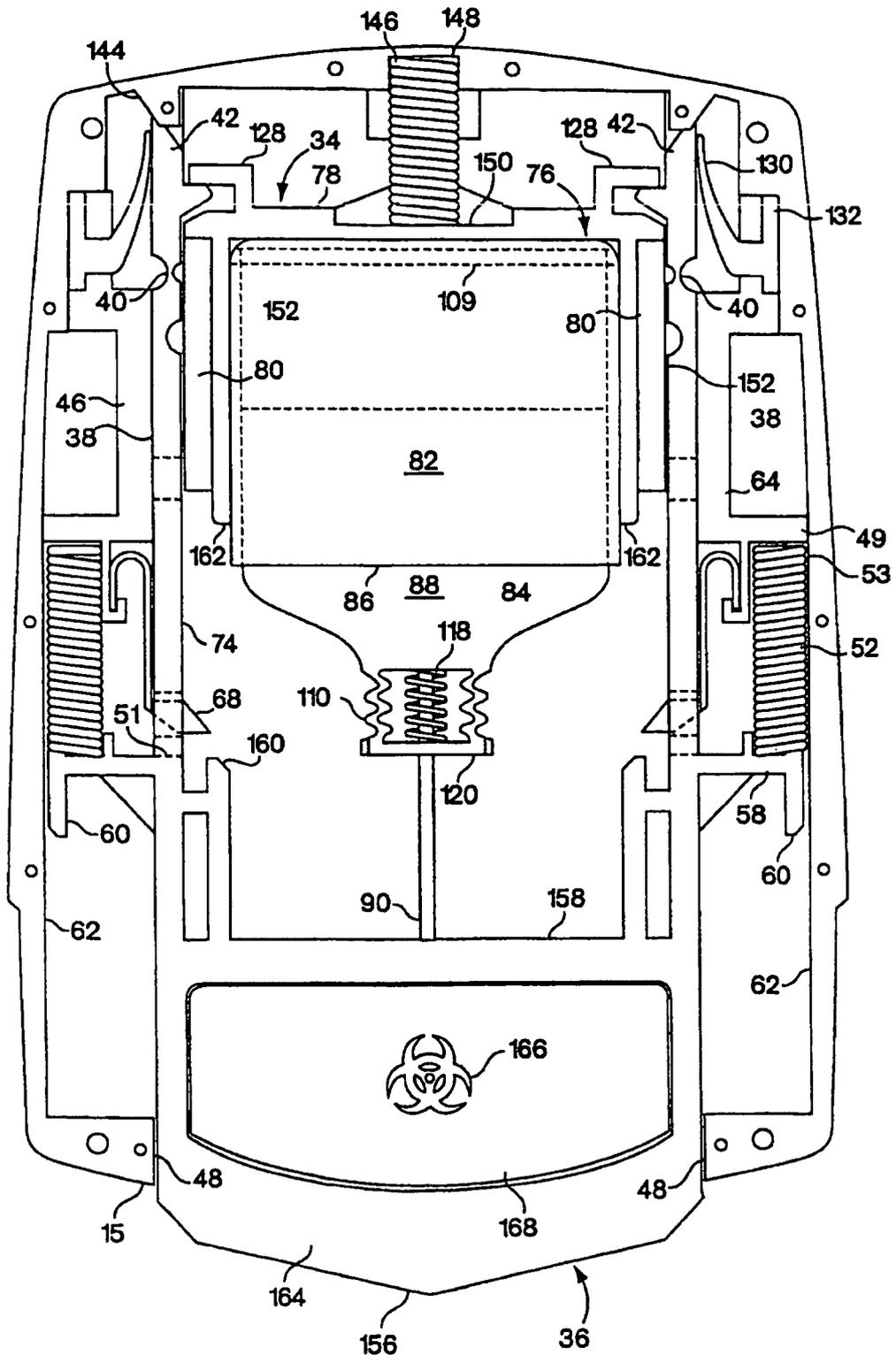


Fig. 8

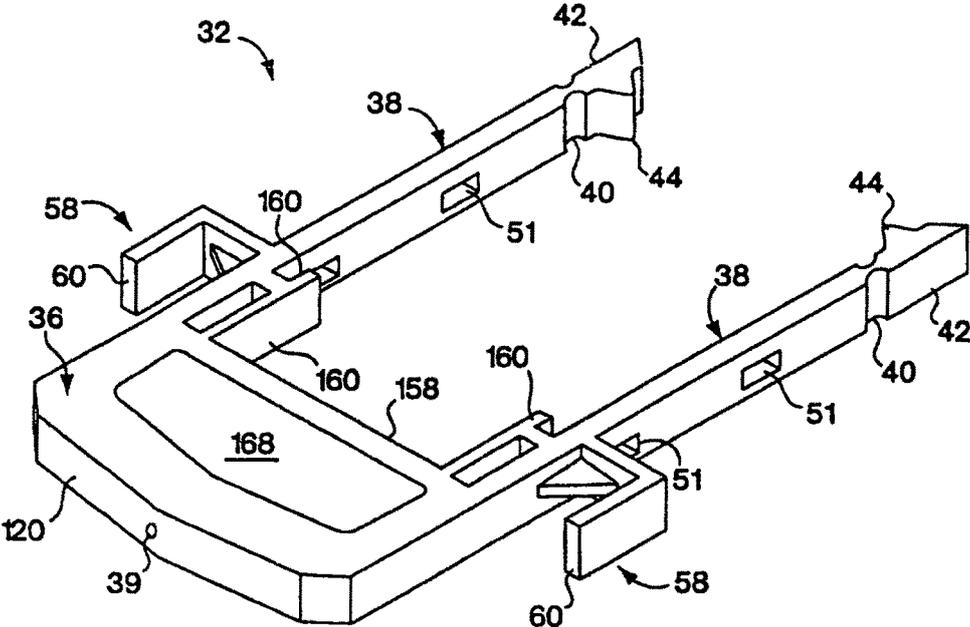


Fig. 9

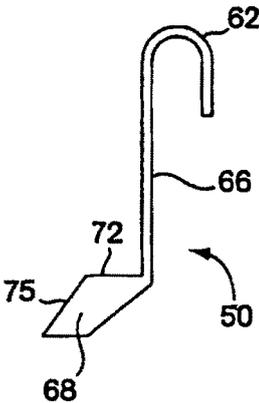


Fig. 10

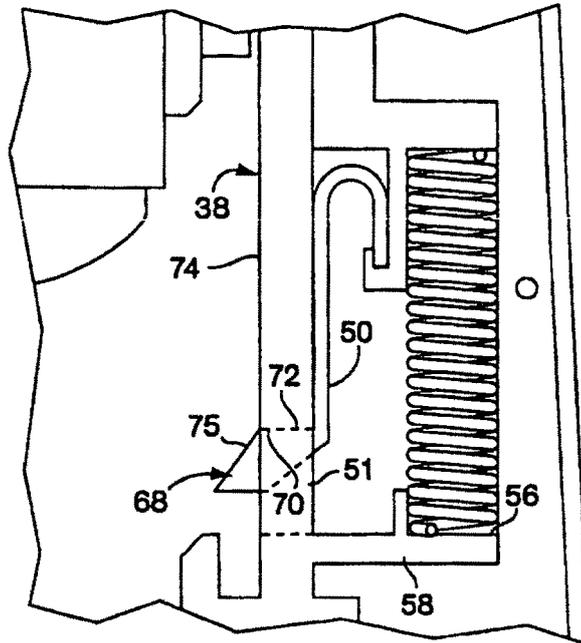


Fig. 11

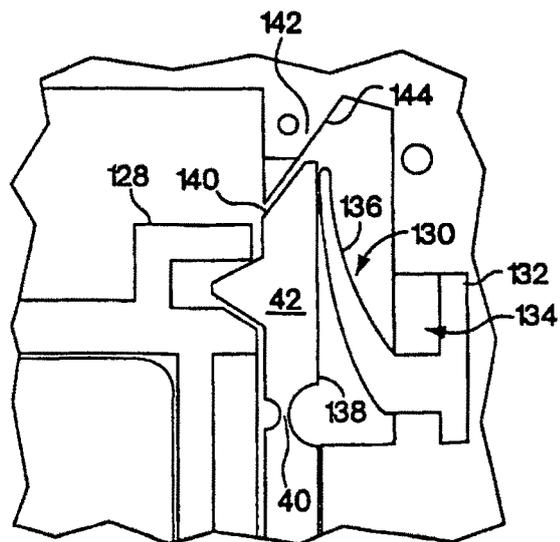


Fig. 12

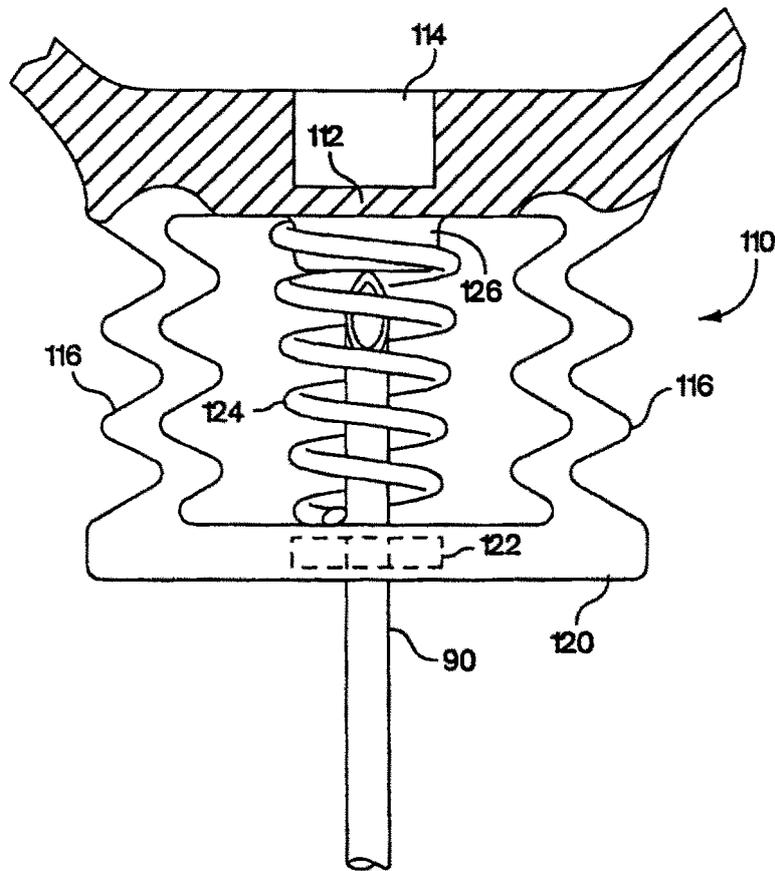


Fig. 13

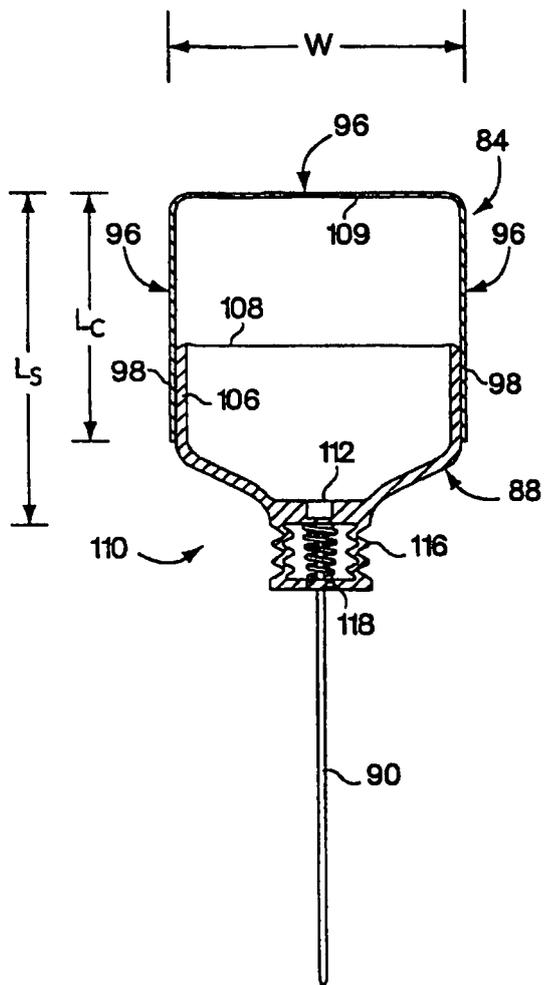


Fig. 14

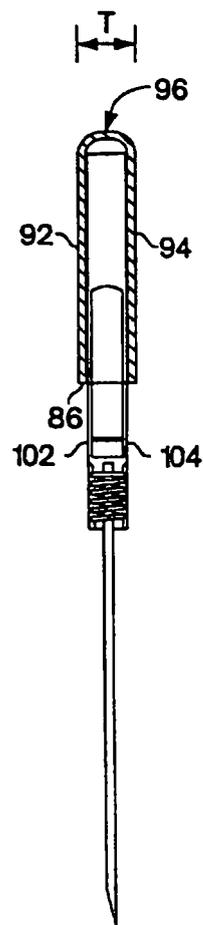


Fig. 15

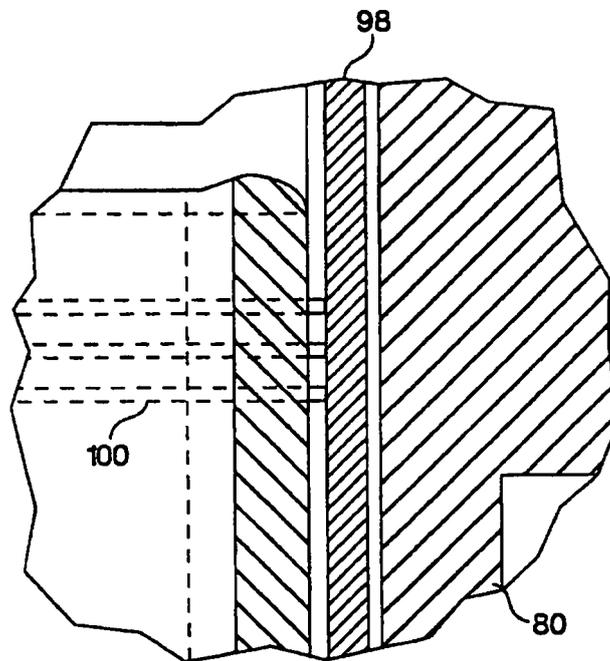


Fig. 16

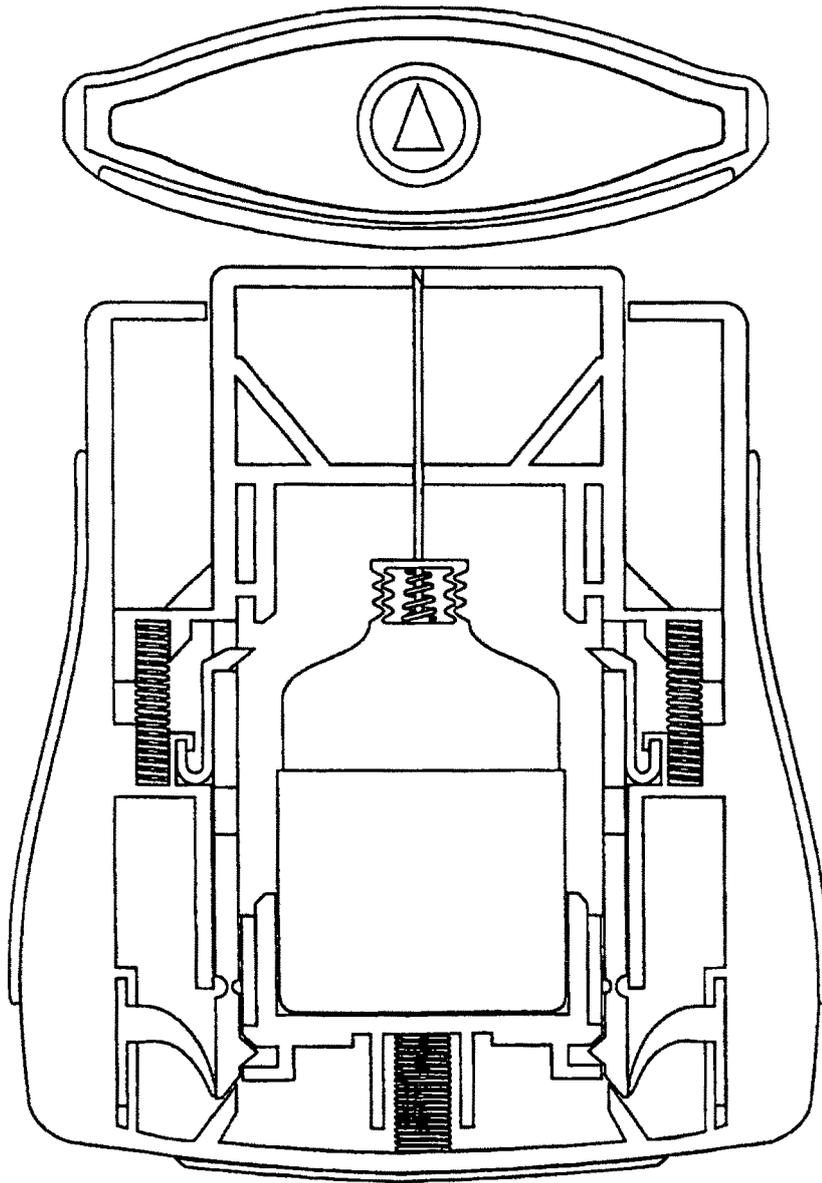


Fig. 17

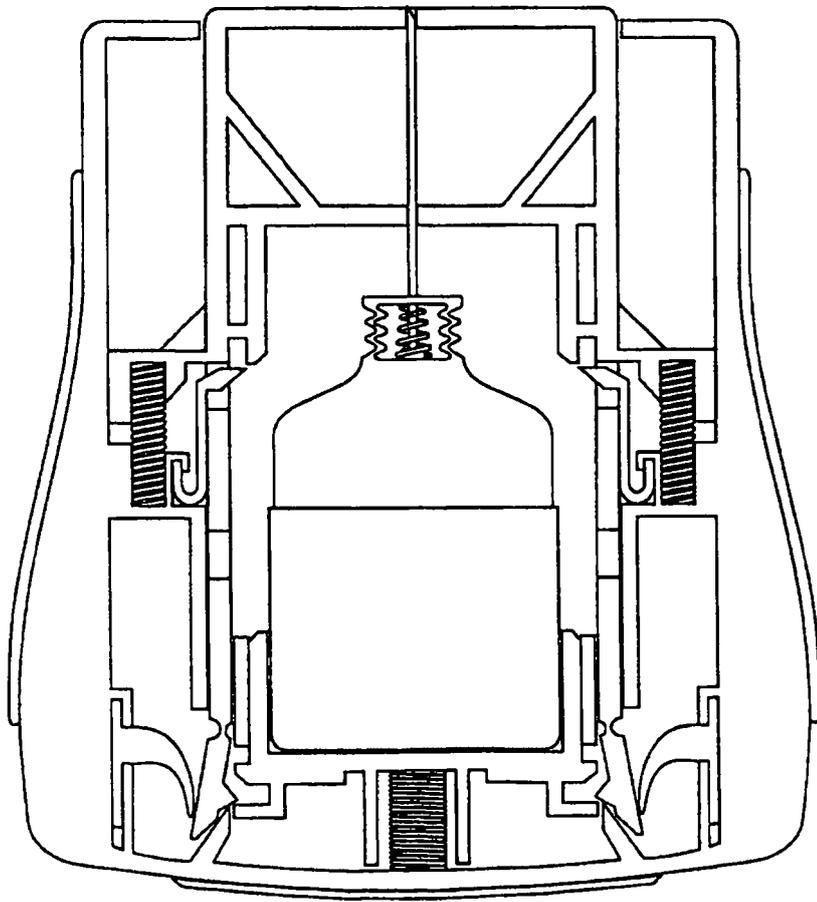


Fig. 18

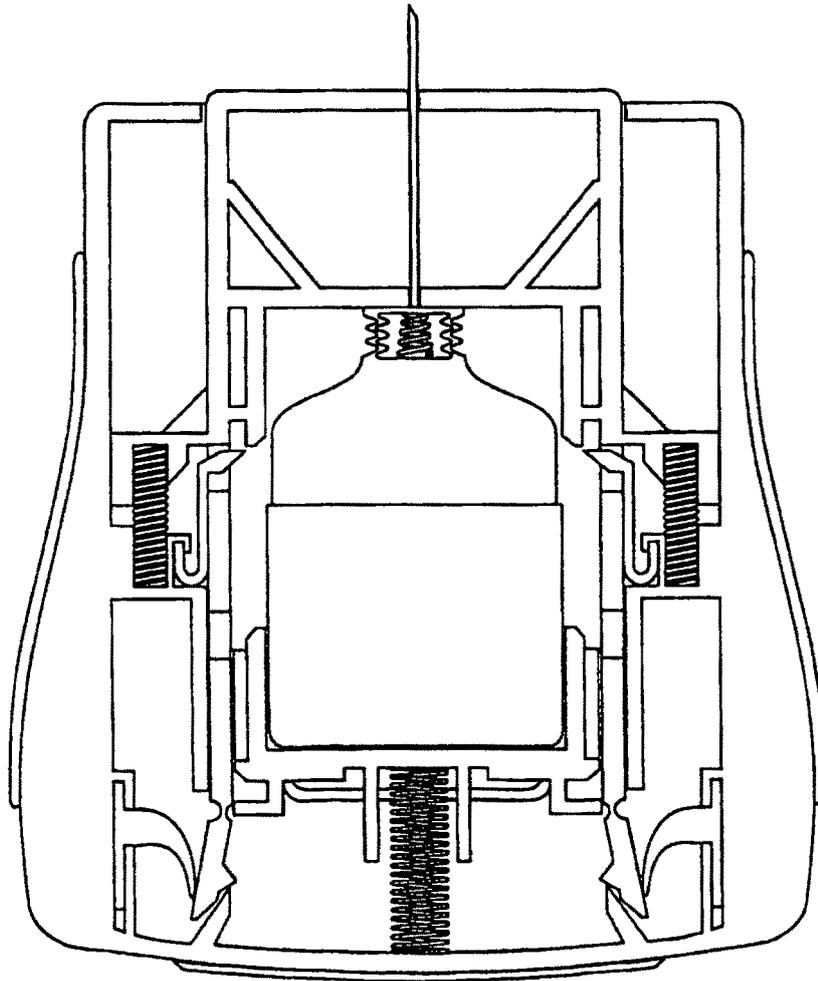


Fig. 19

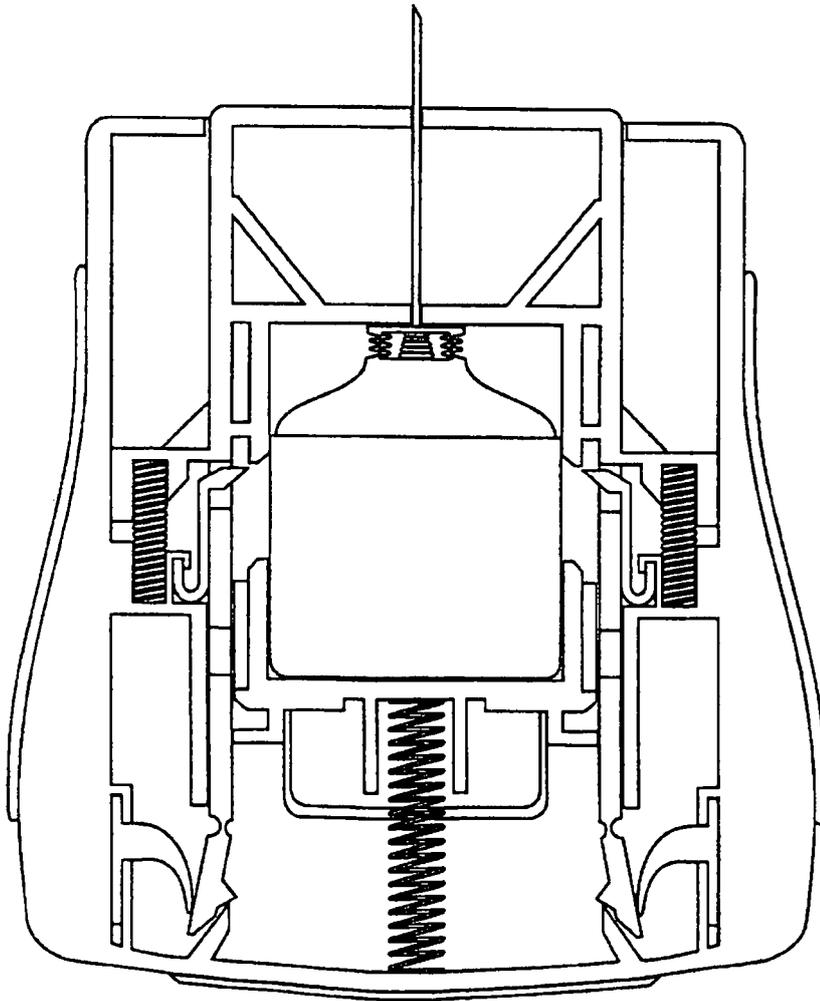


Fig. 20

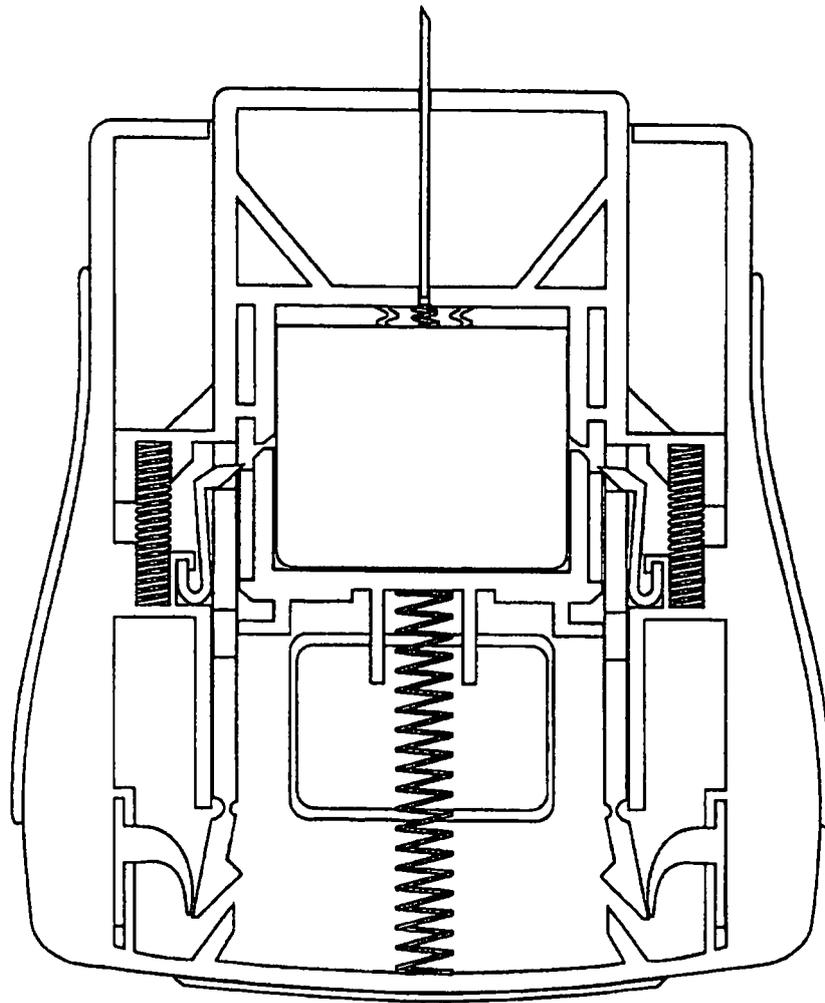


Fig. 21

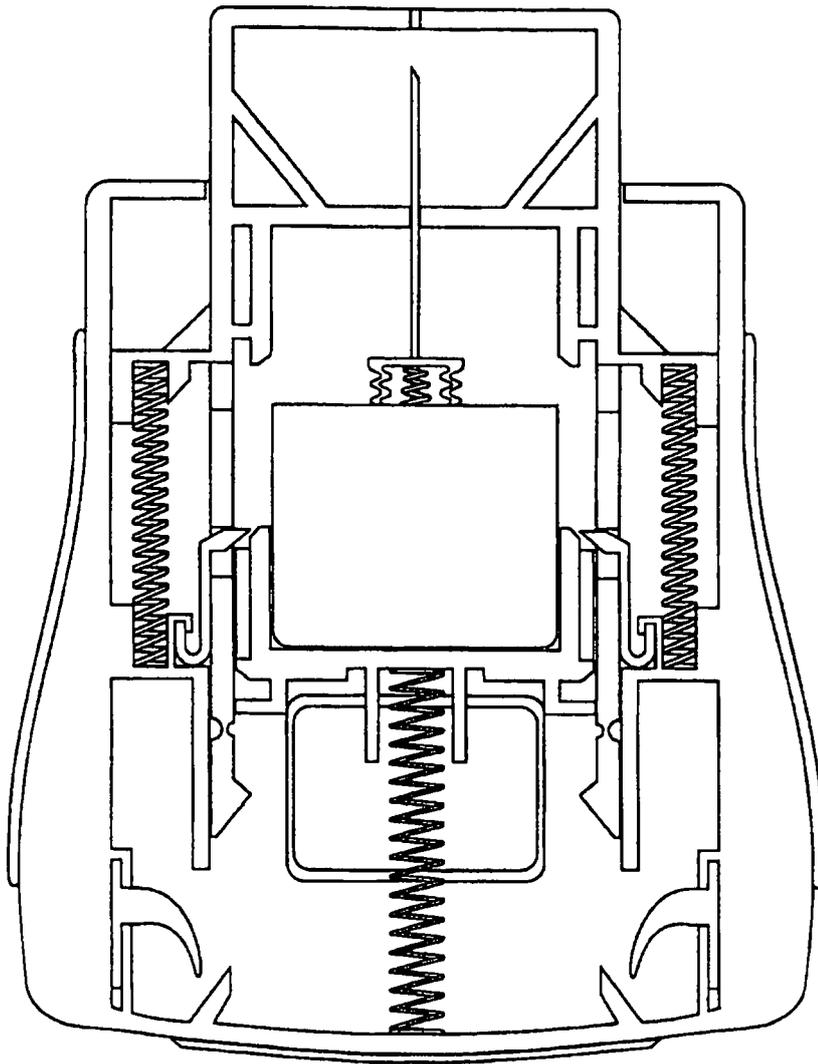


Fig. 22

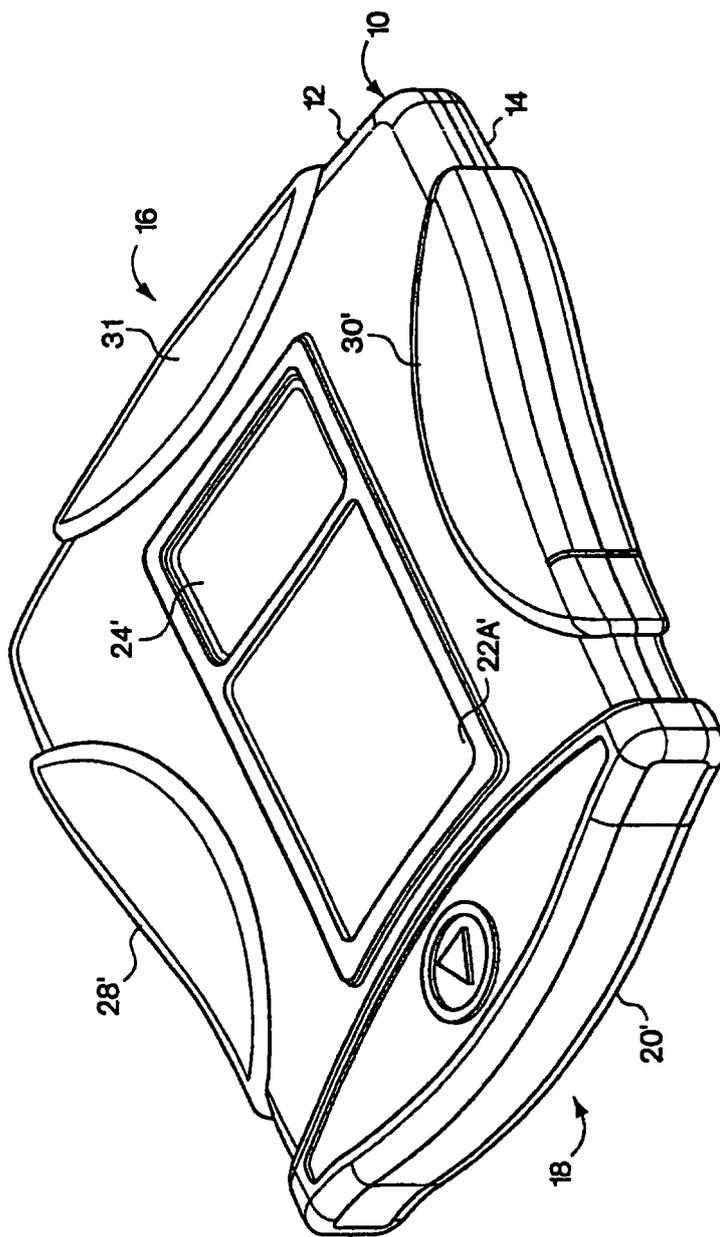


Fig. 23

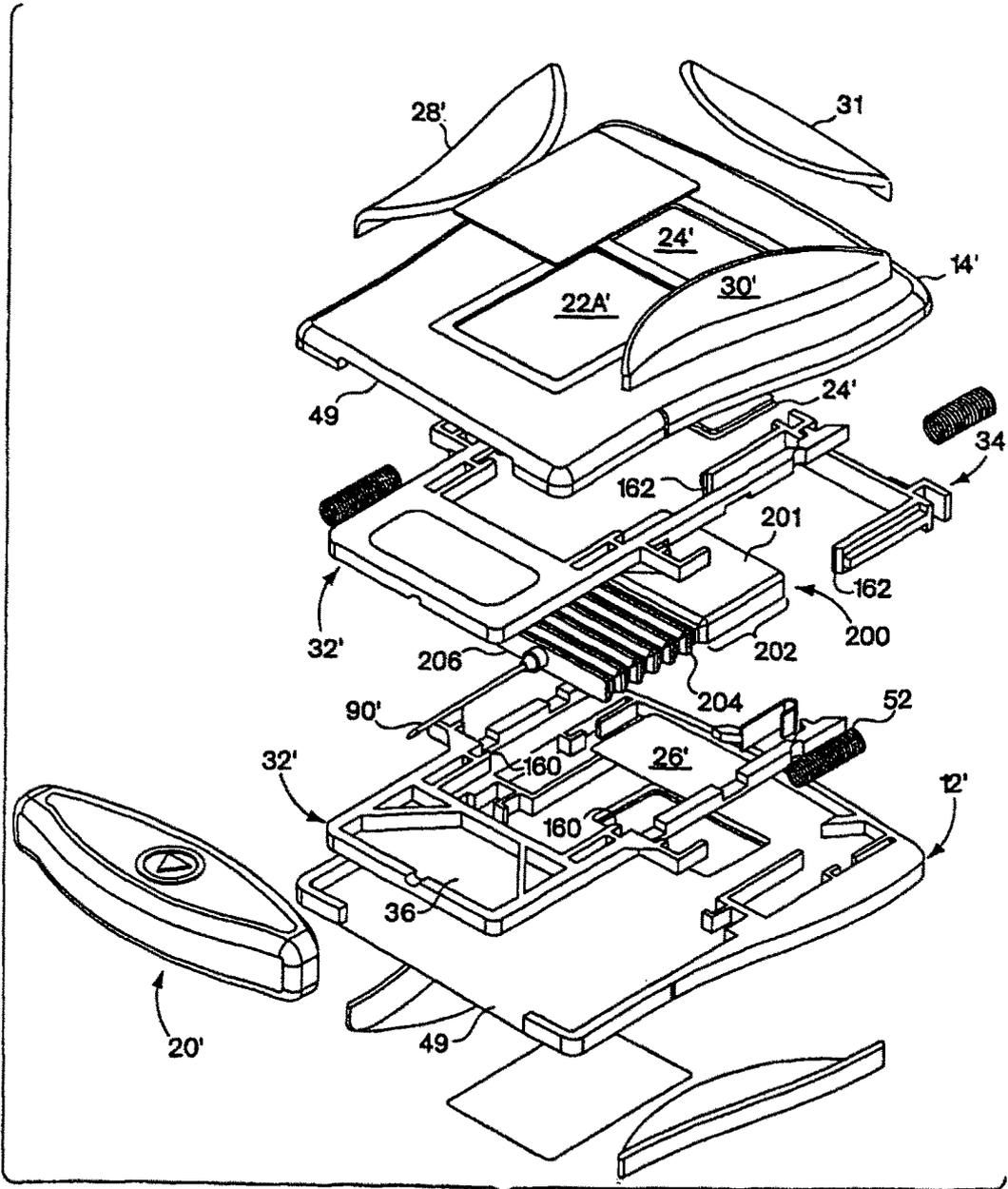


Fig. 24

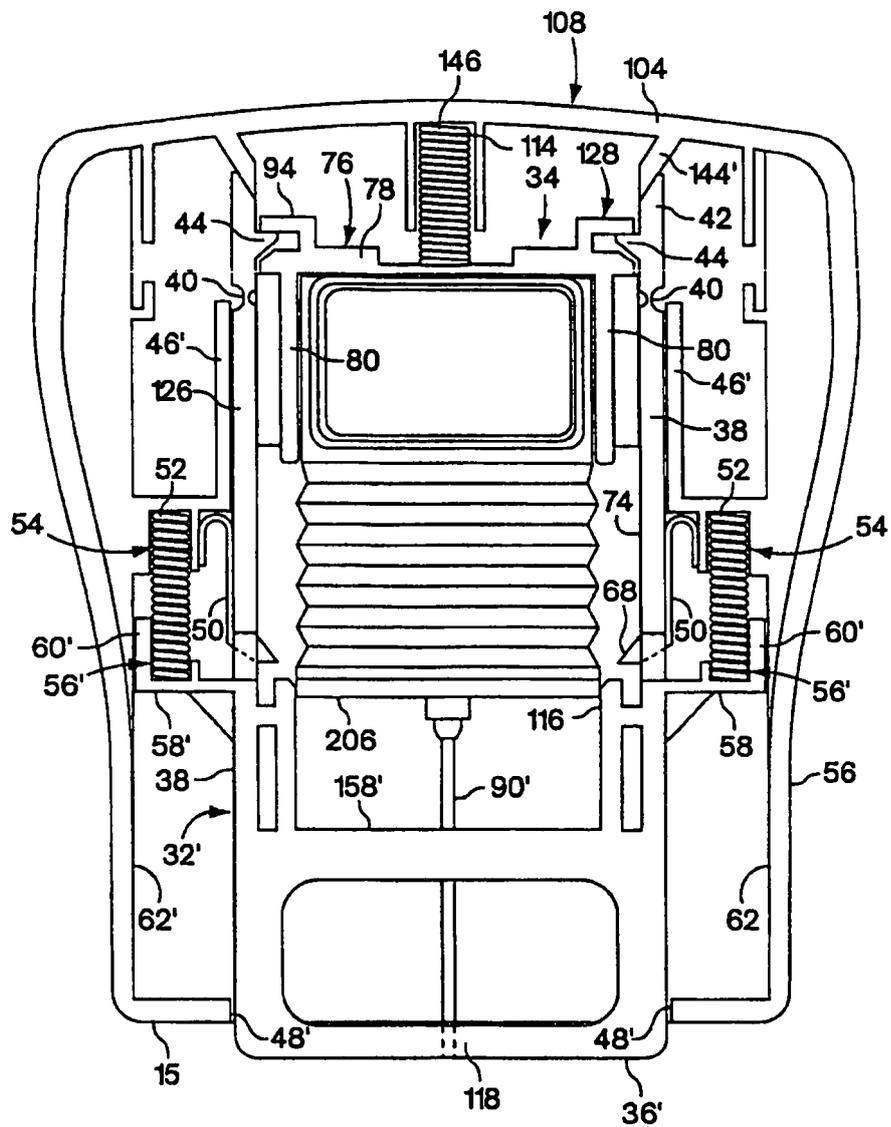


Fig. 25

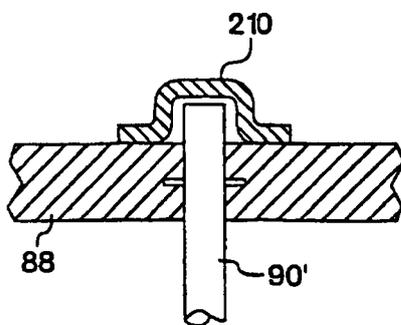


Fig. 26

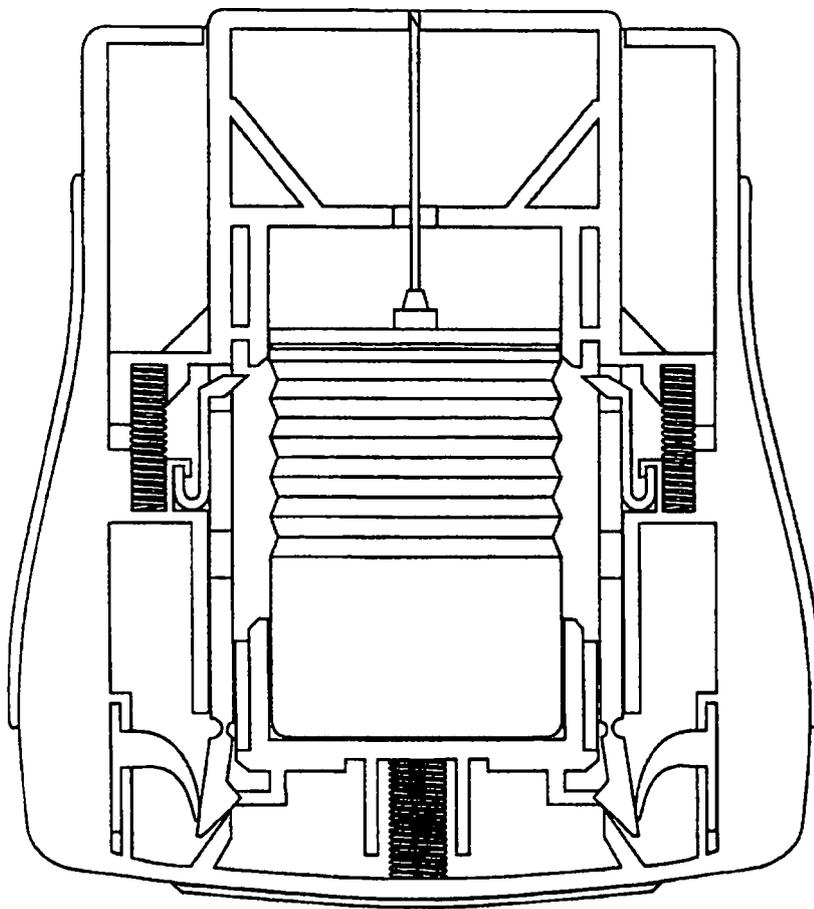


Fig. 27

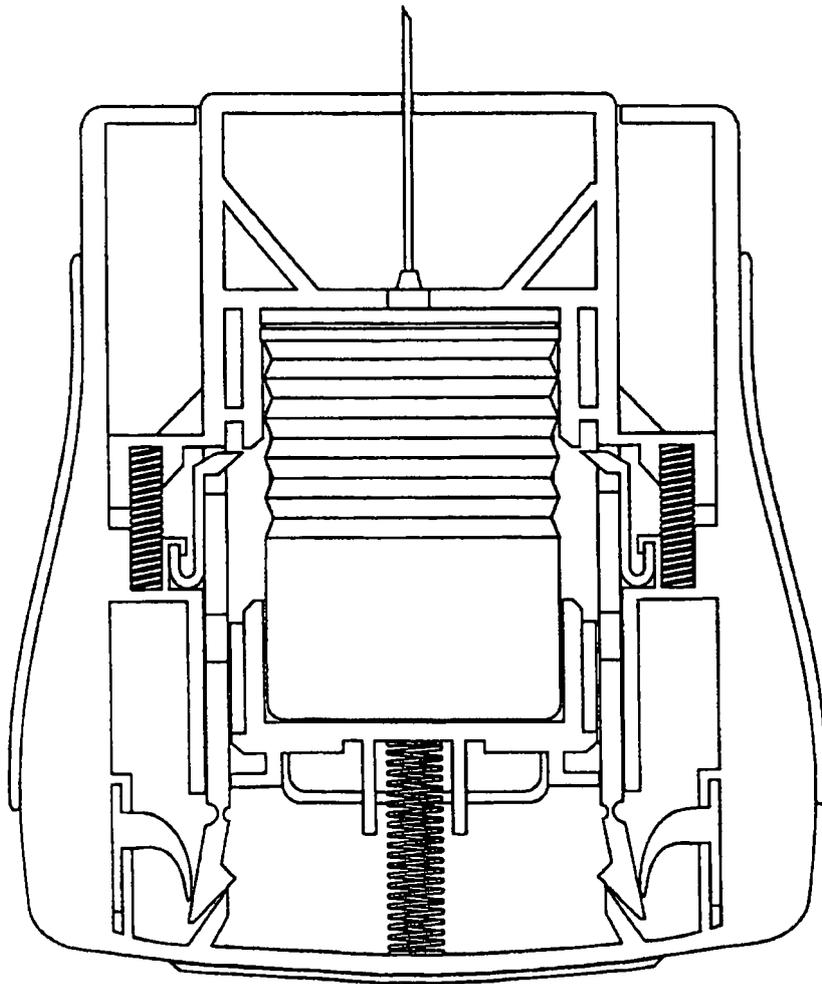


Fig. 28

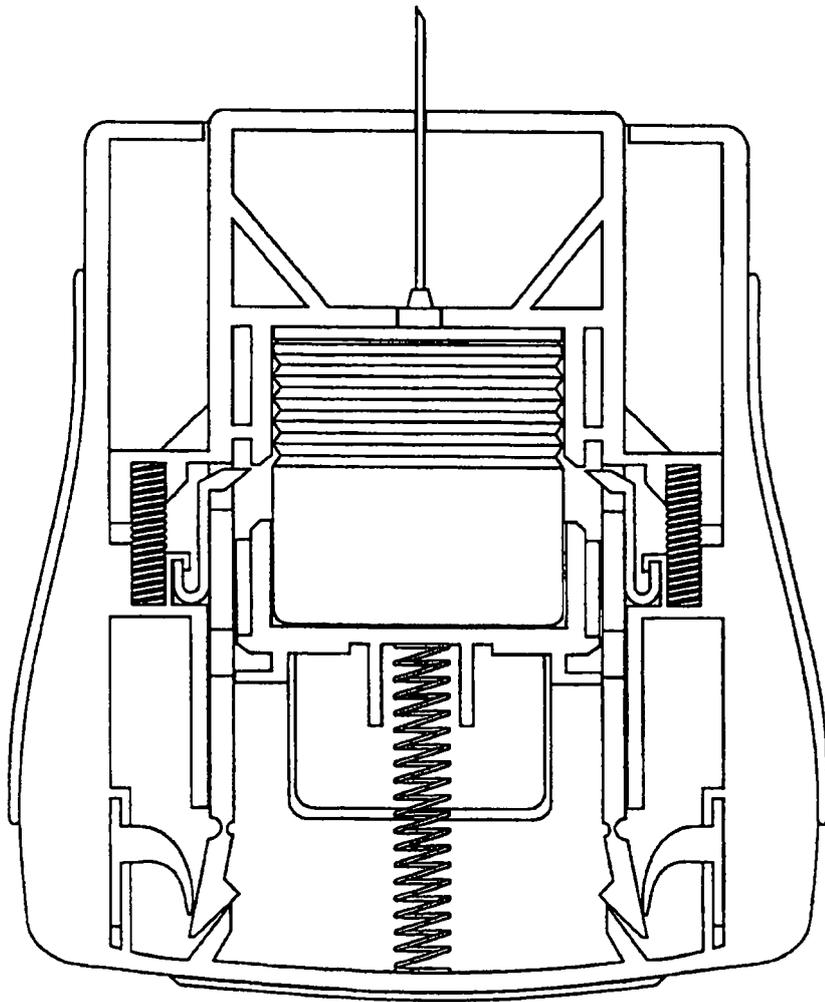


Fig. 29

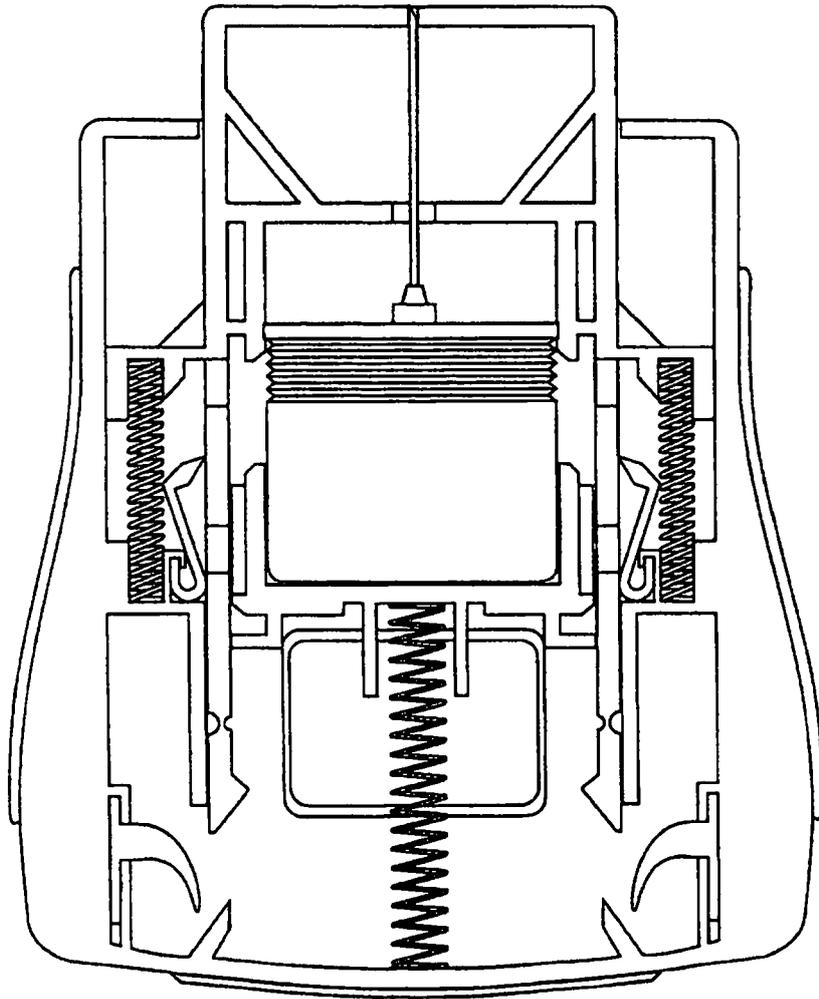


Fig. 30

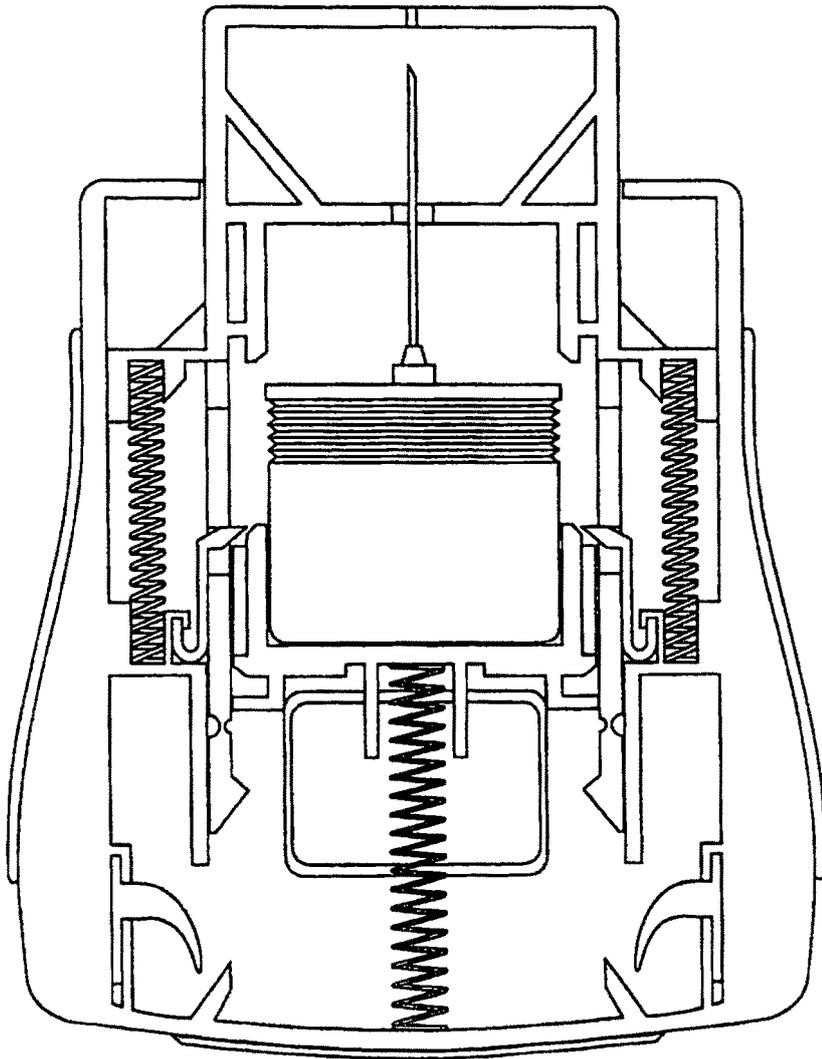


Fig. 31