

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 804 268**

51 Int. Cl.:

**A61M 5/158** (2006.01)

**A61M 5/00** (2006.01)

**A61M 5/14** (2006.01)

**A61M 5/148** (2006.01)

**A61M 5/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2009 E 14174993 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2020 EP 2803374**

54 Título: **Aparato autoinyector con recipiente flexible**

30 Prioridad:

**25.11.2008 GB 0821492**

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

**05.02.2021**

73 Titular/es:

**MERIDIAN MEDICAL TECHNOLOGIES, INC.  
(100.0%)  
6350 Stevens Forest Road, Suite 301  
Columbia, MD 21046, US**

72 Inventor/es:

**MATHEWS, COLIN J.;  
HURLSTONE, CHRIS J.;  
TURNER, BEN G.;  
HARVEY, OLIVER T.;  
REBER, DOMINIC C.;  
WILMOT, JOHN G.;  
MESA, CLARENCE M.;  
HILL, ROBERT L. y  
STEWART, JAMES R. JR.**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

**ES 2 804 268 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 autoinyector con recipiente flexible

**Campo técnico**

La presente invención se refiere, en general, a un aparato autoinyector para inyectar medicamentos en un paciente.

5 **Antecedentes de la técnica**

Para una mejor comodidad en la inyección de medicamentos, es conveniente simplificar el procedimiento insertando la aguja en el sitio de suministro, suministrando el medicamento y posteriormente envainando la aguja con una mínima entrada del usuario. La técnica anterior ha incluido una serie de dispositivos autoinyectores para realizar este procedimiento. La mayoría de los autoinyectores de la técnica anterior usan jeringas o cartuchos a base de vidrio como envase primario para el fármaco o medicamento.

Existe una necesidad constante de un aparato autoinyector mejorado que sea simple y confiable en su uso y económico en su fabricación. El documento WO2007/065944 **divulga un dispositivo de inyección que incluye un recipiente flexible y una bomba para expulsar el fármaco del recipiente.**

**Divulgación de la invención**

15 En un aspecto, un aparato autoinyector incluye un recipiente flexible que contiene un medicamento líquido, una aguja que se comunica con el recipiente flexible, una carcasa con el recipiente que se recibe en la carcasa, una bomba dispuesta en la carcasa y posicionada para acoplar el recipiente flexible y expulsar el medicamento del  
20 recipiente a través de la aguja tras un movimiento relativo entre la bomba y el recipiente, y un resorte de accionamiento principal operativamente asociado con la aguja para extender la aguja desde una primera posición de la aguja en la que la aguja se recibe completamente en la carcasa hasta la segunda posición de la aguja en la que la aguja sobresale de la carcasa. La bomba comprende un rodillo.

En otro aspecto, un aparato autoinyector incluye un recipiente flexible que contiene un medicamento líquido, una aguja que se comunica con el recipiente y un rodillo colocado para acoplar el recipiente flexible y expulsar el medicamento del recipiente tras un movimiento relativo en una dirección de desplazamiento entre el rodillo y el  
25 recipiente, en el que el recipiente flexible tiene un ancho transversal a la dirección de desplazamiento y el ancho varía a lo largo de la dirección de desplazamiento.

Numerosos objetivos, características y ventajas de la presente invención se apreciarán fácilmente por los expertos en la técnica después de una lectura de la siguiente divulgación cuando se tomen en cuenta los dibujos acompañantes.

30 **Breve descripción de los dibujos**

Las Figuras de la 1A a la 1D comprenden una serie esquemática de figuras que ilustran la fabricación y el uso de una realización del aparato autoinyector.

La Figura 1A ilustra la fabricación de la realización de las Figuras de la 1A a la 1D.

La Figura 1B ilustra la realización de las Figuras de la 1A a la 1D lista para su uso.

35 La Figura 1C ilustra una etapa intermedio en el uso de la realización de las Figuras de la 1A a la 1D en el que la aguja ha sido descubierta como lo haría durante la inserción en el cuerpo de un paciente.

La Figura 1D ilustra una etapa adicional en el uso de la realización de las Figuras de la 1A a la 1D en el que un resorte de tira en espiral se ha enrollado sobre el cartucho flexible para inyectar el medicamento.

40 Las Figuras de la 2A a la 2G comprenden una serie secuencial de ilustraciones de las etapas de uso de un aparato autoinyector que tiene un dispositivo inyector que usa cartuchos reemplazables.

La Figura 2A muestra el dispositivo después de su uso y listo para recargar.

La Figura 2B muestra el dispositivo abierto para retirar el cartucho gastado.

La Figura 2C muestra un cartucho de reemplazo en su lugar dentro del dispositivo.

La Figura 2D muestra el dispositivo cerrado y listo para su uso.

45 La Figura 2E muestra el dispositivo tal como aparecería con su extremo proximal acoplado contra el cuerpo del paciente y con un gatillo en su extremo distal presionado.

- La Figura 2F ilustra el dispositivo con la aguja extendida desde el dispositivo tal como aparecería durante la inserción en el cuerpo del paciente y la inyección del medicamento.
- La Figura 2G muestra el dispositivo con la aguja retirada y nuevamente en la misma condición que la Figura 2A.
- 5 La Figura 3 es una vista del extremo de una realización de un cartucho reemplazable para un aparato autoinyector.
- La Figura 4 es una vista en alzado desde el lado derecho del aparato de la Figura 3.
- La Figura 5 es una vista desde abajo del aparato de la Figura 3.
- La Figura 6 es una vista en planta desde arriba del aparato de la Figura 3.
- La Figura 7 es una vista en perspectiva despiezada del aparato de la Figura 3.
- 10 Las Figuras de la 8A a la 8B comprenden una serie secuencial de vistas en perspectiva que muestran el funcionamiento del aparato de la Figura 3.
- La Figura 8A muestra una vista en perspectiva del aparato de la Figura 3 listo para su uso.
- La Figura 8B muestra una vista en perspectiva del aparato de la Figura 3 en el que se muestra un bastidor de protección de la aguja en una posición plegada con la aguja extendida desde allí para la inserción en el paciente y la inyección de un medicamento.
- 15 Las Figuras de la 9A a la 9C comprenden una vista del extremo en perspectiva del bastidor de protección de la aguja y el buje de la aguja del aparato de la Figura 3 que ilustra la manera en que se libera un mecanismo de enclavamiento liberable en el buje de la aguja al cerrar la tapa del dispositivo.
- La Figura 9A muestra el mecanismo de enclavamiento en una posición de bloqueo antes del cierre de la tapa del dispositivo.
- 20 La Figura 9B ilustra con flechas verticales hacia abajo la aplicación de fuerza hacia abajo como ocurriría por dos pasadores (no mostrados) de la tapa al cerrar.
- La Figura 9C muestra la posición plegada del bastidor de protección de la aguja con los brazos del bastidor deslizándose a través del buje de la aguja.
- 25 La Figura 10 es una vista en perspectiva despiezada de una realización de un aparato autoinyector para su uso con cartuchos reemplazables.
- Las Figuras 11, 13, 15, 17, 19, 21 y 23 comprenden una serie secuencial de vistas en perspectiva del aparato de la Figura 10 que muestra una serie de etapas en el uso del aparato.
- 30 La Figura 11 es una vista en perspectiva del aparato de la Figura 10 en una primera posición antes de abrir el dispositivo y antes de cargar un cartucho en el dispositivo.
- La Figura 12 es una vista en planta del aparato de la Figura 11.
- La Figura 12A-A es una vista en sección en alzado del aparato de la Figura 12 tomada a lo largo de la línea A-A.
- La Figura 12B-B es una vista en sección en alzado del aparato de la Figura 12 tomada a lo largo de la línea B-B.
- 35 La Figura 13 es una vista en perspectiva del aparato de la Figura 10 en una segunda posición en la que la tapa se ha abierto y antes de colocar un cartucho en el dispositivo.
- La Figura 14 es una vista en planta del aparato de la Figura 13.
- La Figura 14A-A es una vista en sección en alzado del aparato de la Figura 14 tomada a lo largo de la línea A-A.
- La Figura 14B-B es una vista en sección en alzado del aparato de la Figura 14 tomada a lo largo de la línea B-B.
- 40 La Figura 15 es una vista en perspectiva del aparato de la Figura 10 en una tercera posición con un cartucho que se ha colocado dentro del dispositivo.
- La Figura 16 es una vista en planta del aparato de la Figura 15.
- La Figura 16A-A es una vista en sección en alzado del aparato de la Figura 16 tomada a lo largo de la línea A-A.
- La Figura 16B-B es una vista en sección en alzado del aparato de la Figura 16 tomada a lo largo de la línea B-B.

- La Figura 17 es una vista en perspectiva del aparato de la Figura 10 en una cuarta posición con el cartucho en su lugar y con la tapa cerrada.
- La Figura 18 es una vista en planta del aparato de la Figura 17.
- La Figura 18A-A es una vista en sección en alzado del aparato de la Figura 18 tomada a lo largo de la línea A-A.
- 5 La Figura 18B-B es una vista en sección en alzado del aparato de la Figura 18 tomada a lo largo de la línea B-B.
- La Figura 19 es una vista en perspectiva del aparato de la Figura 10 en una quinta posición en la que la aguja sobresale del dispositivo como lo haría después de la inserción en el cuerpo de un paciente, pero antes de la inyección del medicamento en el paciente.
- La Figura 20 es una vista en planta del aparato de la Figura 19.
- 10 La Figura 20A-A es una vista en sección en alzado del aparato de la Figura 20 tomada a lo largo de la línea A-A.
- La Figura 20B-B es una vista en sección en alzado del aparato de la Figura 20 tomada a lo largo de la línea B-B.
- La Figura 21 es una vista en perspectiva del aparato de la Figura 10 en una sexta posición después de que el medicamento ha sido inyectado en el paciente. Se observa que la Figura 21 parece la misma que la Figura 19, pero las posiciones de los componentes internos han cambiado.
- 15 La Figura 22 es una vista en planta del dispositivo para fumar de la Figura 21.
- La Figura 22A-A es una vista en sección en alzado del aparato de la Figura 22 tomada a lo largo de la línea A-A.
- La Figura 22B-B es una vista en sección en alzado del aparato de la Figura 22 tomada a lo largo de la línea B-B.
- La Figura 23 es una vista en perspectiva de la realización de la Figura 10 en una séptima posición en la que la aguja se ha retirado de nuevo al dispositivo.
- 20 La Figura 24 es una vista en planta del dispositivo para fumar de la Figura 23.
- La Figura 24A-A es una vista en sección en alzado del aparato de la Figura 24 tomada a lo largo de la línea A-A.
- La Figura 24B-B es una vista en sección en alzado del aparato de la Figura 24 tomada a lo largo de la línea B-B.
- La Figura 25 es una vista en perspectiva despiezada de una realización de un aparato autoinyector diseñado para uso único.
- 25 Las Figuras de la 26A a la 26H ilustran algunas variaciones en el tamaño y la forma del recipiente flexible para fármacos. La Figura 26A muestra un recipiente de volumen relativamente bajo. La Figura 26B muestra un recipiente de volumen relativamente alto. La Figura 26C muestra recipientes dobles en paralelo que permiten mezclar dos fármacos durante la inyección. La Figura 26D muestra recipientes dobles en serie que permiten mezclar dos componentes del fármaco durante la inyección. Las Figuras de la 26E a la 26H muestran algunas variaciones de un recipiente perfilado que afecta la velocidad de suministro del medicamento.
- 30 La Figura 27 es una vista en perspectiva esquemática de una realización de un aparato de inyección que tiene un rodillo fijo longitudinalmente.
- La Figura 28 es una vista en perspectiva esquemática de otra realización de un aparato de inyección que tiene un rodillo fijo longitudinalmente.
- 35 La Figura 29 es una vista en perspectiva esquemática de otra realización de un aparato de inyección que tiene un rodillo fijo longitudinalmente.
- La Figura 30 es una vista en perspectiva esquemática de otra realización de un aparato de inyección que tiene un rodillo fijo longitudinalmente.
- 40 Las Figuras 31A y 31B muestran esquemáticamente dos posiciones de un aparato de bomba alternativo que incluye una bomba de balón inflable.
- Las Figuras 32A y 32B muestran esquemáticamente dos posiciones de un aparato de bomba alternativo que incluye un par de imanes en lados opuestos del recipiente flexible.
- Las Figuras 33A y 33B muestran esquemáticamente dos posiciones de un aparato de bomba alternativo que incluye un electroimán y una masa atraída magnéticamente.

Las Figuras 34A y 34B muestran esquemáticamente dos posiciones de un aparato de bomba alternativo que incluye una fuente de presión de fluido comunicada con el interior del recipiente flexible.

La Figura 35 es una vista en planta de un cartucho contenido en un envase secundario.

La Figura 36 es una vista lateral del envase de la Figura 35.

5 La Figura 37 es una vista en sección tomada a lo largo de la línea 37-37 de la Figura 35.

La Figura 38 es una vista en planta de un cartucho en otra realización de envase secundario.

La Figura 39 muestra el envase de la Figura 38 con una cubierta despegada.

La Figura 40 es una vista lateral del envase de la Figura 39.

La Figura 41 es una vista en planta de un dispositivo inyector de uso único contenido en un envase secundario.

10 La Figura 42 es una vista en planta de un dispositivo de uso único que tiene una ventana transparente cubierta por una tira de tracción.

La Figura 43 muestra el dispositivo de la Figura 42 después de que la tira de tracción ha sido desplazada para exponer el cartucho a través de la ventana transparente.

### **Mejor modo de llevar a cabo la invención**

#### **15 La realización de las Figuras 1A-1D**

Las Figuras de la 1A a la 1D ilustran esquemáticamente una realización de un aparato autoinyector.

La Figura 1A ilustra esquemáticamente una etapa en el ensamble de un aparato autoinyector 10, cuyo ensamble más completo se muestra en la Figura 1B. En la Figura 1A, se coloca un subensamble de aguja 12 sobre una porción plana de un sustrato flexible 14.

20 El sustrato flexible 14 comienza como una lámina plana flexible de material que puede ser, por ejemplo, un material polimérico y puede incluir una capa de metal laminado como se describe adicionalmente a continuación. Se ha formado un volumen de contención de fármaco 16, que también puede denominarse recipiente flexible 16, en forma de ampolla en la lámina flexible plana. También se forman en la lámina un pasaje con estrechamiento 18, una porción del colector 20 y una válvula de purga 22.

25 En la Figura 1B, el sustrato 14 se ha plegado sobre una línea de plegado 24 y las porciones planas del sustrato flexible se han sellado juntas donde se acoplan. Además, el pasaje con estrechamiento 18, que también puede denominarse cuello 18, se ha sellado para aislar la aguja 26 y cerrar el volumen de contención del fármaco 16 en su extremo proximal.

30 Se observa que en esta descripción, el término "proximal" se usa para referirse al extremo del aparato que está más cerca o acoplado con el paciente cuando el aparato está en uso para inyectar el medicamento en el cuerpo del paciente. Por lo tanto, el extremo afilado 28 de la aguja 26 se denomina extremo proximal de la aguja 26. De manera similar, el extremo proximal del aparato 10 se indica en 30. Por consiguiente, el extremo distal del aparato 10 se indica en 32.

35 Después de que el sustrato 14 se ha plegado y las porciones planas y el cuello 18 se han sellado, el volumen de contención del fármaco 16 se carga con un fármaco o medicamento que se coloca a través del extremo superior 34 del volumen de contención del fármaco 16 todavía abierto, luego el extremo superior está cerrado o sellado como se indica en 36 en la Figura 1B.

40 Luego, el volumen del volumen de contención del fármaco 16 se comprime ligeramente para expulsar el aire residual a través de la función de purgado 22, después de lo cual se sella un cuello 38 de la función de purgado 22 para sellar completamente el volumen de contención del fármaco 16.

Luego, el lado posterior del sustrato 14 adyacente al volumen de contención del fármaco 16 se une a una tira de resorte en espiral desenrollada 40, a veces también denominada resorte Tensor 40.

45 Las Figuras 1C y 1D ilustran esquemáticamente dos etapas en el uso del aparato 10. En la Figura 1C, el accionamiento del aparato 10 ha comenzado, y el volumen de contención del fármaco 16 y el subensamble de la aguja 12, incluida la aguja 26, se han movido axialmente hacia adelante en una dirección proximal obligando a la aguja 26 a sobresalir a través del frente 42 del material de sustrato 14 con exceso de agrupación de material como se indica en 44 cerca de la raíz de la aguja 26. Se entenderá que esta etapa en la actuación, y el movimiento proximal del volumen de contención del fármaco y el subensamble de aguja 12 se logra por medio de un mecanismo de actuación que no se muestra en las Figuras de la 1A a la 1D.

- 5 En la Figura 1D, la tira de resorte en espiral 40 se ha liberado y se ha enrollado hacia adelante de manera proximal en su estado de enrollado natural. A medida que el lazo de la tira de resorte en espiral 40 rueda hacia adelante, comprime el volumen flexible de contención del fármaco 16 y extrae el fármaco contenido en el mismo a través de la etapa 18 y a través de la aguja 26 hacia el paciente. El lazo puede describirse como una porción de rodillo integral 41 de la tira de resorte en espiral 40.
- Algunas características se proporcionan por el ensamble integrado del aparato 10 mostrado en las Figuras de la 1A a la 1D.
- El aparato 10 proporciona contención de drogas en el recipiente flexible definido por el volumen de contención de drogas 16 y el sustrato flexible circundante 14.
- 10 Las propiedades del material seleccionado para el sustrato 14 que forma la barrera flexible alrededor del volumen de contención del fármaco 16 pueden seleccionarse según sea apropiado.
- El material de sustrato plegado alrededor del subensamble de aguja 12 como se ve en la Figura 1D proporciona esterilidad de la aguja hasta el punto de uso del aparato 10.
- El sello frangible provisto en el cuello 18 proporciona una aguja seca en el almacenamiento.
- 15 La característica de purga 22 proporciona un medio de eliminación de aire durante el llenado.
- Se proporciona el potencial para tener dos de los compartimientos de fármaco 16 formados en el sustrato 14 que proporciona una opción de polvo liofilizado, como se discute más adelante, por ejemplo, con respecto a la Figura 26D.
- 20 El aparato 10 permite volúmenes de llenado flexibles mediante la selección del tamaño del volumen de contención del fármaco 16 formado en el sustrato 14.
- El uso de un rodillo para extraer el fármaco desde el volumen flexible 16 permite la entrega completa del contenido desde el volumen 16 a través de la aguja 26.
- El aparato 10 tiene un tamaño compacto y un costo relativamente bajo.
- 25 El aparato 10 mejora la comodidad en la inyección de drogas al simplificar el procedimiento de inyección de drogas insertando la aguja en el sitio de suministro, suministrando la droga y posteriormente envainando la aguja con una mínima entrada del usuario.
- Como se ve mejor en la Figura 1A, el subensamble de la aguja 12 incluye un buje de la aguja 46 que, como se muestra en la Figura 1B, está estructuralmente conectado al recipiente flexible 16 a través de las capas plegadas del sustrato 14, y está conectado de forma fluida al interior del recipiente 16 a través de la etapa 18 y la porción del colector 20 que se comunican con una abertura (no mostrada) en el buje de la aguja 46 que a su vez se comunica con la aguja 26.
- 30 La aguja 26 está unida al buje 46 de la aguja y se extiende proximalmente desde el buje 46 de la aguja. Un bastidor de protección de la aguja 48 está conectado al buje de la aguja 46. El bastidor 48 incluye los brazos primero y segundo del bastidor espaciados transversalmente 50 y 52 que están soportados desde el buje de la aguja 46 en lados opuestos de la aguja 26 y se extienden proximalmente más allá del extremo proximal 28 de la aguja 26. Los soportes que se extienden lateralmente hacia adentro 54 y 56 se definen en los extremos proximales de los brazos 50 y 52, respectivamente, para ayudar a soportar el sustrato plegado 14 como se ve en la Figura 1B. Los brazos 50 y 52 mantienen el frente 42 del material de sustrato 14 alejado del extremo proximal 28 de la aguja 26.
- 35 Cuando el recipiente 16, el buje de la aguja 46 y la aguja 26 se mueven proximalmente hacia adelante desde la posición de la Figura 1B a la posición de la Figura 1C con respecto al frente 42 del sustrato laminado 14, los brazos del bastidor 50 y 52 se pliegan en un acordeón como tal como se muestra en la Figura 1C para permitir el movimiento relativo entre la aguja 26 y el frente 42 del laminado 14. El núcleo de la aguja 46 y la aguja 26 pueden describirse como desplazables con respecto al bastidor 48 en una dirección proximal para insertar la aguja 26 en un paciente.
- 40 Esas porciones del material laminado 14 plegado sobre la aguja 26 entre los brazos 50 y 52 como se ve en la Figura 1B pueden denominarse como una bolsa flexible para la aguja 58 conectada al bastidor 48 y que cubre la aguja 26 para mantener la aguja 26 en una condición estéril antes de su uso. Como se ilustra, la bolsa 58 es plegable de modo que la aguja 26 puede sobresalir a través de la bolsa 58 tras el desplazamiento proximal del buje de la aguja 46 y la aguja 26 con respecto al bastidor 48.
- 45 Las dos láminas del sustrato 14 que forman la bolsa para la aguja 58 pueden describirse como una lámina de material flexible 14 doblada en el doblez 24 en dos porciones de láminas unidas a lo largo de al menos dos lados como se indica en 60 y 62, los dos lados 60 y 62 se extienden generalmente de forma paralela a la aguja 26 que puede describirse como transversal al pliegue 24.
- 50

El recipiente flexible 16 puede describirse que está compuesto por las capas primera y segunda del material de sustrato flexible 14 unidas entre sí para definir un espacio de recipiente 16 entre ellas, las capas primera y segunda del sustrato 14 definen además las etapas 18 y 20 que comunican el espacio del recipiente 16 con el buje de la aguja 46.

5 Como se señaló anteriormente, la porción de estrechamiento 18 del pasaje se cierra temporalmente para proporcionar un sello frangible que cierra temporalmente el pasaje 18 para aislar la aguja 26 del medicamento en el volumen 16. Ese sello frangible se forma uniendo porciones de las capas primera y segunda del sustrato 14 de modo que se sellan ligeramente juntas a través de la etapa 18, bloqueando así la etapa 18 hasta que la presión dentro del recipiente 16 sea suficiente para romper el sello a través de la porción de estrechamiento 18 haciendo  
10 que las dos capas se despeguen una de la otra.

El recipiente flexible 16 también puede describirse como que comprende las capas primera y segunda del sustrato flexible 14, que pueden describirse como una película flexible 14, unidas entre sí al menos alrededor de un perímetro de contención de modo que el volumen interior del recipiente 16 sea un espacio de contención definido entre porciones no unidas de las capas primera y segunda del sustrato 14. Como es evidente en las Figuras 1B y 1C, el  
15 recipiente o espacio de contención 16 es un espacio alargado que tiene una longitud 64 que se extiende generalmente paralela a un eje proximal/distal 66 del recipiente 16, y que tiene un ancho 68 transversal y menor que la longitud 64, de modo que el espacio de contención 16 tiene dos lados longitudinales 63 y 65 paralelos a la longitud 64, un lado distal 70 y un lado proximal 72. Las capas primera y segunda del material de sustrato 14 se unen juntas en al menos los dos lados longitudinales 63 y 65 y el lado distal 70, y las dos capas de sustrato 14 se  
20 unen adicionalmente para definir las etapas 18 y 20 que comunican la proximal lado 72 del espacio de contención 16 con el buje de la aguja 46.

La tira de resorte en espiral 40 puede describirse como un resorte de accionamiento 40 que tiene su porción de rodillo integral 41 que rueda sobre el recipiente flexible 16 después de que la aguja 26 se extiende a la posición mostrada en las Figuras 1C y 1D.

## 25 **La realización del aparato de uso múltiple de las Figuras 2-24**

Las Figuras de la 2A a la 2G comprenden una serie secuencial de ilustraciones que muestran la forma de uso de un aparato autoinyector de uso múltiple que generalmente se designa con el número 100. El aparato 100 incluye una carcasa 102 que tiene una tapa 104 que se puede abrir como se indica en las Figuras 2B y 2C para permitir la extracción y el reemplazo de un ensamble del cartucho 106.

## 30 **El ensamble del cartucho**

Los detalles de construcción del ensamble del cartucho 106 se ven en las Figuras de la 3 a la 9. La Figura 3 es una vista del extremo proximal del ensamble del cartucho 106. La Figura 4 es una vista en alzado desde el lado derecho del ensamble del cartucho 106. La Figura 5 es una vista desde abajo del ensamble del cartucho 106. La Figura 6 es una vista en planta desde arriba del ensamble del cartucho 106. La Figura 7 es una vista despiezada en perspectiva que muestra los componentes del ensamble del cartucho 106. Las Figuras 8A y 8B muestran el ensamble del  
35 cartucho en dos posiciones operativas diferentes.

El ensamble del cartucho 106 incluye un recipiente flexible 108 que, como se ilustra esquemáticamente en la Figura 7, incluye un medicamento líquido 110. Como se ve mejor en la Figura 7, el recipiente flexible 108 comprende las capas primera y segunda 112 y 114 de película flexible unidas entre sí. Como se muestra en la Figura 6, las capas 112 y 114 de película se unen alrededor de al menos una parte de un perímetro de contención definido por dos  
40 lados longitudinales 116 y 118, un lado distal 120 y un lado proximal 122. El interior del recipiente flexible 108 puede describirse como un espacio de contención que se define entre porciones no unidas de las capas primera y segunda 112 y 114. Ese espacio de contención es un espacio alargado que tiene una longitud 124 que se extiende generalmente paralela a un eje proximal/distal 128 del recipiente 108, y que tiene un ancho 130 transversal y menor que la longitud 124, de modo que el espacio de contención dentro del recipiente 108 tiene el dos lados longitudinales 116 y 118 mencionados más el lado distal 120 y el lado proximal 122.  
45

Las capas primera y segunda 112 y 114 están unidas entre sí a lo largo de los dos lados longitudinales 116 y 118 en las áreas como se indica en 132 y 134, y a lo largo del lado distal 122 en el área como se indica en 136.

La capa superior de la película 112 tiene una porción del colector 138 formada en ella como se ve mejor en la Figura 7. La porción del colector 138 está conformada para ajustarse estrechamente sobre una porción distal de una porción del buje central 146 de un buje de la aguja 140. El buje de la aguja 140 incluye la porción del buje central 146 y las abrazaderas superior e inferior del buje 148 y 150. Las porciones de las abrazaderas superior e inferior del buje 148 y 150 tienen ranuras como 176 para recibir nervaduras de posicionamiento como 178 del buje central 146 en las mismas. Las porciones de las abrazaderas superior e inferior del buje 148 y 150 se mantienen juntas mediante brazos flexibles como 180 que tienen protuberancias que se extienden lateralmente hacia adentro como 182 que encajan a presión debajo de bordes como 184 en la parte de la abrazadera inferior 150.  
50  
55

5 Como se indica generalmente por la línea de puntos 142 en la Figura 6, un pasaje 142 comunica el interior del recipiente 108 con la porción del colector 138 y, por lo tanto, con el buje de la aguja 140. Después de que el espacio del recipiente dentro del recipiente flexible 108 se ha cargado con el medicamento 110, la etapa 142 se sella temporalmente mediante un sello frangible 143 que se forma presionando las capas primera y segunda 112 y 114 de película flexible juntas y sellando ligeramente las dos juntas a través de la etapa 142 para sellar temporalmente el medicamento dentro del recipiente flexible 108. Como se describe adicionalmente a continuación, durante el uso del aparato 106 un rodillo rodará a través del recipiente flexible 108 desde su extremo distal 120 hacia su extremo proximal 122 y la presión dentro del recipiente flexible 108 romperá el sello 143 haciendo que las capas 112 y 114 para despegarse dentro del área del pasaje 142 permitiendo así que el medicamento líquido fluya desde el recipiente 108 a través del pasaje 142 y a través de la porción del buje central 146 del buje de la aguja 140 a una aguja 144.

15 El buje 140 y la aguja 144 son parte de un subensamble de agujas 152 que incluye además un bastidor de protección de la aguja 154 conectado al buje de la aguja 140 e incluye un extremo proximal del bastidor 156 que se extiende proximalmente más allá de un extremo proximal 158 de la aguja 144. Como es evidente al ver las Figuras 8A y 8B, el buje de la aguja 140 y la aguja 144 son desplazables con respecto al bastidor 154 en una dirección proximal para insertar la aguja 144 en un paciente.

El bastidor de protección de la aguja 154 incluye los brazos primero y segundo del bastidor espaciados transversalmente 158 y 160 soportados desde el buje de la aguja 140 en lados opuestos de la aguja 144 y extendiéndose proximalmente más allá del extremo proximal 158 de la aguja 144.

20 El bastidor 154 incluye además una barra frontal 162 compuesta de las mitades de las mordazas frontales superior e inferior 164 y 166, que se extiende entre los extremos proximales de los brazos del bastidor 158 y 160 para proteger el extremo proximal 158 de la aguja 144 cuando la aguja 144 está en una posición inicial correspondiente a las Figuras de la 4 a la 6 y la Figura 8A. Las porciones de las abrazaderas frontales superior e inferior 164 y 166 se mantienen juntas mediante brazos flexibles tales como 185 en la porción de la abrazadera superior que tiene una protuberancia 188 que se extiende lateralmente hacia adentro. Como se ve mejor en la Figura 3, las porciones de la abrazadera de la barra frontal tienen huecos definidos en la misma que forman una abertura 168 a través de la barra frontal 162 a través de la cual pasa la aguja 144 cuando la aguja se mueve proximalmente con respecto al bastidor 154 para insertar la aguja en un paciente. Tal movimiento proximal se ilustra en la posición de la Figura 8B en la que la aguja 144 ha pasado a través de la abertura 168.

30 La abrazadera superior del buje 148 del buje de la aguja 140 incluye una primera y una segunda abertura cilíndrica 169 y 171 definidas a través de la misma dentro de las cuales se reciben de forma deslizable los brazos cilíndricos 158 y 160, respectivamente.

35 Como se ve mejor al comparar las Figuras 8A y 8B, los brazos del bastidor 158 y 160 se deslizan a través de las aberturas 169 y 171 del buje de la aguja 140 cuando el buje de la aguja 140 y la aguja 144 se desplazan proximalmente con respecto al bastidor 154 para insertar la aguja 144 en un paciente.

40 El subensamble de la aguja 152 incluye preferiblemente una bolsa flexible para la aguja 170 conectada o soportada desde el bastidor 154 y que cubre la aguja 144 para mantener la aguja 144 en una condición estéril antes de su uso. La bolsa para la aguja 170 es plegable de modo que la aguja 144 puede sobresalir a través de la bolsa 170 tras el desplazamiento proximal del buje de la aguja 140 y la aguja 144 con respecto al bastidor 154 como se ilustra en la Figura 8B. La bolsa flexible para la aguja 170 se forma preferiblemente a partir de dos láminas de película flexible de una manera similar a la descrita para la formación del recipiente flexible 108 a partir de las dos láminas 112 y 114. La bolsa para la aguja 170 tiene una abertura 172 en una porción de extremo distal que es similar en tamaño y forma a la abertura o porción del colector 138 descrita anteriormente, cuya abertura 172 se ajusta estrechamente sobre una porción proximal 174 del buje central 146. La bolsa para la aguja 170 se puede formar a partir de una lámina de material flexible plegada en una línea de plegado 186 en dos porciones de lámina unidas entre sí a lo largo de al menos dos lados transversales al plegado.

50 Las láminas 112 y 114 se unen preferiblemente juntas mediante soldadura del material laminar. La soldadura puede realizarse mediante la aplicación de calor, mediante la aplicación de energía de radiofrecuencia, mediante la aplicación de energía ultrasónica, mediante soldadura por fricción o cualquier otra técnica de soldadura adecuada. Alternativamente, las láminas se pueden unir mediante unión con solvente o el uso de cualquier otro adhesivo adecuado. El buje central 146 está formado preferiblemente por plástico y está unido preferiblemente al recipiente flexible 108 y a la bolsa para la aguja 170 mediante soldadura del material flexible al buje central 146.

55 En cualquiera de las realizaciones divulgadas en la presente memoria en las que se unen dos láminas separadas, tales como las láminas 112 y 114, se puede proporcionar una estructura equivalente plegando una sola lámina. De manera similar, en cualquiera de las realizaciones divulgadas en la presente memoria en las que se pliega una sola lámina para formar dos capas superpuestas, se puede proporcionar una estructura equivalente mediante dos láminas separadas unidas entre sí.

Además, en lugar de usar una bolsa para la aguja 170 construida a partir de dos láminas o una lámina doblada de material flexible, se puede usar una funda o boquilla de goma o plástico cilíndrica formada y unida directamente al buje de la aguja 140.

5 Las Figuras de la 9A a la 9C ilustran el funcionamiento de un bloqueo liberable 188 operativamente asociado con los brazos de bastidor 158 y 160 y el buje de la aguja 140. El bloqueo liberable 188 puede bloquear el bastidor de protección de la aguja 154 en la posición bloqueada como se muestra en la Figura 9A en la que se evita que los brazos 158 y 160 del bastidor se deslicen distalmente con respecto al buje 140 de la aguja, y una posición desbloqueada como se ilustra en las Figuras 9B y 9C, en el que el bastidor de protección de la aguja 154 se puede deslizar distalmente con respecto al buje de la aguja 140. El bloqueo liberable 188 incluye brazos de bloqueo 10 elásticos 190 y 192 que en su posición imparcial como se muestra en la Figura 9A se reciben en las muescas como se indica en 194 en los extremos distales de los brazos 158 y 160. Cuando los brazos flexibles 190 y 192 se reciben en las muescas 194, evitan que los brazos 158 y 160 se deslicen distalmente a través del buje de la aguja 140.

Volviendo a la serie de Figuras de la 2A a la 2G, cuando la tapa 104 se devuelve a una posición cerrada como se muestra en la Figura 2D, un par de pasadores (no mostrados) en la parte inferior de la tapa 194 acoplan los brazos flexibles 190 y 192 y empujarlos hacia abajo como se indica con las flechas 196 y 198 en la Figura 9B para permitir que los brazos 158 y 160 se deslicen distalmente como se muestra en la Figura 9C.

Los materiales flexibles que forman las capas primera y segunda 112 y 114 de película que se usan para hacer el recipiente flexible 108 pueden seleccionarse en base a numerosas propiedades deseables para el recipiente flexible 108. Por ejemplo, el recipiente flexible 108 puede construirse a partir de un material transparente o translúcido de modo que el usuario pueda observar hasta qué punto el recipiente 108 está cargado de medicamento. Además, los materiales a partir de los cuales se fabrica el recipiente 108 pueden seleccionarse en función de sus propiedades como barreras de oxígeno y humedad para la protección y la vida útil del medicamento contenido en el recipiente 108. Un material preferido de este tipo que será opaco y proporcionará propiedades de barrera muy altas es un material metálico flexible que incluye una laminación de aluminio. También se podrían usar otras películas metálicas, capas o láminas. Por ejemplo, una capa metálica podría depositarse al vacío sobre un sustrato flexible subyacente.

En la siguiente Tabla I, junto con algunas propiedades aproximadas de estos materiales como barreras de oxígeno y humedad, se exponen numerosos ejemplos de posibles materiales flexibles a partir de los cuales se pueden seleccionar las capas primera y segunda 112 y 114 de película. En cada caso, el producto se describe como una laminación de tres materiales.

30 Tabla I

Producto	Grosor total µm	Barrera de oxígeno (volumen de 1 ml)		Barrera de humedad (1 ml. Volumen)	
		(g/m <sup>2</sup> /día)	ppm	(cc/m <sup>2</sup> /día)	ppm
PP/20µ EVOH/PP	160	1,86	1.897	0,2	204
PP/40µ EVOH/PP	160	1,93	1.969	0,1	102
PP/PET.SIOx/PP	112	0,5	510	0,5	510
PP/23µ PCTFE/PP	100	0,23	235	120	122.400
PP/51µ PCTFE/PP	100	0,11	112	55	56.100
PP/PET.SIOx/PP (Super)	112	0,001	1	0,001	1
Laca/Aluminio/PP	110	0	0	0	0

Las abreviaturas para los productos en la primera columna de la Tabla I se refieren a los siguientes materiales:

1. PP es polipropileno.
2. PCTFE es policlorotrifluoroetileno. El policlorotrifluoroetileno es un fluoropolímero que tiene las mejores propiedades de barrera al agua de todos los polímeros sugeridos. También se conoce con la marca registrada ALCAR®, que es un producto de Honeywell.
3. EVOH es etileno alcohol vinílico. El etileno alcohol vinílico es un polímero que tiene excelentes propiedades de barrera contra el oxígeno, pero es propenso a la transmisión de humedad y, por lo tanto, debe estar protegido por capas externas.
4. SIOx es óxido de silicio. Es una capa de vidrio muy delgada recubierta con una película de PET. El procedimiento de recubrimiento se puede lograr de muchas maneras diferentes.

El uso de una película transparente o translúcida de contención de fármacos puede ser adecuado para fármacos que tienen bajos requerimientos de estabilidad de humedad y baja pérdida de oxígeno. Tiene la ventaja de que es posible la inspección visual del fármaco en el momento de la fabricación y por parte del paciente antes de la inyección. La desventaja es la susceptibilidad potencial a la radiación ultravioleta. Muchos de los polímeros enumerados en la Tabla I pueden obtenerse en una forma suficientemente transparente para que se pueda visualizar el nivel del medicamento líquido en el recipiente, aunque pueden no ser completamente transparentes.

Para los medicamentos que tienen mayores requerimientos de oxígeno disuelto y baja pérdida de estabilidad de humedad, puede ser deseable una película de contención opaca que incluya una capa de aluminio dentro de la película, como papel de aluminio. Tal configuración tiene la ventaja de una menor susceptibilidad a la radiación ultravioleta. Tiene la desventaja de que la inspección visual del medicamento en el momento de la fabricación y por parte del paciente antes de la inyección puede no ser posible.

#### **Envase externo:**

Otra opción es utilizar una película transparente de contención de fármacos que esté sellada dentro del envase secundario de papel de metal. Esta opción es adecuada para medicamentos que tienen altos requisitos de estabilidad de oxígeno disuelto y baja pérdida de humedad. Tiene la ventaja de que es posible la inspección visual del medicamento en el momento de la fabricación y por parte del paciente antes de la inyección, y que es menos susceptible a los rayos ultravioleta. Esta solución también puede ser adecuada para medicamentos que tienen requisitos de estabilidad muy altos, es decir, si el envase secundario está sellado bajo nitrógeno o contiene un material absorbente de oxígeno. Tal realización se muestra, por ejemplo, en las Figuras de la 35 a la 37 en el que el cartucho 106 se muestra en su lugar dentro de un envase de lámina 700. El envase 700 está hecho de una capa inferior 702 y una capa superior 704 selladas juntas alrededor de su periferia. La capa superior 704 se eleva como se ve mejor en las Figuras 36 y 37 para crear un espacio interior 710 para el almacenamiento del cartucho 106. Las muescas 706 y 708 están preformadas en el envase 700 para que pueda romperse en todo el ancho del envase de modo que el cartucho 106 pueda retirarse para su uso. El envase 700 está hecho preferiblemente de un material de lámina metálica que será impermeable a la humedad y al aire. Como se señaló, el interior 710 del envase puede sellarse bajo nitrógeno o contener un material absorbente de oxígeno. El recipiente flexible 108 estará hecho de material transparente para que cuando se fabrique y cuando se retire del envase 700 para su uso, se pueda inspeccionar visualmente para asegurarse de que esté cargado de medicamento y que el medicamento esté transparente y no contenga Partículas.

Otra forma de envase externo se muestra en las Figuras de la 38 a la 40. En este caso, el cartucho 106 está contenido en un envase opaco 720, que nuevamente está construido preferiblemente de un material de lámina metálica tal como el aluminio. El envase 720 está hecho de una capa inferior 722 y una capa superior 724 unidas alrededor de su periferia para definir un interior 726. Una ventana 728 está definida en la capa superior 724 y está inicialmente cubierta por una tira despegable 730 como se muestra en la Figura 38. Como se muestra en las Figuras 39 y 40, la tira 730 se retira para que el cartucho 106 sea visible y pueda retirarse del envase. Alternativamente, toda la capa superior puede diseñarse para despegarse de la capa inferior.

Las dos realizaciones de envase 700 y 720 que se acaban de describir están destinadas al envase de cartuchos para su uso en dispositivos inyectoros de uso múltiple como se describe más adelante. A continuación se describen otras disposiciones de envase externo para dispositivos inyectoros de uso único con respecto a las Figuras de la 41 a la 43.

#### **Formas del recipiente:**

La forma y las dimensiones del recipiente flexible 108 pueden seleccionarse en base a diversas consideraciones. Varias alternativas se muestran en las Figuras 26A-26H, y se entenderá que debido a la flexibilidad de diseño proporcionada por el uso de moldear la película flexible para construir el recipiente flexible 108, cualquier forma deseada se puede formar y utilizar fácilmente con el aparato 100.

Por ejemplo, las Figuras 26A y 26B muestran cómo el volumen del medicamento líquido contenido en el recipiente flexible 108 puede cambiarse fácilmente simplemente conformando el recipiente 108 para que tenga un volumen menor. El recipiente 108 en la realización de la Figura 26B tiene un volumen aproximadamente diez veces mayor que el recipiente 108 en la realización de la Figura 26A.

La realización de la Figura 26C incluye dos recipientes flexibles 108' y 108" en una relación paralela, los cuales se comunican con el buje de la aguja 140 a través de sellos frangibles tales como el sello frangible 143 descrito anteriormente, permitiendo así la mezcla de dos fármacos líquidos durante el procedimiento de inyección.

La realización de la Figura 26D incluye dos recipientes flexibles 108' y 108" en serie. El primer recipiente 108' está separado del segundo recipiente 108" por un primer sello frangible 143'. El segundo recipiente 108" está separado del buje de la aguja 140 por un segundo sello frangible 143". El primer recipiente 108' se carga con un componente de fármaco líquido y el segundo recipiente 108" se carga con un componente de fármaco seco. A medida que el rodillo 210 rueda hacia adelante, primero presuriza el primer recipiente 108' para romper el primer sello frangible 143' de modo que el componente líquido fluya hacia el segundo recipiente 108" y comience a mezclarse con el

componente del fármaco seco. A medida que el rodillo 210 continúa avanzando, el segundo sello frangible 143" se rompe y los componentes mezclados del líquido y fármaco seco son expulsados a través de la aguja.

Las realizaciones de las Figuras de la 26E a la 26H muestran recipientes perfilados 108 que afectan el caudal de suministro de fármaco desde el recipiente 108 a medida que el mecanismo hace rodar un rodillo a través del recipiente para exprimir el medicamento fuera del recipiente.

En las realizaciones de las Figuras de la 26E a la 26H, el rodillo 210 está posicionado para acoplar el recipiente flexible 108 y expulsar el medicamento del recipiente tras un movimiento relativo entre el rodillo 210 y el recipiente 108 en una dirección de desplazamiento 211 mostrada en la Figura 26E. La dirección de desplazamiento 211 es una dirección longitudinal paralela al eje 128 del cartucho 106. El rodillo 210 tiene un eje de rotación 213 transversal a esa dirección de desplazamiento 211.

En la realización mostrada en la Figura 26E, el recipiente flexible 108 tiene un ancho 130 transversal a la dirección de desplazamiento 211, el ancho 130 varía a lo largo de la dirección de desplazamiento. El rodillo 210 acopla primero el recipiente en una primera posición mostrada en líneas continuas y el rodillo 210 se mueve en la dirección de desplazamiento hacia una segunda posición mostrada en líneas discontinuas. En las realizaciones de las Figuras 26E y 26G, el ancho 130 del recipiente 108 en la segunda posición de acoplamiento del rodillo 210 mostrado en líneas discontinuas es menor que el ancho del recipiente en la primera posición de acoplamiento, de modo que la velocidad de inyección del medicamento disminuye durante el movimiento relativo del rodillo 210 entre las posiciones primera y segunda de acoplamiento. Esto supone que el rodillo 210 se mueve a una velocidad constante en la dirección 211. En las realizaciones de las Figuras 26E y 26G, el ancho 130 del recipiente disminuye de forma continua desde la primera posición de acoplamiento hasta la segunda posición.

A la inversa, en la realización de la Figura 26F, el ancho del recipiente 108 en la segunda posición de acoplamiento del rodillo 210 mostrado en líneas discontinuas es mayor que el ancho del recipiente en la primera posición de acoplamiento del rodillo mostrado en líneas continuas, de modo que una velocidad de inyección de medicamento aumenta durante el movimiento relativo del rodillo 210 entre las posiciones primera y segunda de acoplamiento.

Finalmente, como se muestra en la Figura 26H, el ancho 130 del recipiente 108 puede variar en múltiples aspectos. En la realización de la Figura 26H, el ancho 130 primero disminuye, luego aumenta, lo que proporciona una velocidad de inyección alterna que primero disminuye y luego aumenta.

Se apreciará que el perfil del recipiente flexible puede diseñarse para proporcionar cualquier perfil de velocidad de inyección cambiante deseado.

### **El dispositivo dispensador de uso múltiple**

Los detalles de construcción de aquellas porciones del aparato 100 que no sean el ensamblaje del cartucho 106 se muestran mejor en las Figuras de la 10 a la 24. Se entenderá que el aparato de uso múltiple de las Figuras de la 10 a la 24 y el aparato de uso único de la Figura 25 se muestran en forma esquemática para ilustrar y describir los principales componentes internos de trabajo del dispositivo. Más detalles del aparato 100 se explican a continuación con respecto a las características externas del aparato 100 que se muestran mejor en la serie de Figuras de la 2A a la 2G.

Los componentes básicos del aparato 100 se entienden más fácilmente al ver la vista despiezada de la Figura 10. La carcasa 102, que puede denominarse cuerpo de la carcasa principal, tiene un interior de la carcasa 202 y una abertura 204. La tapa 104 está unida de manera giratoria al cuerpo de carcasa principal 102 y se puede mover entre una posición cerrada como se muestra en la Figura 11 que cierra la abertura 204 y una posición abierta como se muestra en la Figura 13 en la que el interior de la carcasa 202 es accesible a través de la abertura 204 .

El aparato 100 incluye un carro del recipiente 206 que está dispuesto en vaivén en el cuerpo de la carcasa 102. Como se ilustra y se describen adicionalmente con respecto a las Figuras 15 y 16 a continuación, el ensamblaje del cartucho 106 que incluye el recipiente flexible 108 se recibirá en el carro 206 de modo que el carro 206, el recipiente 108 y la aguja 144 se puedan mover juntos dentro de la carcasa 102 entre una primera posición del carro ilustrada en las Figuras 18, 18A-A y 18B-B y una segunda posición del carro ilustrada en las Figuras 20, 20A-A y 20B-B, correspondientes a las posiciones primera y segunda de la aguja 144, respectivamente.

Un bastidor de retorno de la aguja 208 coopera con el carro del recipiente 206 y también está dispuesto en vaivén en la carcasa 102 para ayudar a retirar la aguja de su posición extendida como en la Figura 21 a una posición de seguridad retraída como se ilustra en las Figuras 23, 24, 24A-A y 24B-B.

Un rodillo 210 incluye ejes tales como 212 que se extienden desde cada extremo del mismo y estos se extienden a través de los carriles del rodillos o ranuras 214 y 216 definidos en el carro del recipiente 206 para guiar el rodillo 210 a medida que rueda en una dirección proximal con relación al carro del recipiente 206 para expulsar el medicamento del recipiente 108 como se describirá adicionalmente a continuación.

Una leva del rodillo 218 tiene una abertura 220 a través de la cual se extiende el eje 212. La leva 218 está montada en el exterior de la ranura 214. La leva 218 incluye un pasador de montaje 219 que se extiende a través de un orificio 222 en un carrete 224 unido a un resorte de accionamiento principal 226. El resorte de accionamiento principal 226 es una tira de resorte en espiral que tiene un primer extremo 228 fijado al cuerpo de la carcasa principal 102, y una segunda porción de extremo 230 que se enrolla alrededor del carrete 224 cuando el resorte de accionamiento principal 226 se contrae a su posición relajada. El resorte de tira en espiral 226 puede proporcionar una fuerza de resorte sustancialmente constante y, por lo tanto, puede denominarse resorte de fuerza constante. Cuando el resorte de accionamiento principal 226 se desenrolla o extiende como se muestra en la Figura 10, almacena energía potencial que se utiliza para conducir el carro del recipiente 206 de manera proximal para insertar la aguja 144 en el cuerpo de un paciente y posteriormente conducir el rodillo 210 de manera proximal a través del carro del recipiente 206 para rodar sobre el recipiente flexible 108 para expulsar el medicamento del mismo. El resorte de accionamiento principal 226 puede describirse como operativamente asociado con el carro del recipiente 206, y por lo tanto con la aguja 144 unida al recipiente 108 transportada en el carro del recipiente 206, para extender la aguja 144 desde una primera posición de la aguja como se muestra por ejemplo en la Figura 18A-A en la que la aguja 144 se recibe completamente en la carcasa 102, a una segunda posición de la aguja como se muestra por ejemplo en la Figura 20A-A en la que la aguja 144 sobresale de la carcasa 102.

El resorte de accionamiento principal 226 también se puede describir como operativamente asociado con el rodillo 210 para hacer rodar el rodillo 210 sobre el recipiente flexible 108 después de que la aguja 144 se extienda a su segunda posición de la aguja. Como se explica adicionalmente a continuación con respecto a las Figuras de la 31 a la 34, el rodillo 210 puede describirse más generalmente como una bomba 210, y otras estructuras de bomba alternativas pueden usarse en otras realizaciones.

La leva del rodillo 218 puede describirse adicionalmente como un mecanismo de enclavamiento de rodillo entre el rodillo 210 y el carro del recipiente 206 para evitar que el rodillo 210 ruede sobre el recipiente flexible 108 hasta que el resorte de accionamiento principal 226 mueva la aguja 144 a su segunda posición de la aguja.

Como se describirá más adelante con respecto a la Figura 14A-A, cuando la tapa 104 se abre, la leva del rodillo 218 es forzada hacia abajo contra el extremo distal del carro del recipiente 206 por una rampa 232 en el cuerpo exterior 102. Así, la leva del rodillo 218 evitará que el rodillo 210 ruede proximalmente con respecto al carro del recipiente 206 hasta que el carro del recipiente 206 se haya movido proximalmente a su segunda posición de carro del recipiente como se muestra, por ejemplo, en la Figura 20A-A.

Un resorte de retracción 234 tiene un primer extremo 236 conectado a un poste 238 en el bastidor de retorno de la aguja 208 y un segundo extremo 240 conectado a un poste 242 fijado al piso inferior del cuerpo de carcasa principal 102. Como se explica más adelante, el resorte de retracción 234, en el momento apropiado, desplazará a el bastidor de retorno de la aguja 208 y el carro del recipiente 206 y el recipiente 108 y la aguja 144 hacia atrás en una dirección distal para retirar la aguja 144 después de que el medicamento haya sido expulsado del recipiente flexible 108.

El aparato 100 incluye además una unión de armado 244 que conecta la tapa 104 al resorte de accionamiento principal 226 y el resorte de retracción 234 de modo que la abertura de la tapa 104 extiende el resorte de accionamiento principal 226 y el resorte de retracción 234. La unión de armado 244 incluye una serie de componentes que incluyen engranajes 246 y 248 formados integralmente en el extremo distal de la tapa 104, una cremallera de accionamiento principal 250, un engranaje de accionamiento 252 y una cremallera del resorte 254. El engranaje de accionamiento 252 incluye un engranaje más pequeño 253 unido integralmente y un engranaje más grande 255. El engranaje de accionamiento 252 está montado en un eje 257 que se extiende lateralmente desde el carro del recipiente 206. Así, el engranaje de accionamiento 252 se mueve lateralmente con el carro del recipiente 206 dentro de la carcasa principal 102. En la posición ilustrada en la Figura 10, el engranaje pequeño 253 está acoplado con los dientes del engranaje de la cremallera de accionamiento principal 250, y el engranaje más grande 255 está acoplado con los dientes del engranaje del cremallera del resorte 254. Como se divulga adicionalmente a continuación, al accionar un gatillo 270, la cremallera del resorte 254 se desplaza lateralmente en relación con el engranaje de accionamiento 252 fuera del acoplamiento con los dientes de engranaje del engranaje más grande 255.

Volviendo ahora a las Figuras de la 11 a la 24 se ilustran varias posiciones operativas del aparato 100.

Cuando el aparato 100 está en la posición representada por las Figuras 11, 12, 12A-A y 12B-B, el aparato 100 está en un estado de no cebado después de una inyección previa. Para facilitar la ilustración, en las vistas 12A-A y 12B-B no se muestra ningún cartucho 106 dentro de la carcasa, aunque típicamente habría un cartucho gastado en su lugar después del uso del aparato 100.

En esta posición, el bastidor de retorno de la aguja 208 se ha movido distalmente hasta que se apoya en un extremo distal 209 de la carcasa 102. Ese movimiento se logra mediante el resorte de retorno de la aguja 234. El carro del recipiente 206 también está en su posición más distal a la que fue transportado mediante el acoplamiento de lengüetas laterales como 256 y 258 (véase la Figura 10) definidas en el bastidor de retorno de la aguja 208 con lengüetas verticales como 260 que se extienden hacia abajo desde el carro del recipiente 206. En la posición del carro del recipiente 206 mostrado en las Figura 12A-A, el resorte de accionamiento principal 234, que para facilitar la

ilustración, no se muestra en las Figuras 12A-A o 12B-B, está en una posición parcialmente extendida a la que se ha llevado por contracción del resorte de retorno 234. Como se muestra en la Figura 12B-B, el rodillo 210 está en una posición más proximal con respecto al carro del recipiente 206, posición en la que el rodillo 210 rodó durante el accionamiento previo del aparato 100.

5 Moviéndose ahora desde la posición de las Figuras 11 y 12 a la posición de las Figuras 13 y 14, cuando el usuario abre el aparato 100 levantando la tapa 104 del cuerpo 102, la cremallera de accionamiento principal 250 es impulsado hacia adelante o proximalmente, forzando así el bastidor de retorno de la aguja 208 hacia adelante debido al acoplamiento de una barra transversal 262 de la cremallera de accionamiento principal 250 con un pie que se extiende hacia abajo 264 del bastidor de retorno de la aguja 208. Esto extiende el resorte de retracción de la  
10 aguja 234. Un primer gatillo 266 que se muestra esquemáticamente en la Figura 14A-A acoplará el bastidor de retorno de la aguja 208 para evitar que el bastidor 208 se mueva hacia atrás o distalmente después de que el resorte de retracción 234 se haya estirado hasta su extensión completa como se muestra en la Figura 14A-A.

Además, en la posición de la Figura 14A-A, el rodillo 210 ha sido forzado a su posición más distal en la que la leva del rodillo 218 ha acoplado con la rampa 232 y se ha movido hacia abajo para mantener el rodillo 210 en su posición  
15 más distal con respecto al carro del recipiente 206. Cuando el rodillo 210 se fuerza distalmente, esto también sirve para extender el resorte de accionamiento principal 226. Estos movimientos se han llevado a cabo mediante la unión de armado 244 al abrir la tapa 104 de la siguiente manera. Cuando la tapa 104 gira hacia arriba alejándose del cuerpo de la carcasa principal 102, los engranajes 246 y 248 que están acoplados con los dientes de la cremallera de accionamiento principal 250 obligan a la cremallera de accionamiento principal 250 a moverse proximalmente  
20 dentro de la carcasa 102. A medida que la cremallera de accionamiento principal 250 se mueve en una dirección proximal, gira el engranaje de accionamiento 252 que está montado de forma giratoria en el eje 257 (véase la Figura 10) del carro del recipiente 206. A medida que el engranaje de accionamiento 252 gira, su miembro de engranaje más grande está acoplado con el cremallera del resorte 254 que acciona el cremallera del resorte 254 en la dirección opuesta a la cremallera de accionamiento principal 250. Por lo tanto, la cremallera del resorte 254 se mueve en una dirección distal y su extremo distal 268 se acopla con la porción en espiral 230 del resorte de accionamiento principal 226 y mueve la porción en espiral 230 distalmente desenrollando y estirando o extendiendo el resorte de accionamiento principal 226.

Un segundo gatillo 270 ilustrado esquemáticamente en la Figura 14B-B evita que el carro del recipiente 206 se mueva hacia adelante o proximalmente.

30 Con el aparato 100 en la posición abierta como se muestra en la Figura 13, se puede colocar un ensamble del cartucho 106 como se ilustra en la Figura 15.

Entonces, como se muestra en la Figura 17 y 18, la tapa 104 está cerrada y el aparato 100 está ahora cebado y listo para su uso. Como se muestra en las Figuras 18A-A y 18B-B, al cerrar la tapa 104, la cremallera de accionamiento principal 250 vuelve a su posición más distal dejando el bastidor de retorno de la aguja 208 en su posición de  
35 armado o de cebado. Como se señaló anteriormente, el bastidor de retorno de la aguja se mantiene en posición mediante el primer gatillo 266.

A continuación, un extremo proximal 272 del aparato 100 se mantiene contra el cuerpo del paciente y se dispara manualmente el segundo gatillo 270 para desplazar la cremallera del resorte 254 hacia los lados, separando así la cremallera del resorte 254 del engranaje de accionamiento 252. Esto libera el carro del recipiente 206 de modo que  
40 el carro del recipiente 206 es impulsado hacia adelante o proximalmente por el resorte de accionamiento principal 226. El carro del recipiente 206 lleva consigo el recipiente 108 y el buje de la aguja 140 y la aguja 144. La aguja 144 se conduce hacia adelante o proximalmente a la posición mostrada en las Figuras 19 y 20. Durante ese movimiento, el bastidor de protección de la aguja 154 del ensamble del cartucho 106 ha permanecido fijo con respecto a la carcasa 102 mientras que el buje de la aguja 140 se desliza proximalmente sobre los brazos 158 y 160 a una  
45 posición como la mostrada en la Figura 8B.

Así, a medida que el aparato 100 se mueve desde su posición como se ilustra en las Figuras 17 y 18 a su posición como se ilustra en las Figuras 19 y 20, el buje de la aguja 140 y el bastidor de protección de la aguja 154 se mueven relativamente entre sus posiciones como se muestra en la Figura 8A a su posición como se muestra en la Figura 8B.

50 Se observa que en la Figura 20, el rodillo 210 todavía no se ha movido hacia adelante dentro del carro del recipiente 206, porque la leva del rodillo 218 ha mantenido el rodillo 210 en su lugar.

A medida que el carro del recipiente 206 se mueve hacia adelante, la leva del rodillo 218 alcanza el tope final en una rampa 219 (véase la Figura 10) en el cuerpo exterior 102 que fuerza la leva del rodillo 218 hacia arriba, liberando así el rodillo 210 y permitiendo que el rodillo 210 se mueva proximalmente a lo largo de las pistas 214 y 216 rodando así sobre el recipiente flexible 108 para expulsar el medicamento del mismo. El rodillo 210 se mueve desde su posición como se muestra en la Figura 20B-B a su posición como se muestra en la Figura 22B-B. El rodillo 210 es impulsado  
55 hacia adelante o proximalmente con relación al carro del recipiente 206 por la contracción adicional del resorte de accionamiento principal 226. Cuando el rodillo 210 alcanza su posición más avanzada como se muestra en la Figura 22B, dispara el gatillo 266, liberando así el bastidor de retorno de la aguja 208, que luego es arrastrado hacia atrás o

distalmente debido a la contracción del resorte de retracción 234 desplazando así el bastidor de retorno de la aguja 208 y el carro del recipiente 206 junto con el ensamble del cartucho 106 y la aguja 144, regresando así a sus posiciones iniciales como se muestra en las Figuras 23 y 24 en el que la aguja 144 se retira una vez más a una posición de seguridad dentro de la carcasa 202.

- 5 Durante ese movimiento de retorno, el resorte de accionamiento principal 226 se extiende parcialmente cuando el carro del recipiente 206 desplaza a el rodillo 210 desde la posición mostrada en la Figura 22B-B a la posición mostrada en la Figura 24B-B. El aparato 100 en las Figuras 23 y 24 ahora regresa a la misma posición en la que comenzó en las Figuras 11 y 12.

- 10 El primer gatillo 266 puede describirse como un mecanismo de enclavamiento 266 operativamente asociado con el bastidor de retorno de la aguja 208 y el carro del recipiente 206. El mecanismo de enclavamiento 266 libera el bastidor de retorno de la aguja 208 después de que el rodillo 210 expulsa el medicamento del recipiente 108 para que el resorte de retracción 234 pueda retirar el bastidor de retorno de la aguja 208, el carro del recipiente 206, el recipiente 108 y la aguja 144 a una posición de seguridad en el que la aguja 144 se recibe completamente de vuelta en la carcasa.

- 15 Por lo tanto, el aparato 100 está en condiciones de abrirse nuevamente y reemplazar el ensamble del cartucho 106. Por lo tanto, el aparato 100 es un aparato de uso múltiple que puede usarse cualquier número de veces reemplazando el cartucho 106 después del uso.

- 20 Cuando el cartucho 106 se coloca en el carro del recipiente 206, dos aberturas 274 y 276 (véase la Figura 5) en el buje de la aguja 140 reciben dos postes 278 y 280 (véase la Figura 10) que se extienden hacia arriba desde el carro del recipiente 206. Una pared 282 del carro del recipiente 206 se acopla a una pared 284 (véase la Figura 5) del buje de la aguja 140. Cuando el cartucho 106 está en su lugar en el aparato 100, la barra frontal 162 del cartucho 106 se recibe de cerca en las cavidades 105 y 107 del cuerpo de la carcasa 102 y la tapa 104, respectivamente, como se muestra en las Figuras 15 y 17.

- 25 Luego, cuando el carro del recipiente 206 se mueve hacia adelante en etapas posteriores de operación, mueve inmediatamente el buje de la aguja 140 hacia adelante mientras el bastidor de protección de la aguja 154 permanece fijo en su lugar con respecto a la carcasa 102.

#### **Requisitos del mecanismo de enclavamiento**

La siguiente Tabla II describe los mecanismos de enclavamiento requeridos a través de un ciclo de inyección completo para el aparato 100. En la Tabla II, el recipiente flexible 108 se denomina bolsita.

Tabla II

Estado del dispositivo	Bolsita	Modo de fallo	Mecanismo de enclavamiento requerido	Contacto con la piel	Disparador	Tapa cerrada	Sin bolsita	Bolsita llena en el lugar	Dispositivo se dispara
Dispositivo cerrado-Fármaco enviado	Ninguna	Ninguno	Ninguno	1	0	1	0	0	No
Dispositivo abierto-Cebado	Ninguna	Dispositivo se dispara, tapa cerrada a presión. Alto impacto sobre los topes de los extremos sin bolsita para amortiguar las fuerzas.	El dispositivo no puede dispararse con la tapa abierta	1	1	0	0	0	No
Dispositivo cebado-Cerrado	Ninguna	Mecanismo del dispositivo dañado golpeando fuerte los topes de los extremos si se dispara. Posible abuso del mecanismo (haciendo como un tipo de bolígrafo)	El dispositivo no puede dispararse sin la bolsita en posición	1	1	1	0	0	No
Dispositivo abierto-Cebado	Llena	Dispositivo se dispara, tapa cerrada a presión. Fármaco enviado sin contacto con el cuerpo	El dispositivo no puede dispararse con la tapa abierta	1	1	0	1	1	No
Dispositivo cebado-Cerrado	Llena	Dispositivo se dispara cuando no está en contacto con la piel, dosis perdida	El dispositivo sólo se disparará con el contacto con la piel	1	1	1	1	1	Sí
Dispositivo cerrado-Fármaco enviado	Usada	Ninguno	Ninguno	1	0	1	1	0	No
Dispositivo abierto-Cebado	Usada	Mecanismo del dispositivo dañado golpeando fuerte los topes de los extremos si se dispara. La aguja usada dispara nuevamente	El dispositivo no puede dispararse con la tapa abierta	1	1	0	1	0	No
Dispositivo cebado-Cerrado	Usada	La aguja usada se dispara por segunda vez	Bolsita bloqueada después de su uso	1	1	1	1	0	No

El disparador del dispositivo 270 solo debe desbloquearse cuando la piel hace contacto con el extremo de la aguja del dispositivo 100.

- 5 El mecanismo de enclavamiento 'sin bolsita' y el mecanismo de enclavamiento 'bolsita usada' podrían convertirse en una característica si hubiera un componente desplazable permanentemente en el carro del recipiente 208 que interactuara con el mecanismo de enclavamiento 'sin bolsita'.

El mecanismo de enclavamiento de "tapa cerrada" debe estar bien empotrado para evitar la activación por cualquier medio que no sea que la tapa 104 esté cerrada en su lugar. Esto puede incluir múltiples puntos de contacto.

#### **Realizaciones de rodillos fijos de las Figuras 27-30**

#### 10 **Figura 27**

- 15 En las realizaciones de las Figuras de la 1 a la 24 descritas anteriormente, durante el movimiento relativo entre el rodillo y el recipiente flexible en el que el medicamento se expulsa del recipiente flexible, el recipiente flexible se ha mantenido en una posición fija con respecto a la carcasa y el rodillo se ha movido longitudinalmente en relación con el carcasa para rodar sobre el recipiente flexible para expulsar el medicamento. También es posible lograr el mismo movimiento relativo entre el rodillo y el recipiente flexible manteniendo el rodillo en una posición fija con respecto a la carcasa mientras se mueve el recipiente flexible en una dirección longitudinal con respecto a la carcasa. Algunas de estas disposiciones se ilustran esquemáticamente en las Figuras de la 27 a la 30.

La Figura 27 muestra esquemáticamente un aparato de inyección 300 que incluye un cartucho 302 transportado en un carro del recipiente 304. El carro del recipiente 304 funciona de manera similar al carro del recipiente 206 descrito anteriormente y está accionado por un resorte de accionamiento principal (no mostrado) que puede ser un resorte de accionamiento principal de tira en espiral similar al resorte de accionamiento 226 descrito anteriormente. El carro 304 y el resorte de accionamiento se reciben en una carcasa (no mostrada) similar a la carcasa 102 descrita anteriormente.

El cartucho 302 incluye un buje de la aguja 306 que tiene una aguja 308 que se extiende proximalmente desde el mismo. Un rodillo 310 que tiene las porciones del rodillo primera y segunda espaciadas coaxialmente 312 y 314 está fijado longitudinalmente con respecto a la carcasa de modo que el rodillo 310 gira con respecto a la carcasa pero no se mueve longitudinalmente con respecto a la carcasa. La aguja 308 se extiende entre las porciones de rodillo 312 y 314. Las porciones del rodillo 312 y 314 se acoplan a los recipientes flexibles primero y segundo 320 y 322 que se comunican en sus extremos distales con el buje de la aguja 306 y, por lo tanto, con la aguja 308.

A medida que el carro del recipiente 304 comienza a moverse en la dirección 316 con respecto a la carcasa y con respecto a los rodillos 310 fijados longitudinalmente, la aguja 308 perforará un manguito flexible protector de la aguja 318 y se insertará en el cuerpo de un paciente. Un movimiento adicional del carro del recipiente 304 mueve los compartimientos primero y segundo del recipiente flexible 320 y 322 más allá de los rodillos fijos 312 y 314 de modo que los rodillos exprimen el medicamento contenido en los recipientes flexibles 320 y 322 a través del buje de la aguja 306 y a través de la aguja 308 en el cuerpo del paciente.

Con la realización de la Figura 27, a medida que el carro del recipiente 304 se mueve hacia adelante, la aguja 308 continuará siendo insertada más profundamente en el cuerpo del paciente mientras el medicamento se expulsa simultáneamente a través de la aguja 308 hacia el cuerpo del paciente. Por lo tanto, una parte de la inserción de la aguja y la inyección del fármaco pueden ocurrir simultáneamente.

En todos los aspectos aplicables distintos de la geometría de la disposición, los detalles de construcción de los recipientes flexibles 320 y 322, el buje de la aguja 306 y otros componentes del aparato 300 serán similares a los del aparato 100 descrito en detalle anteriormente.

#### **Figura 28**

La Figura 28 ilustra esquemáticamente una realización algo similar a la de la Figura 27, excepto que en la realización de la Figura 28, se proporciona un carro secundario para insertar primero la aguja parcialmente en el cuerpo del paciente.

Así, en la Figura 28 se muestra un aparato 400 que incluye un cartucho 402 transportado en un carro del recipiente 404 que a su vez se transporta en un carro secundario 424. El aparato 400 incluye el buje de la aguja 406, la aguja 408, el rodillo 410 con las porciones de rodillo 412 y 414, la funda 418 y los recipientes flexibles 420 y 422, todos similares a los componentes análogos descritos anteriormente con respecto a la Figura 27. Las porciones de rodillo 412 y 414 están fijadas longitudinalmente al carro secundario 424.

El carro secundario 424 lleva el carro del recipiente 404 y los componentes que lo acompañan para insertar inicialmente la aguja 408 en el cuerpo del paciente. Luego, el movimiento adicional del carro del recipiente 404 con respecto al carro secundario 424 mueve los compartimientos primero y segundo del recipiente flexible 420 y 422 más allá de las porciones primera y segunda del rodillo 412 y 414 del rodillo 410 en la dirección 416 para expulsar el medicamento de las porciones de recipiente 420 y 422 y en el paciente.

El movimiento del carro del recipiente 404 en relación con el carro secundario 424, y el movimiento del carro secundario 424 en relación con la carcasa (no mostrado) puede ser impulsado por cualquier resorte adecuado u otra fuente de energía, como resortes de tiras en espirales como 226 o resortes en espirales como 234.

#### **Figura 29**

La Figura 29 ilustra esquemáticamente otra realización del aparato de rodillo fijo que generalmente se designa con el número 500.

El aparato 500, similar al aparato 300 de la Figura 27, incluye un recipiente flexible 502 en forma de U o de doble cámara que tiene las porciones primera y segunda del recipiente 504 y 506. Una porción inferior 508 del recipiente flexible en forma de U 502 puede incluir un buje de la aguja similar al buje de la aguja 306 y similar al buje de la aguja 140 descrito anteriormente.

Una aguja 509 se extiende proximalmente desde el buje de la aguja 508. Los extremos proximales 510 y 512 de las porciones de recipiente flexible 504 y 506 están unidos a una barra de tracción 514. Las porciones intermedias 516 y 518 de las porciones primera y segunda del recipiente 504 y 506 se envuelven alrededor de las porciones primera y segunda del rodillo 520 y 522 del rodillo 524. El rodillo 524 está unido de manera fija a la carcasa del aparato (no mostrado) para girar con respecto a la carcasa sin moverse longitudinalmente con respecto a la carcasa.

Un resorte de accionamiento principal (no mostrado) unido a la barra de tracción 514 desplaza la barra de tracción 514 en una dirección distal como se indica por la flecha 526. Esto hace que las porciones de los recipientes flexibles 504 y 506 ubicados por encima del rodillo 524 sean desplazados distalmente mientras que las porciones de los recipientes flexibles 504 y 506 ubicados debajo del rodillo 524 se mueven proximalmente en la dirección indicada por la flecha 528.

A medida que esas porciones inferiores del recipiente flexible se mueven proximalmente, desplazan hacia adelante el buje de la aguja 508 y la aguja unida 509 moviéndolas proximalmente para insertar la aguja 509 en el paciente y expulsar el medicamento de las porciones del recipiente 504 y 506 a través de la aguja 509 en el paciente. Las porciones de recipiente 504 y 506 pueden cargarse desde el inicio solo parcialmente para que el movimiento inicial hacia adelante, de la aguja 509, de insertar la aguja en el cuerpo del paciente pueda ocurrir antes de que el medicamento comience a ser expulsado a través de la aguja.

Con la realización de la Figura 29, el movimiento proximal inicial de la aguja 509 sirve para colapsar una funda protectora de aguja 530 e insertar la aguja 509 en el paciente, y el movimiento proximal continuo de la aguja 509 insertará adicionalmente la aguja 509 en el paciente mientras el medicamento se expulsa simultáneamente desde las porciones del recipiente flexible 504 y 506 a través de la aguja 509 hacia el paciente.

### **Figura 30**

La Figura 30 ilustra esquemáticamente una realización adicional identificada por el número 600 que es similar a la realización de la Figura 29, excepto que agrega un carro secundario 602. Otros componentes están numerados de la misma manera que en la Figura 29.

El carro secundario 602 proporciona un movimiento proximal inicial en la dirección 528 de todo el recipiente flexible 502 y las estructuras asociadas de la Figura 29, a una posición inicial que insertará la aguja 509 en el paciente. Luego, un resorte de accionamiento principal (no mostrado) inicia el movimiento de la barra de tracción 514 en la dirección 526 con respecto al carro secundario 602 y la carcasa principal para inyectar más la aguja 509 y expulsar el medicamento del recipiente flexible 502.

En general, con respecto a todas las realizaciones descritas anteriormente, se puede decir que el rodillo se acopla con su recipiente flexible asociado y expulsa el medicamento del recipiente a través de la aguja tras un movimiento relativo entre el rodillo y el recipiente. En cada caso, el rodillo tiene un eje de rotación y el movimiento relativo entre el rodillo y el recipiente es un movimiento longitudinal relativo en una dirección longitudinal transversal al eje de rotación.

En algunas realizaciones tales como las de las Figuras de la 10 a la 25, el recipiente flexible se fija longitudinalmente con respecto a la carcasa durante el procedimiento de inyección, y el rodillo se mueve longitudinalmente con respecto al recipiente y la carcasa. En otras realizaciones tales como las Figuras de la 27 a la 30, el rodillo se fija longitudinalmente con respecto a la carcasa durante el procedimiento de inyección, y el recipiente se mueve longitudinalmente con relación al rodillo y la carcasa.

### **Realización de uso único de la Figura 25**

La Figura 25 es una vista despiezada en perspectiva esquemática de una realización de uso único del aparato autoinyector. La Figura 25 es similar en muchos aspectos a la Figura 10, y aquellos componentes de la Figura 25 idénticos a los componentes de la Figura 10 se identifican con los mismos números que los utilizados en la Figura 10, y se indican aquellos componentes que se han modificado con un sufijo principal. Así, el aparato de la Figura 25 se denomina aparato 100'. La carcasa incluye un cuerpo de carcasa principal 102' y una tapa 104', sin embargo, la tapa no está diseñada para abrir y cerrar repetidamente. En cambio, la tapa 104' está diseñada para estar unida permanentemente al cuerpo principal de la carcasa 102' para que la carcasa 102', 104' comprenda una carcasa cerrada de uso único que tiene un interior 202 al que un usuario no puede acceder sin dañar la carcasa.

El aparato de uso único 100' puede utilizar el mismo carro del recipiente 206, rodillo 210, leva del rodillo 218, resorte de accionamiento principal 226, bastidor de retorno 208 y resorte de retracción 234 como se describió anteriormente con respecto al aparato de uso múltiple 100.

Las eliminaciones primarias del aparato 100 de la Figura 10 incluyen la unión de armado 244 y sus engranajes 246 y 248, la cremallera de accionamiento principal 250, el engranaje de accionamiento 252 y el cremallera del resorte 254, todos los cuales se han eliminado porque no hay necesidad de abrir la carcasa o recargar la carcasa con un cartucho.

Aunque no se muestra en la Figura 25, el aparato de uso único 100' usará el mismo ensamble del cartucho 106 como se describió anteriormente, que se transportará en el carro del recipiente 206 de la misma manera que se describió anteriormente con respecto al aparato 100. La diferencia es que se colocará un solo cartucho 102 dentro del aparato 100' antes de sellar la tapa 104' en el cuerpo de la carcasa principal 102', y no hay reemplazo de ese cartucho después del uso. Así, cuando se ensambla el aparato 100, se coloca un cartucho 106 dentro del soporte de cartucho 206. El rodillo 210, la leva del rodillo 218, el resorte de accionamiento principal 226, el carro del recipiente

206, el bastidor de retorno 208 y el resorte de retracción 234 se colocan en posiciones análogas a las mostradas en las Figuras 17, 18, 18A-A y 18B-B. Los disparadores 266 y 270 como se muestra en la Figura 18A-A están en su lugar.

**Envase externo para la realización de uso único:**

- 5 Las Figuras 41 y 42-43 muestran dos tipos diferentes de envase externo que pueden usarse con el dispositivo inyector de uso único 100'.

En la Figura 41, el dispositivo 100' está contenido en un envase exterior 740 opaco, preferiblemente de lámina metálica, que está construido como el envase 700 descrito anteriormente con respecto a la Figura 35. El envase 740 tiene las muescas 742 y 744 que permiten al usuario abrir el envase para acceder al dispositivo de uso único 100'. El dispositivo 100' tiene una ventana transparente 746 formada en la parte delantera del mismo, de modo que el recipiente flexible 108 del cartucho 106 contenido en el mismo puede verse para confirmar que el recipiente 108 está cargado de medicamento antes del uso del dispositivo 100'.

Las Figuras 42 y 43 muestran un dispositivo de uso único 760 similar al dispositivo 100' de la Figura 25, pero con una ventana transparente 762 formada en el frente del mismo. La ventana 762 está inicialmente bloqueada en la Figura 42 por una tira de tracción opaca 764. Antes del uso del aparato 760, la tira 764 se desplaza a una segunda posición como se muestra en la Figura 43, exponiendo así el cartucho 106 para ver a través de la ventana transparente 762. Esto permite que el recipiente flexible transparente 108 del cartucho 106 se vea a través de la ventana 762 para confirmar que el recipiente 108 está lleno de medicamento antes del uso del dispositivo 760, y para confirmar que el medicamento es transparente y libre de partículas. Preferentemente, se proporciona una segunda ventana transparente y una tira de tracción en el otro lado del dispositivo 760 para permitir una inspección transparente del recipiente 108. Las tiras de tracción se construyen preferiblemente como porciones integrales de un envase secundario alrededor del recipiente flexible 108, de modo que las porciones del envase se despegan para exponer a el recipiente 108 cuando se desplazan las tiras de tracción. El recipiente secundario que incluye las tiras de tracción debería bloquear la exposición del recipiente 108 a la luz que pasa a través de la ventana 762 antes de desplazar las tiras de tracción.

**Procedimientos de uso**

Los procedimientos de uso del aparato se describirán ahora con respecto a las Figuras de la 9 a la 24 y las vistas esquemáticas de las Figuras de la 2A a la 2G.

Un ejemplo de un procedimiento de autoinyección de un medicamento líquido en un paciente puede incluir:

- 30 (a) La colocación de un extremo proximal 272 de un aparato autoinyector 100 o 100' contra el cuerpo del paciente 101: el cuerpo del paciente 101 solo se ilustra esquemáticamente y puede ser, por ejemplo, un brazo o muslo del paciente, como sitios de inyección típicamente usados;
- (b) La liberación de un resorte de accionamiento principal 226 tal como, por ejemplo, la liberación manual del segundo gatillo 270 presionando el mismo como se indica por la flecha 103 en la Figura 2E;
- 35 (c) La conducción de la aguja 144 proximalmente dentro del aparato 100 o 100' con el resorte de accionamiento principal 226 de modo que la aguja 144 se extienda fuera del extremo proximal 272 del aparato 100 o 100' insertando así la aguja 144 en el cuerpo del paciente 101; y
- (d) La creación de un movimiento relativo entre el rodillo 210 y el recipiente flexible 108 haciendo rodar el rodillo 210 sobre el recipiente flexible de medicamentos 108 dentro del aparato 100 o 100' con el resorte de accionamiento principal 226 después o mientras se inserta la aguja 144 en el cuerpo del paciente 101 y forzando así al medicamento a salir del recipiente de medicamento 108 a través de la aguja 144 hacia el cuerpo del paciente 101. Durante el movimiento relativo entre el rodillo y el recipiente flexible para forzar al medicamento a salir del recipiente, se rompe un sello frangible dentro del recipiente flexible del medicamento para que el medicamento pueda fluir del recipiente a la aguja.
- 40
- 45 Después de inyectar el medicamento en el cuerpo del paciente, el bastidor de retorno de la aguja 208 se libera para retraer la aguja 144 nuevamente dentro del aparato 100 o 100' con el resorte de retracción 234 como se muestra, por ejemplo, en la Figura 2G y en las Figuras 23, 24, 24A-A y 24B-B.

Las etapas que se acaban de describir son aplicables tanto al aparato de uso múltiple 100 de las Figuras de la 10a la 24 y como a el aparato de uso único 100' de la Figura 25.

- 50 Para el aparato de uso múltiple 100 de las Figuras de la 10a la 24, el aparato puede recargarse adicionalmente abriendo la tapa 104 del aparato 100 para proporcionar el acceso al interior 202. Esa acción de apertura extiende el resorte de accionamiento principal 236 y el resorte de retracción 234 de modo que los resortes 236 y 234 están en posición para repetir la inserción de la aguja y la inyección del medicamento en el paciente. Después de abrir la

tapa, el recipiente 106 del medicamento gastado que incluye su aguja 144 se retira del aparato 100 y se coloca un nuevo recipiente de medicamento y un ensamble de la aguja 106 en el aparato 100.

5 El procedimiento general de operación del aparato de uso múltiple 100 de las Figuras de la 10 a la 24 se ilustra esquemáticamente en las siete posiciones secuenciales establecidas en las Figuras de la 2A a la 2G. Se observa que las siete etapas representadas por las Figuras de la 2A a la 2G corresponden a las siete posiciones del aparato 100 ilustradas en las Figuras 11, 13, 15, 17, 19, 21 y 23, respectivamente.

Por lo tanto, en la Figura 2A, Figura 11, Figura 12, Figura 12A-A y Figura 12B-B, el aparato 100 comienza en un estado de no cebado después de la inyección previa.

10 En la Figura 2B, la Figura 13, la Figura 14, la Figura 14A-A y la Figura 14B-B, la tapa 104 del aparato 100 se ha abierto. Esto ha restablecido el resorte de accionamiento principal 226 y el resorte de retracción 234, y ha movido el rodillo 210, el carro del recipiente 206 y el bastidor de retorno de la aguja 208 a las posiciones ilustradas en las Figuras 14A-A y 14B-B.

En la Figura 2C, la Figura 15, la Figura 16, la Figura 16A-A y la Figura 16B-B, se ha insertado un nuevo ensamble del cartucho 106 en el aparato 100.

15 En la Figura 2D, Figura 17, Figura 18, Figura 18A-A y Figura 18B-B, la tapa 104 se ha cerrado y el aparato 100 está cebado y listo para su uso.

20 En la Figura 2E, la Figura 19, la Figura 20, la Figura 20A-A y la Figura 20B-B, el extremo distal 272 del aparato 100 se sostiene contra el cuerpo del paciente 101 y el usuario dispara manualmente el gatillo 270 presionando lo mismo con un pulgar o como lo indica la flecha 103. El gatillo 270 desplaza la cremallera del resorte 254 hacia los lados separándola del engranaje de accionamiento 252 que libera el carro del recipiente 206 que luego es impulsado por el resorte de accionamiento principal 226, empujando así la aguja 144 hacia el cuerpo del paciente 101.

25 Se observa que en la Figura 2E la aguja 144 no se muestra, mientras que la aguja 144 se muestra sobresaliendo de la carcasa 102 en las Figuras 19 y 20. Se entenderá que como resultado de accionar el gatillo 270 como se indica en la Figura 2E, la aguja 144 se moverá hacia adelante y sobresaldrá del aparato 100 al cuerpo del paciente 101 como se muestra, por ejemplo, en la Figura 2F.

La Figura 2F, la Figura 21, la Figura 22, la Figura 22A-A y la Figura 22B-B ilustran la posición de los diversos componentes del aparato 100 después de que el resorte de accionamiento principal 226 ha impulsado el rodillo 210 hacia adelante para expulsar el medicamento líquido del recipiente flexible. Cuando el rodillo llega al final de su recorrido, se dispara el gatillo 266.

30 La Figura 2G, la Figura 23, la Figura 24, la Figura 24A-A y la Figura 24B-B ilustran las posiciones de los componentes después de que el gatillo 266 haya liberado el bastidor de retorno de la aguja 208, de modo que el resorte de retracción 234 arrastra a el bastidor de retorno de la aguja 208, el carro del recipiente 206 y el ensamble del cartucho 106 de vuelta dentro de la carcasa retirando así la aguja 144 del paciente.

35 En la disposición que se acaba de describir con referencia a las Figuras de la 2A a la 2G, el extremo proximal 272 se presionó primero contra el cuerpo del paciente para armar el dispositivo, y luego se presionó el gatillo 270 para disparar el dispositivo. Alternativamente, los diversos mecanismos de enclavamiento entre los componentes operativos pueden disponerse de modo que el gatillo 270 se deba presionar primero para armar el dispositivo, y luego, cuando se presione el extremo distal 272 contra el cuerpo del paciente, el dispositivo se disparará automáticamente.

#### 40 **Las realizaciones alternativas de la bomba de las Figuras 31-34**

##### **Figuras 31A-31B**

45 Como se señaló anteriormente, el rodillo 210 puede describirse generalmente como una bomba 210 dispuesta en la carcasa y posicionada para acoplar el recipiente flexible 108 y expulsar el medicamento del recipiente 108 a través de la aguja 144. Las Figuras de la 31 a la 34 ilustran esquemáticamente disposiciones alternativas de la bomba que podrían sustituirse por la bomba de rodillo 210.

En las Figuras 31A y 31B, una bomba 610 incluye un balón o cámara inflable 612 accionado por gas comprimido o reacción química en expansión que produce gases de reacción desde la fuente de gas 614 a través del conducto 616.

50 En la Figura 31A, la bomba de balón 610, 612 se muestra esquemáticamente en una posición desinflada. En la Figura 31B, la bomba 610, 612 se muestra esquemáticamente en una posición inflada. A medida que el balón 612 se infla dentro de la carcasa, actúa contra el recipiente flexible 108 comprimiendo así el recipiente flexible 108 a una condición comprimida como se muestra en la Figura 31B que expulsa el medicamento del recipiente 108 a través del sello frangible 143 al buje de la aguja 140. El balón de expansión 612 aplica presión al recipiente flexible 108,

exprimiendo así el recipiente flexible 108 de su condición original mostrada en la Figura 31A a su posición comprimida mostrada en la Figura 31B.

#### **Figuras 32A-32B**

5 Con referencia ahora a las Figuras de la de la 32A a la 32B, una bomba magnética 620 incluye un par de imanes 622 y 624. Los imanes en un extremo están conectados de manera giratoria en 626. En el otro extremo, un dispositivo de bloqueo mecánico indicado esquemáticamente en 628 mantiene los imanes separados para definir un espacio 630 entre ellos dentro del cual está ubicado el recipiente flexible 108. Al retirar el bloqueador mecánico 628, el imán 622 se mueve hacia el imán 624 cerrando así el espacio 630 y aplicando presión al recipiente flexible 108 para colapsar el recipiente flexible 108 a una posición tal como se ilustra esquemáticamente en la Figura 32B, expulsando así el medicamento del recipiente flexible 108. La bomba magnética 620 puede describirse como que comprende un par de imanes 622 y 624 en lados opuestos del recipiente flexible 108.

#### **Figuras 33A-33B**

15 Las Figuras de la 33A a la 33B ilustran esquemáticamente una bomba electromagnética 640 que incluye un electroimán 642 y una masa magnéticamente atrayente 644 en lados opuestos del recipiente flexible 108. El electroimán 642 puede ser un imán de tipo bobina eléctrica que recibe energía eléctrica de la batería 646 a través de los cables 648. La masa magnéticamente atrayente 644 puede ser una placa de acero. En la posición no activada de la Figura 33A, se define un espacio 650 entre el electroimán 642 y la placa de acero 644, y el recipiente flexible 108 está ubicado en el espacio 650.

20 Cuando se aplica corriente de la batería 646 a la bobina del electroimán 642, la placa de acero 644 se arrastra hacia el electroimán 642, cerrando así el espacio 650 y comprimiendo el recipiente flexible 108 a una condición como la ilustrada esquemáticamente en la Figura 33B, exprimiendo así el medicamento del recipiente flexible 108 a través del sello frangible 143 hacia el buje de la aguja 140. La placa de acero 644 puede montarse sobre los postes guía 652 y 654 que se extienden hacia arriba desde el electroimán 642.

#### **Figuras 34A-34B**

25 Las Figuras 34A y 34B ilustran esquemáticamente un aparato de bomba alternativo 660 en el que la bomba comprende la construcción del recipiente flexible 108 a partir de un material elástico para que el recipiente pueda presurizarse a una posición expandida como se muestra en la Figura 34A. Cuando se desea expulsar el medicamento del recipiente flexible 108, el sello frangible 143 se rompe por cualquier medio adecuado, permitiendo así que las paredes estiradas del recipiente 108 se retraigan a la posición de la Figura 34B, forzando así a que medicamento salga del recipiente 108 y sobrepase el sello roto 143 hacia el buje de la aguja 140.

35 Por lo tanto, se ve que el aparato y los procedimientos de la presente invención logran fácilmente los fines y ventajas mencionados, así como los inherentes a los mismos. Si bien ciertas realizaciones preferentes de la invención se han ilustrado y descrito para los fines de la presente divulgación, los expertos en la técnica pueden realizar numerosos cambios en la disposición y construcción de piezas y etapas, cambios que están comprendidos dentro del ámbito y espíritu de la presente invención tal como se define por las reivindicaciones adjuntas.

**REIVINDICACIONES**

1. Un aparato autoinyector, que comprende:
  - un recipiente flexible (**16; 108; 108'** , **108"**; **320, 322; 420, 422; 502**) que contiene un medicamento líquido (**110**);
  - una aguja (**26; 144; 308; 408; 509**) comunicada con el recipiente;
- 5 una carcasa (**102**), el recipiente que se recibe en la carcasa;
  - una bomba (**210**) dispuesta en la carcasa y posicionada para acoplar el recipiente flexible y expulsar el medicamento del recipiente a través de la aguja tras un movimiento relativo entre la bomba y el recipiente; y
  - un resorte de accionamiento principal (**40; 226**) operativamente asociado con la aguja para extender la aguja desde una primera posición de la aguja en la que la aguja se recibe completamente en la carcasa hasta una
  - 10 segunda posición de la aguja en la que la aguja sobresale de la carcasa,

**caracterizado porque** la bomba comprende un rodillo (**210; 310; 410; 524**).
2. El aparato de la reivindicación 1, en el que:
  - el resorte de accionamiento principal (**40; 226**) está operativamente asociado con la bomba (**210**) para crear el movimiento relativo entre la bomba y el recipiente flexible (**16; 108; 108'** , **108"**; **320, 322; 420, 422; 502**).
- 15 3. El aparato de la reivindicación 2, que comprende además:
  - un resorte de retracción (**234**) operativamente asociado con la aguja (**144**) para retraer la aguja hacia la carcasa (**102**) después de que el medicamento es expulsado del recipiente.
4. El aparato de la reivindicación 3, en el que:
  - la carcasa (**102**) comprende además un cuerpo de carcasa que tiene un interior de carcasa (**202**) y una apertura
  - 20 (**204**) y una tapa de carcasa (**104**) unida de manera móvil al cuerpo de la carcasa, la tapa puede moverse entre una posición cerrada que cierra la abertura y una posición abierta en la que el interior de la carcasa es accesible a través de la abertura.
5. El aparato de la reivindicación 4, que comprende además:
  - una unión de armado (**244**) que conecta la tapa (**104**) al resorte de accionamiento principal (**226**) y al resorte de
  - 25 retracción (**234**) para que la apertura de la tapa extienda el resorte de accionamiento principal (**226**) y el resorte de retracción (**234**)
6. El aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además:
  - un carro del recipiente (**206; 304; 404**) dispuesto en vaivén en la carcasa (**102**), el recipiente (**16; 108; 108'**, **108"**; **320, 322; 420, 422; 502**) es recibido en el carro para que el carro, el recipiente y la aguja (**26; 144; 308;**
  - 30 **408; 509**) se muevan juntos dentro de la carcasa entre las posiciones primera y segunda del carro correspondientes a las posiciones primera y segunda de la aguja.
7. El aparato de la reivindicación 6, que comprende además:
  - un bastidor de retorno de la aguja (**208**);
  - un resorte de retracción (**234**) conectado entre la carcasa (**102**) y el bastidor de retorno de la aguja (**208**);
  - 35 un mecanismo de enclavamiento (**266**) operativamente asociado con el bastidor de retorno de la aguja (**208**) y el carro del recipiente (**206**), el mecanismo de enclavamiento libera el bastidor de retorno de la aguja (**208**) después de que la bomba (**210**) expulse el medicamento del recipiente para que el resorte de retracción (**234**) pueda retirar el bastidor de retorno de la aguja (**208**), el carro del recipiente (**206**), el recipiente y la aguja a una posición de seguridad en la que la aguja es totalmente recibida nuevamente en la carcasa (**102**).
- 40 8. El aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que
  - el carro del recipiente (**206**) incluye una pista de rodillos (**214, 216**); y
  - el rodillo (**210**) es recibido en el carril del rodillo de modo que el rodillo es guiado por el carril del rodillo a medida que el rodillo rueda sobre el recipiente flexible.
9. El aparato de la reivindicación 8, que comprende además:

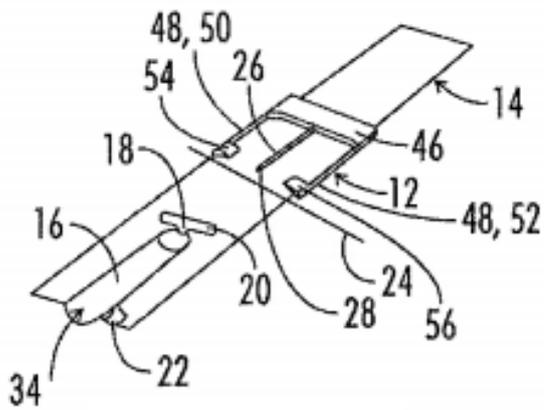
un mecanismo de enclavamiento de rodillos **(218)** entre el rodillo **(210)** y el carro del recipiente **(206)** para evitar que el rodillo ruede sobre el recipiente flexible después de que el resorte de accionamiento principal **(226)** mueva la aguja a su segunda posición de la aguja.

10. El aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que

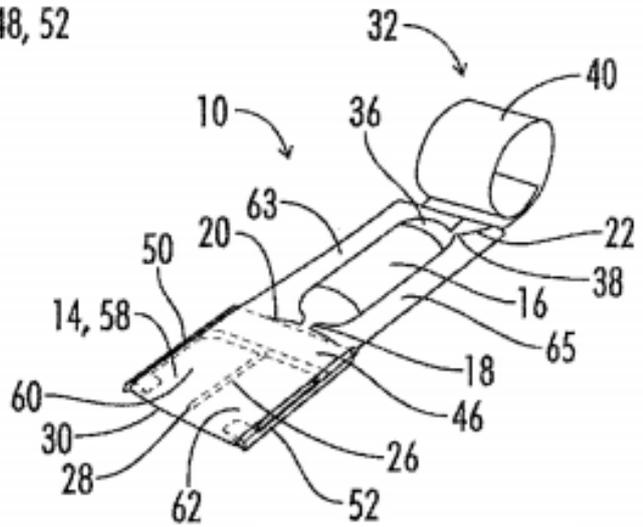
5 el recipiente flexible **(108; 108', 108"; 320, 322; 420, 422; 502)** y la aguja **(144; 308; 408; 509)** están conectados entre sí como parte de un ensamble del cartucho reemplazable **(106)** que es recibido de manera reemplazable en la carcasa **(102)**; y

la bomba **(210)** y el resorte de accionamiento principal **(226)** están conectados a la carcasa **(102)** para el uso múltiple con los ensambles de los cartuchos reemplazables secuencialmente.

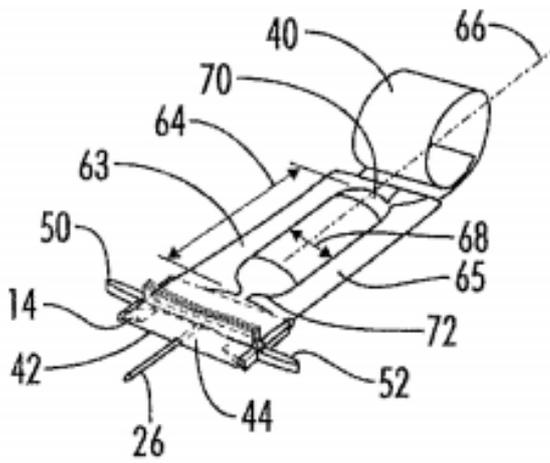
10



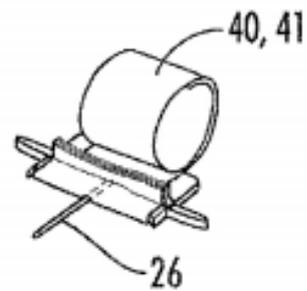
**Figura 1A**



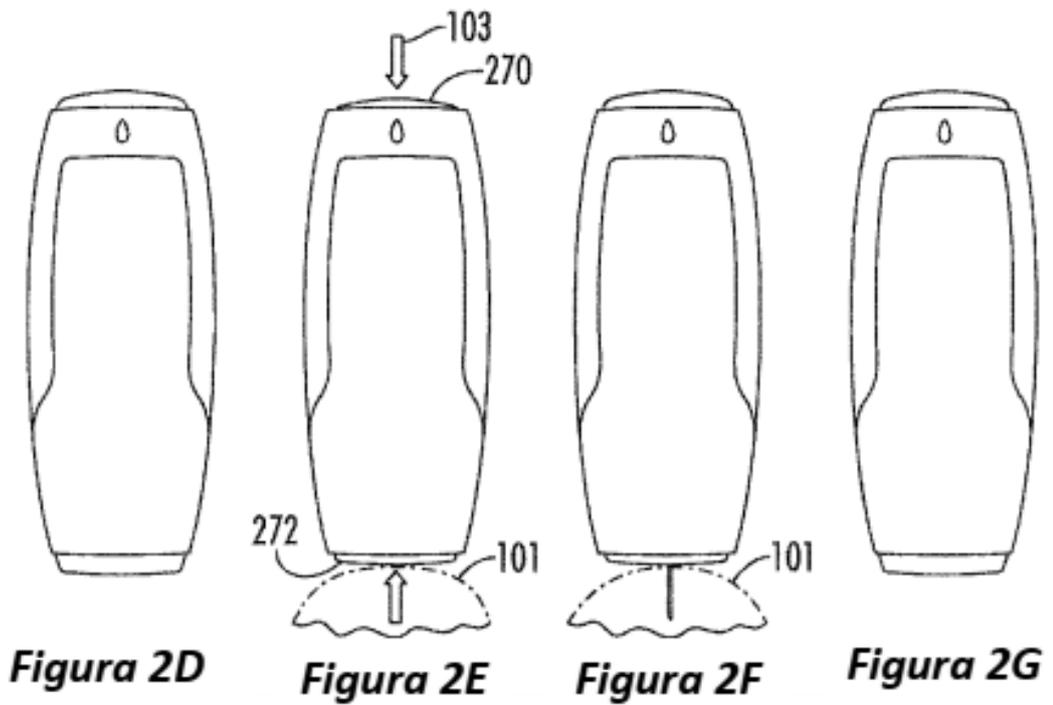
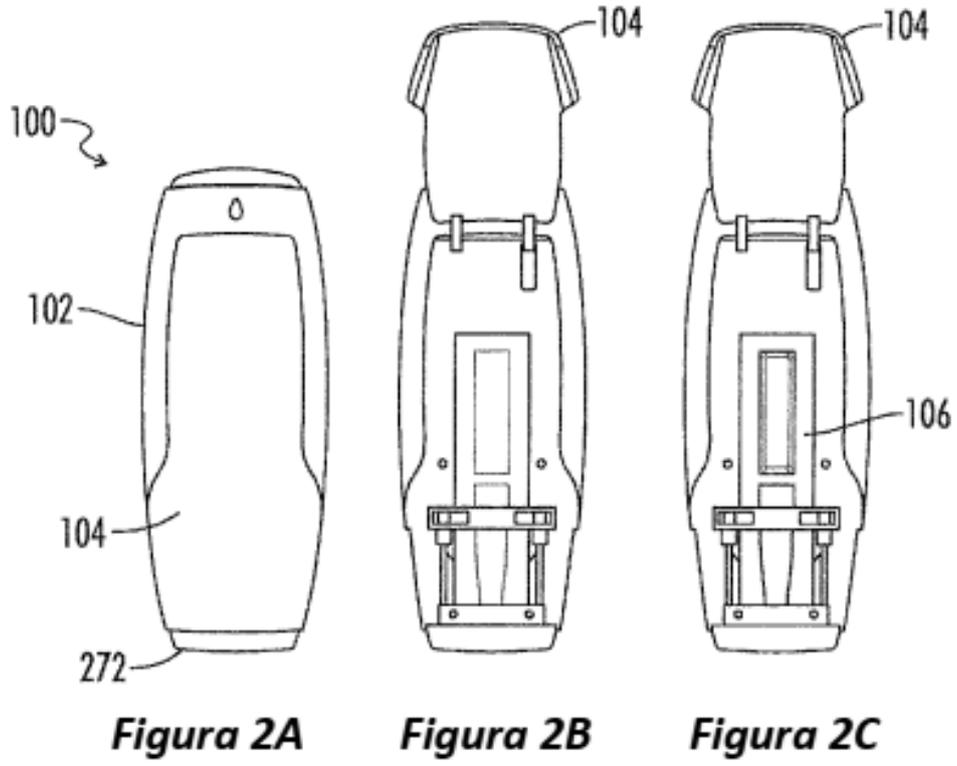
**Figura 1B**

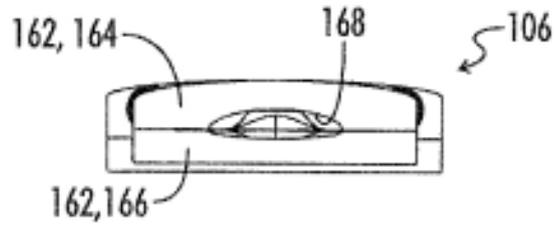


**Figura 1C**

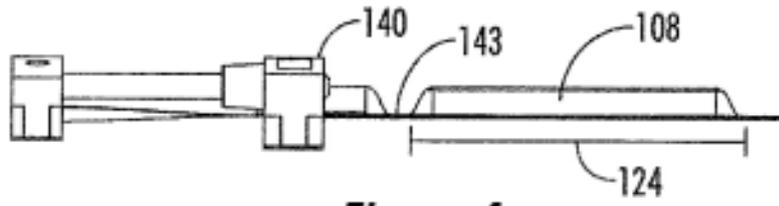


**Figura 1D**

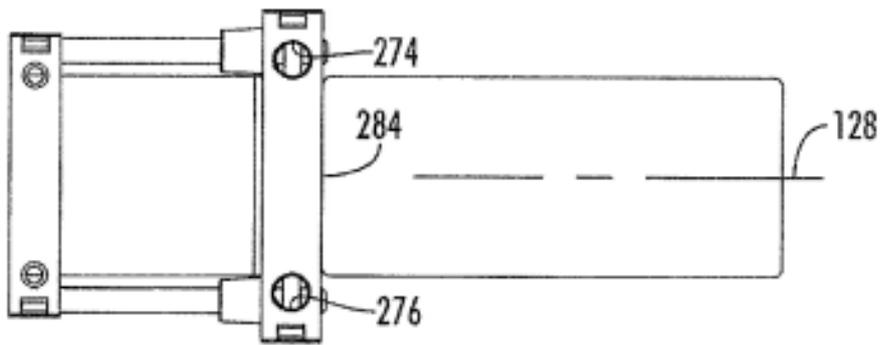




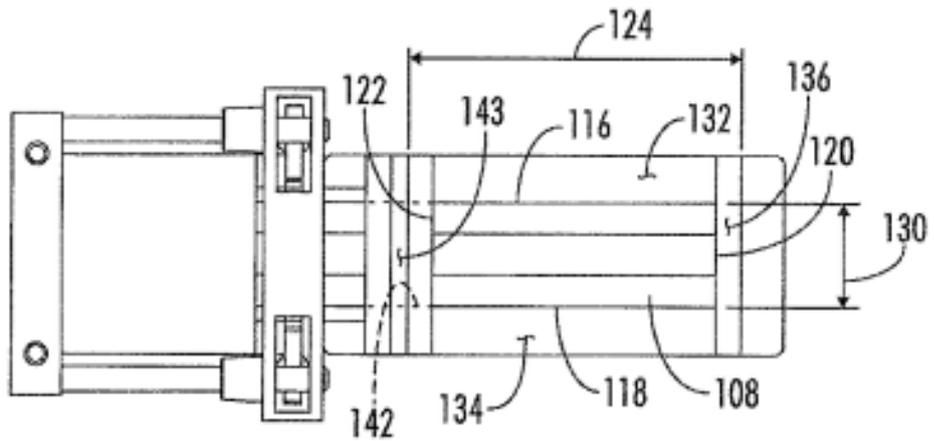
**Figura 3**



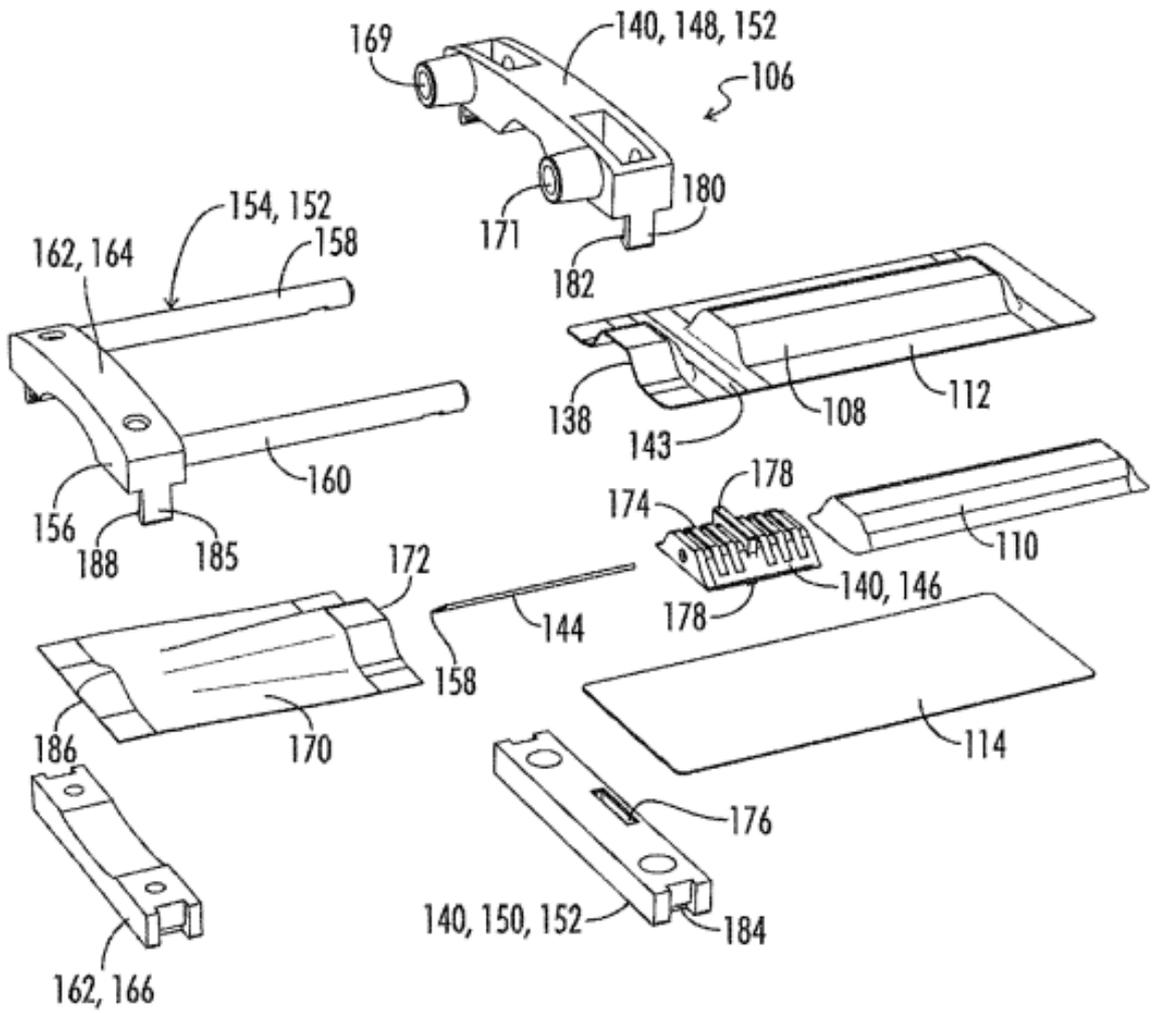
**Figura 4**



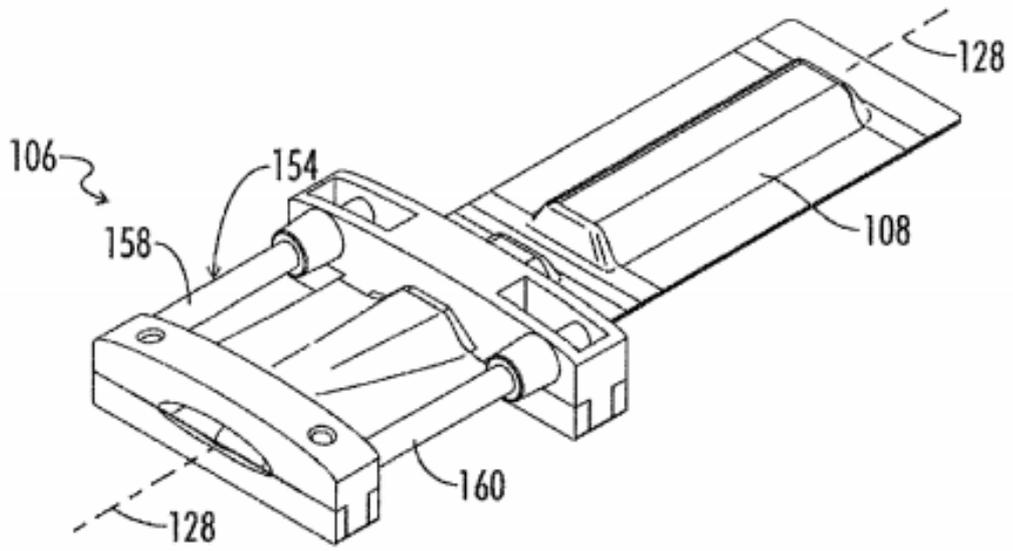
**Figura 5**



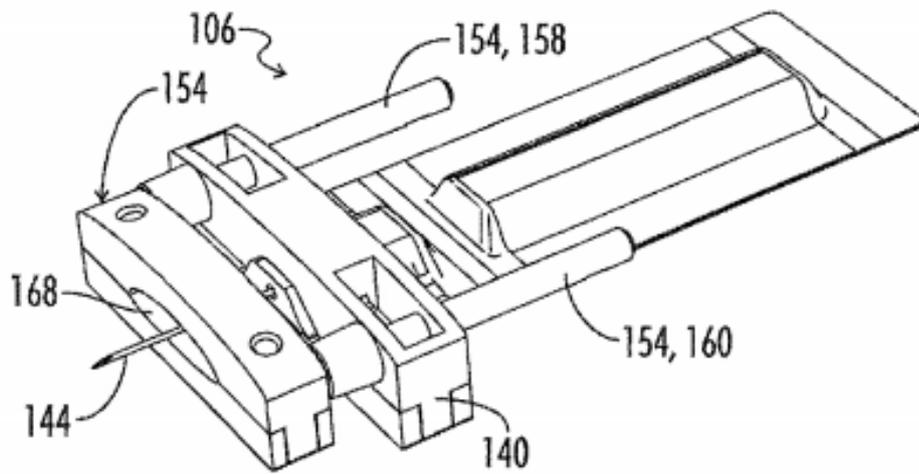
**Figura 6**



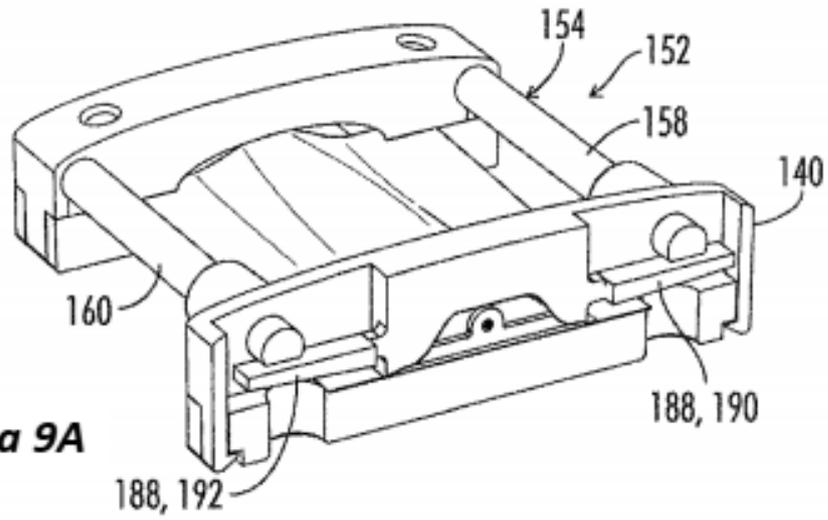
**Figura 7**



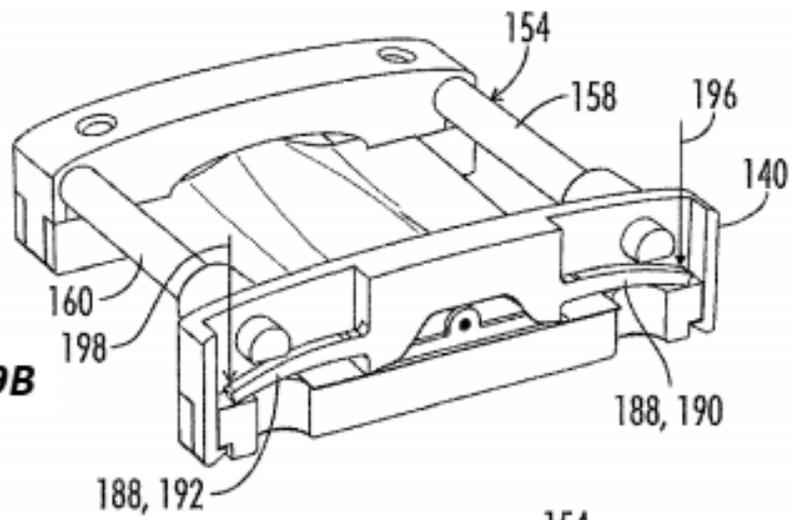
**Figura 8A**



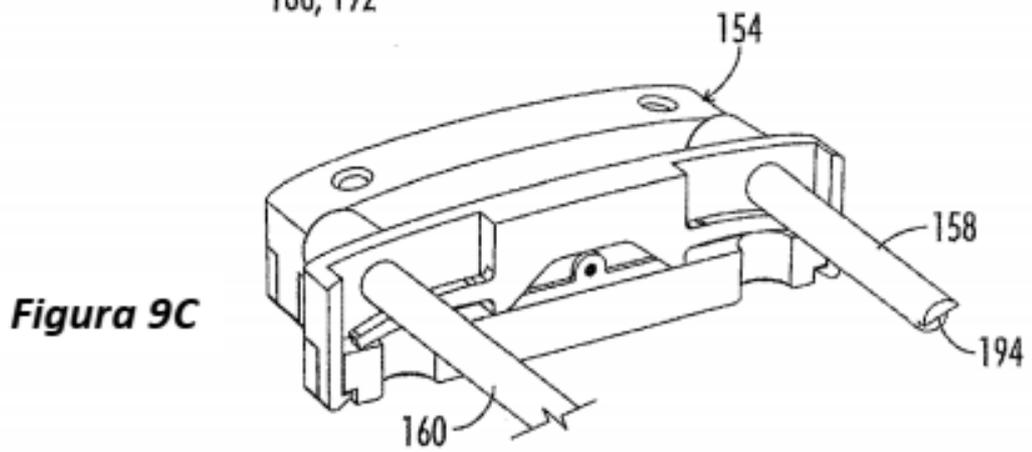
**Figura 8B**



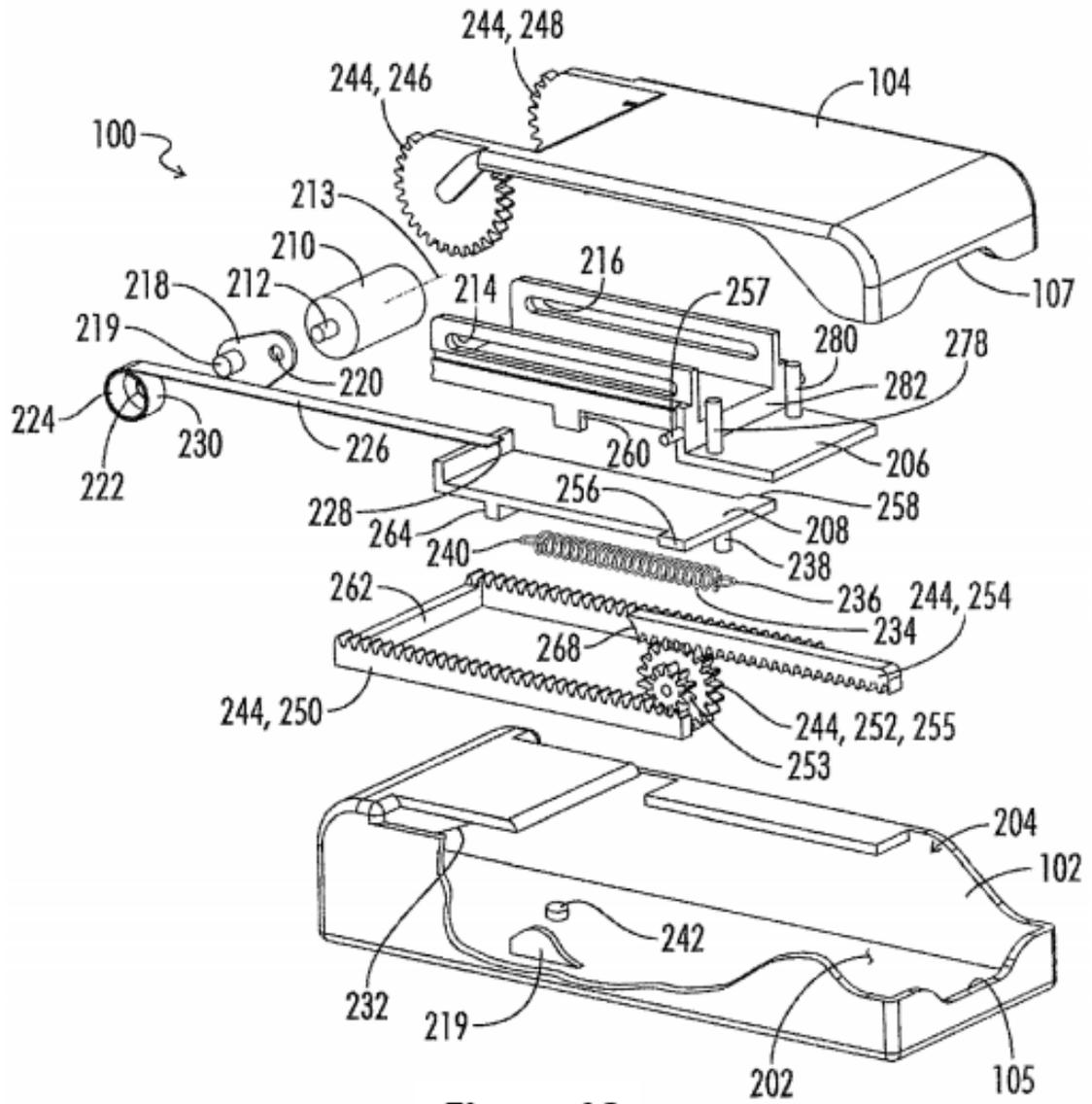
**Figura 9A**



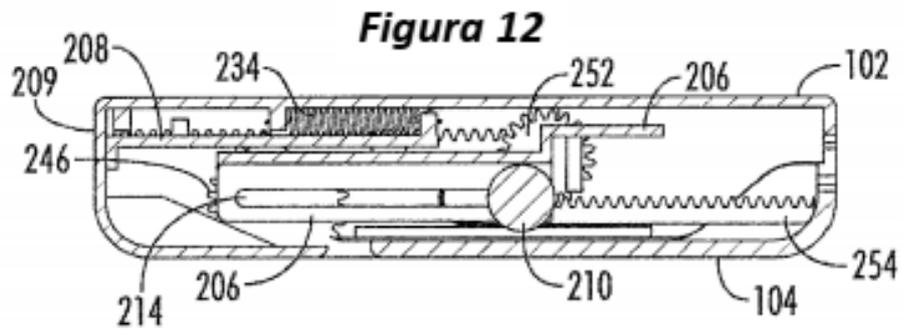
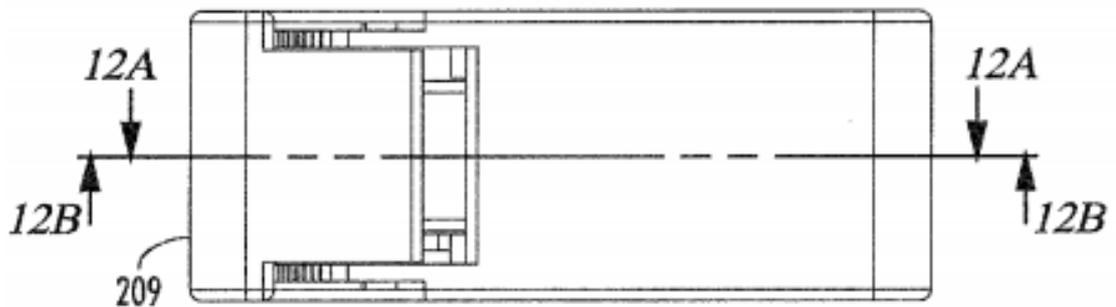
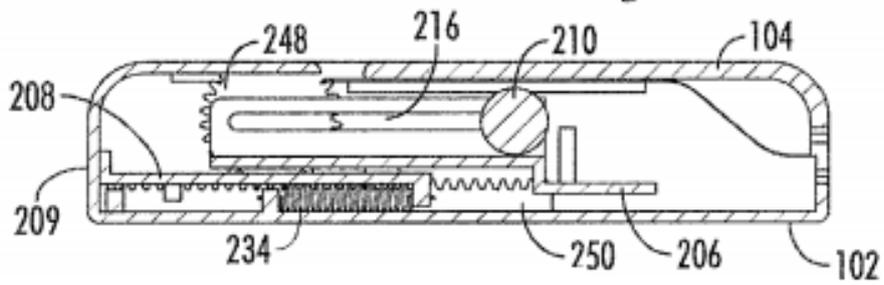
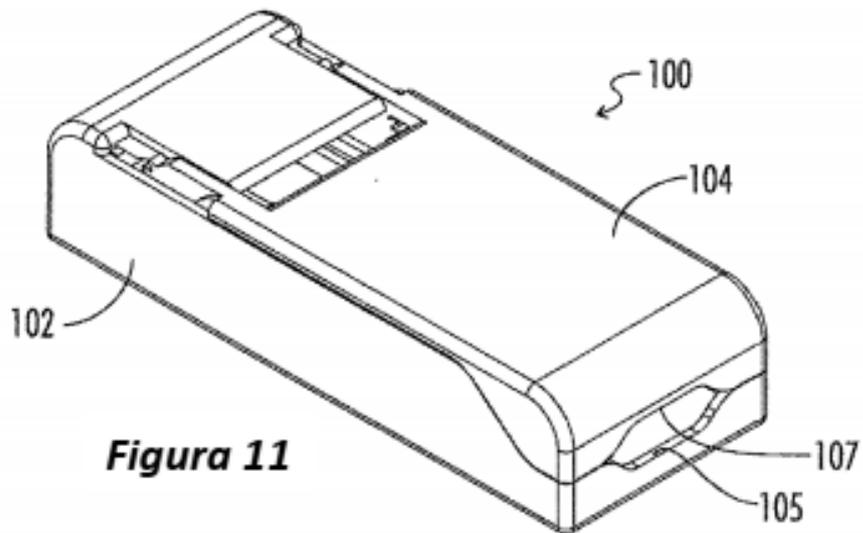
**Figura 9B**

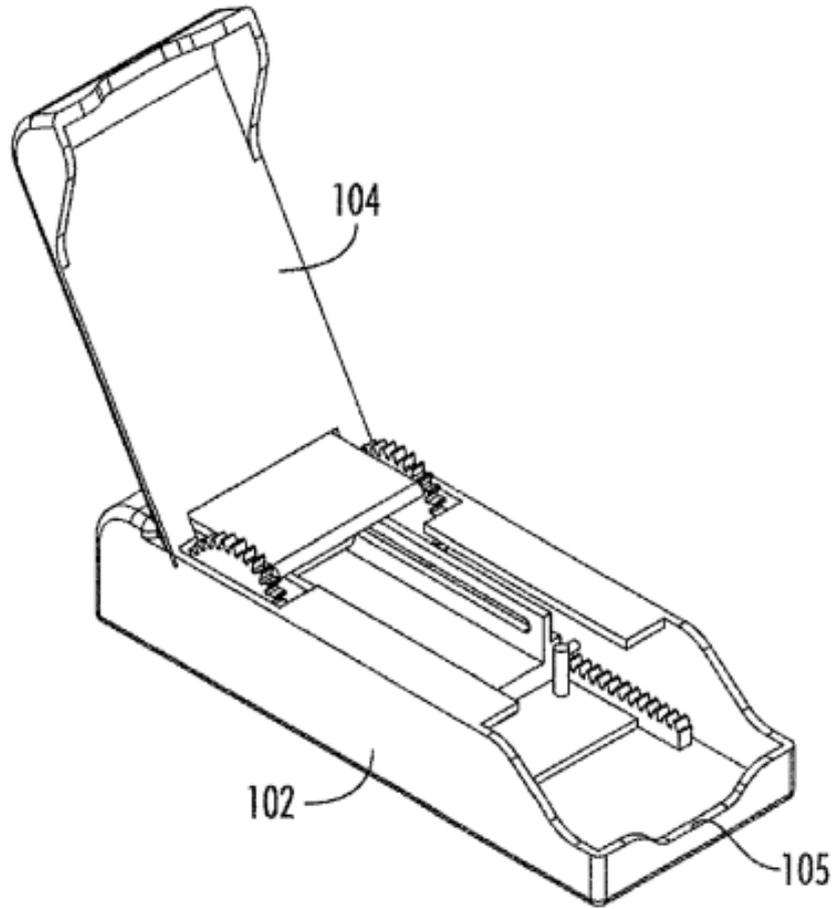


**Figura 9C**

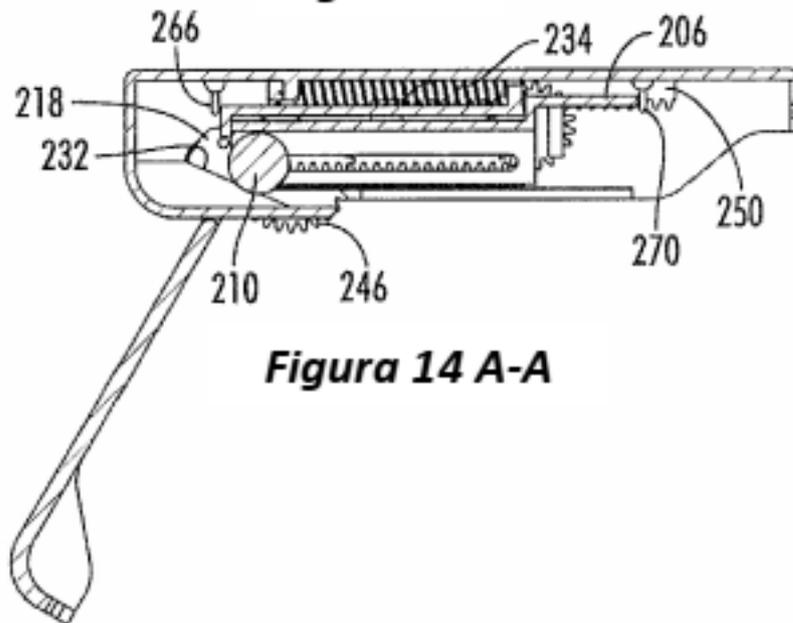
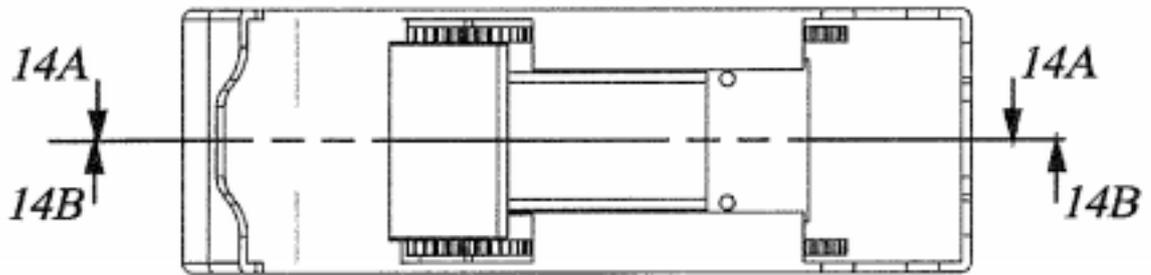
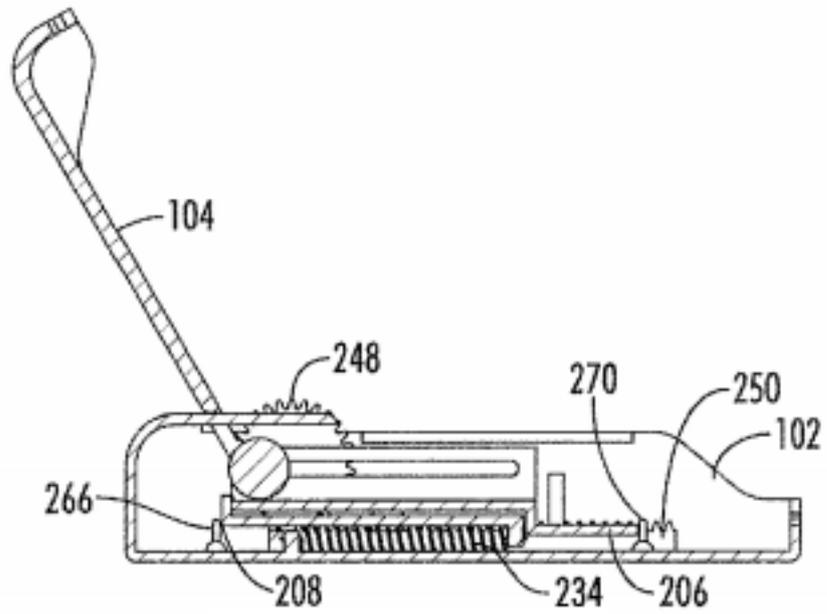


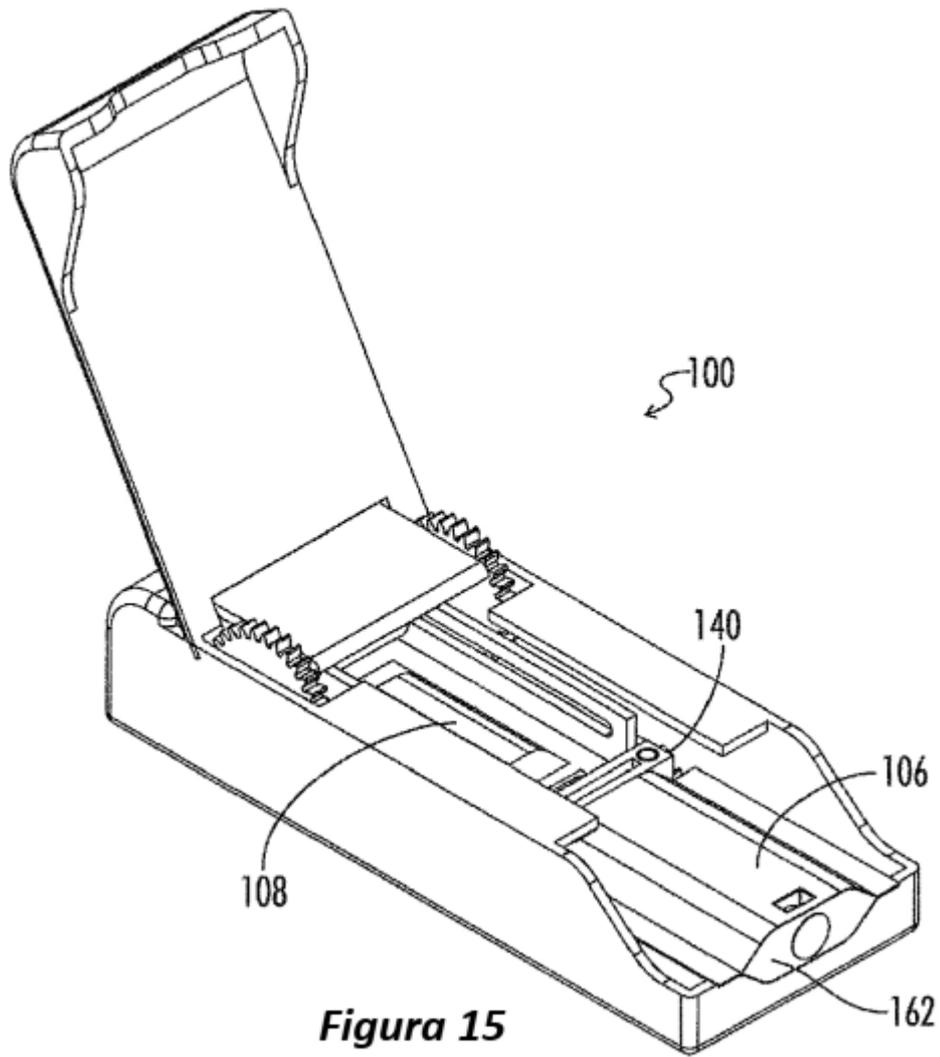
**Figura 10**



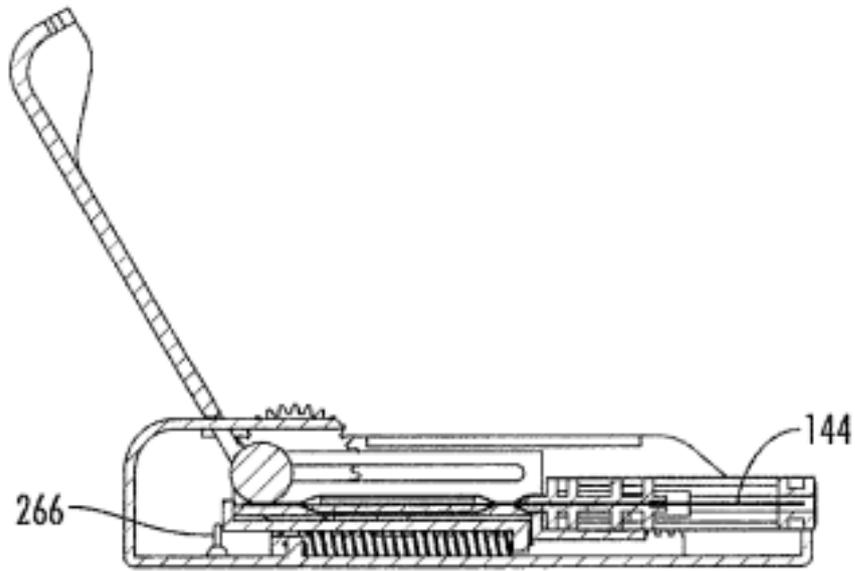


**Figura 13**

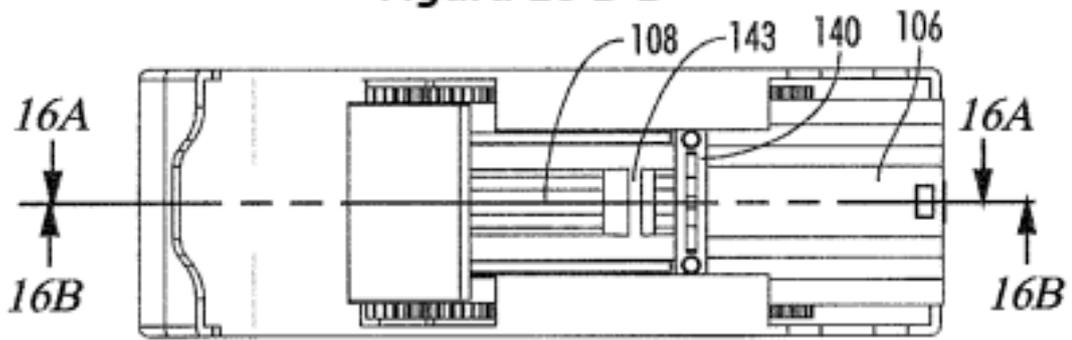




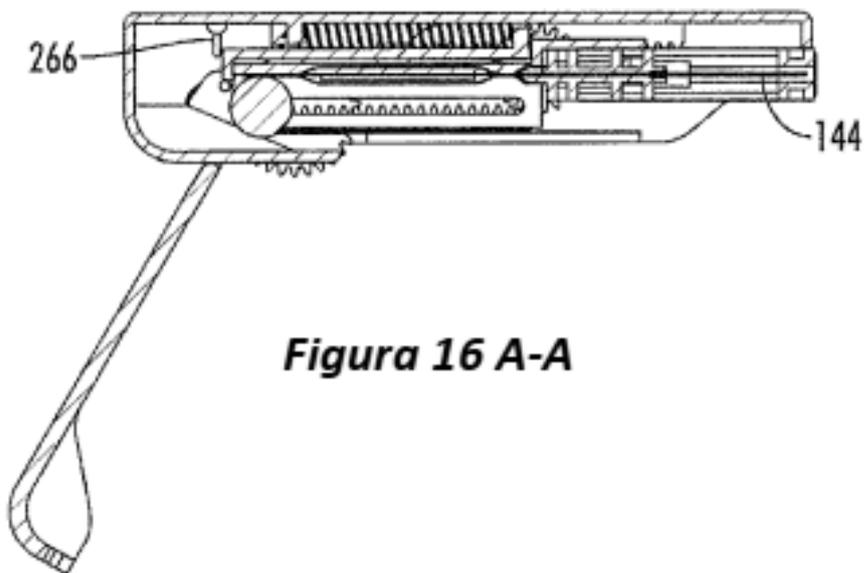
**Figura 15**



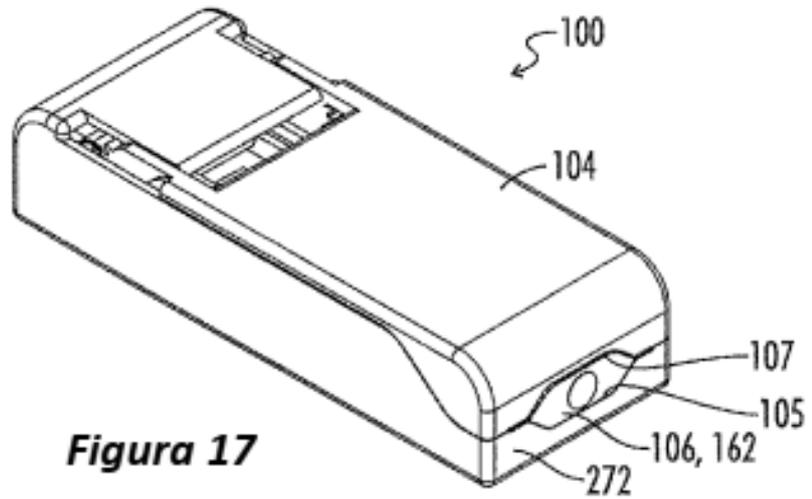
**Figura 16 B-B**



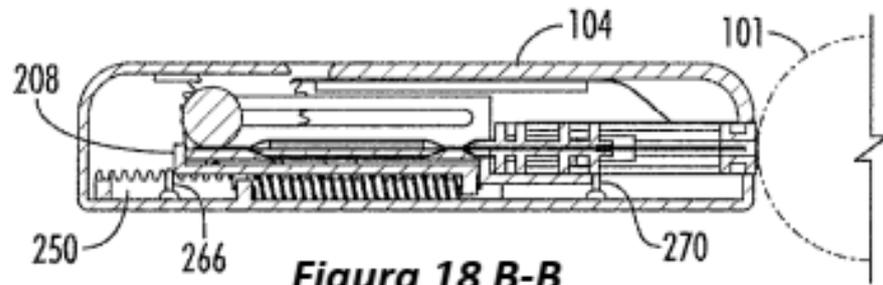
**Figura 16**



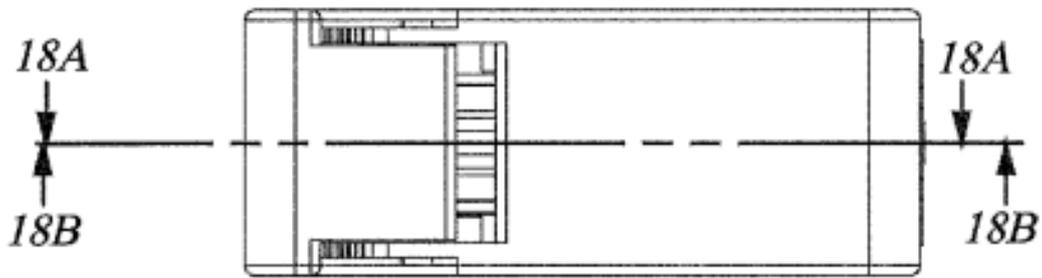
**Figura 16 A-A**



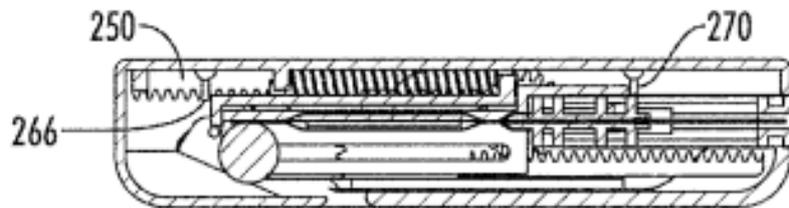
**Figura 17**



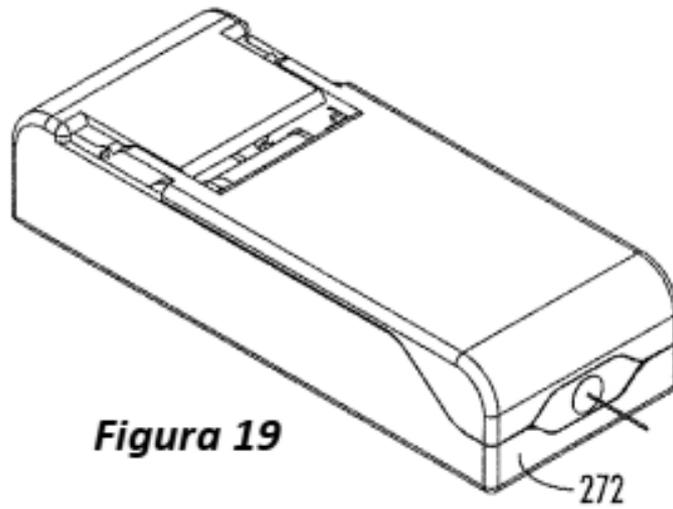
**Figura 18 B-B**



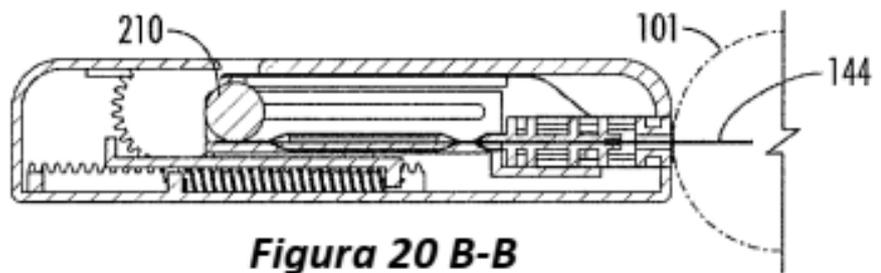
**Figura 18**



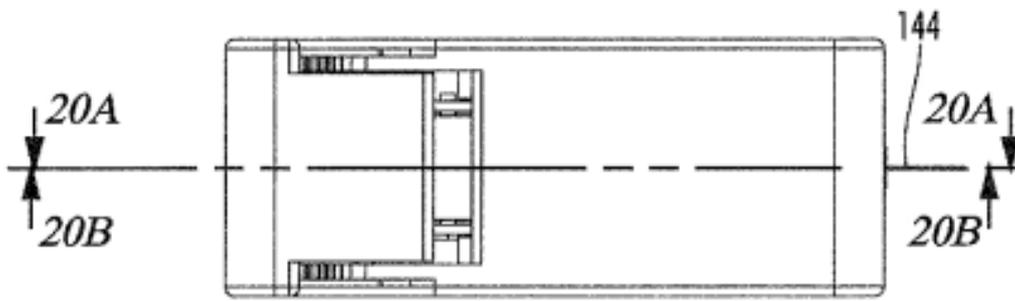
**Figura 18 A-A**



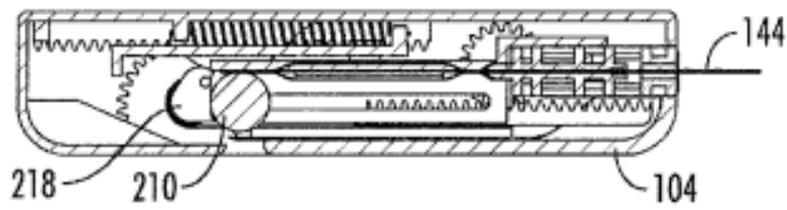
**Figura 19**



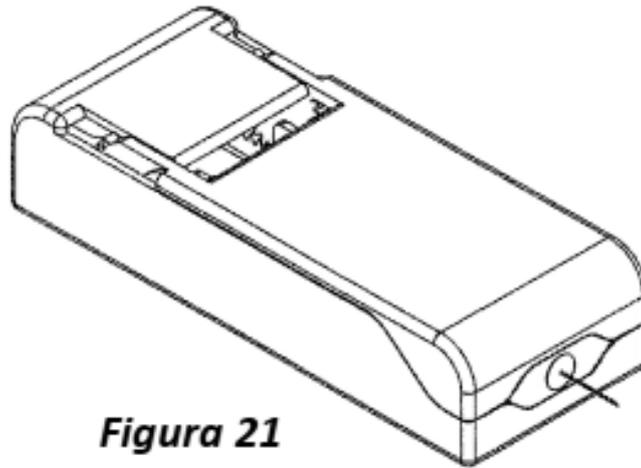
**Figura 20 B-B**



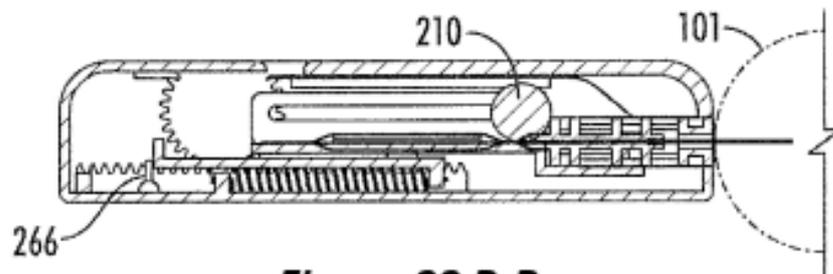
**Figura 20**



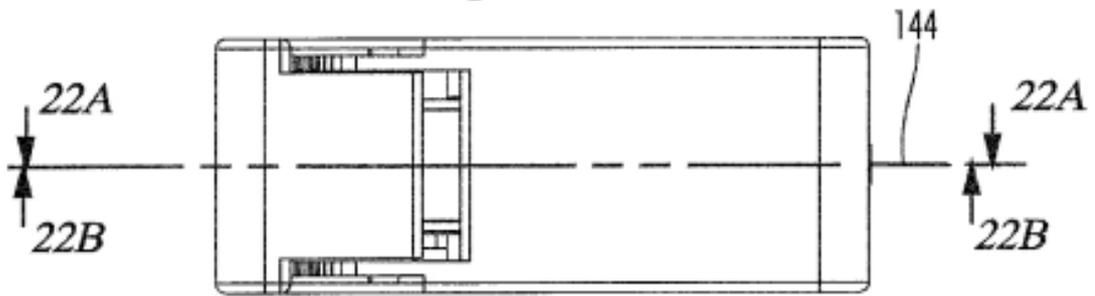
**Figura 20 A-A**



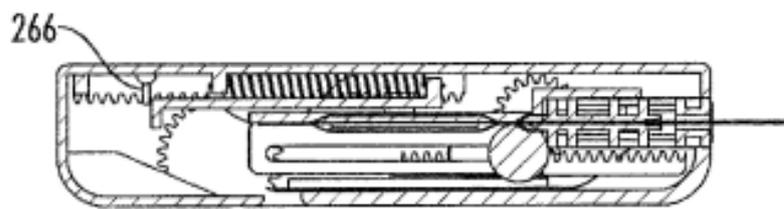
**Figura 21**



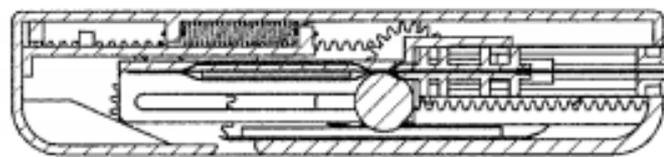
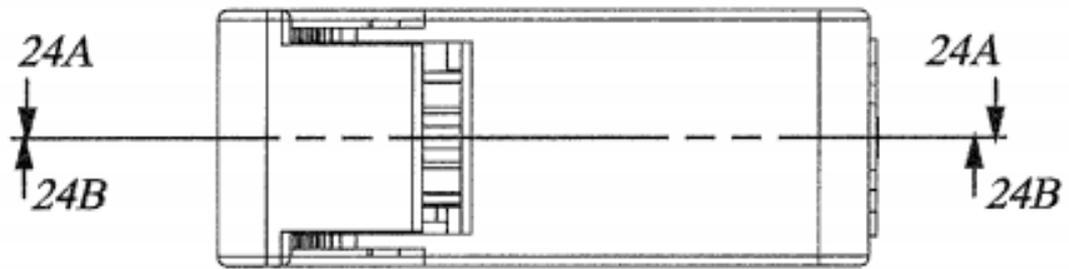
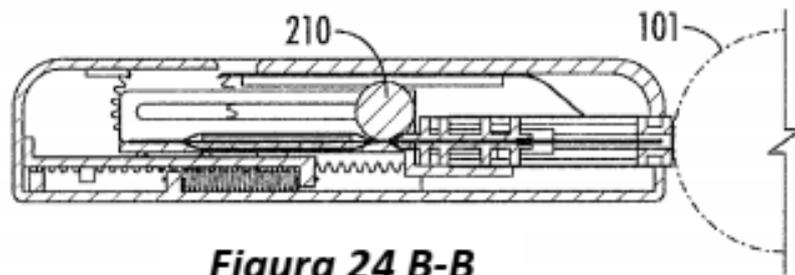
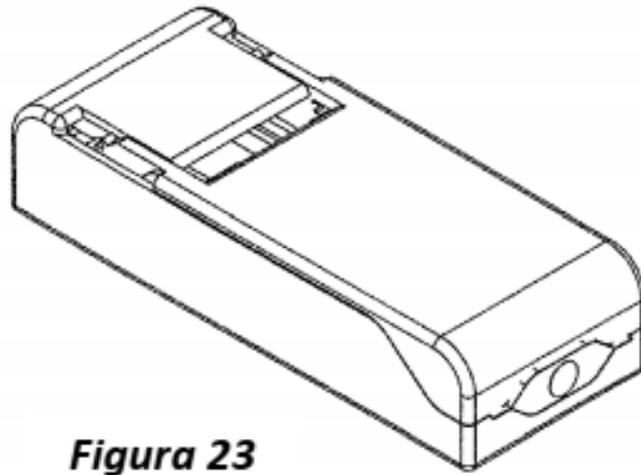
**Figura 22 B-B**

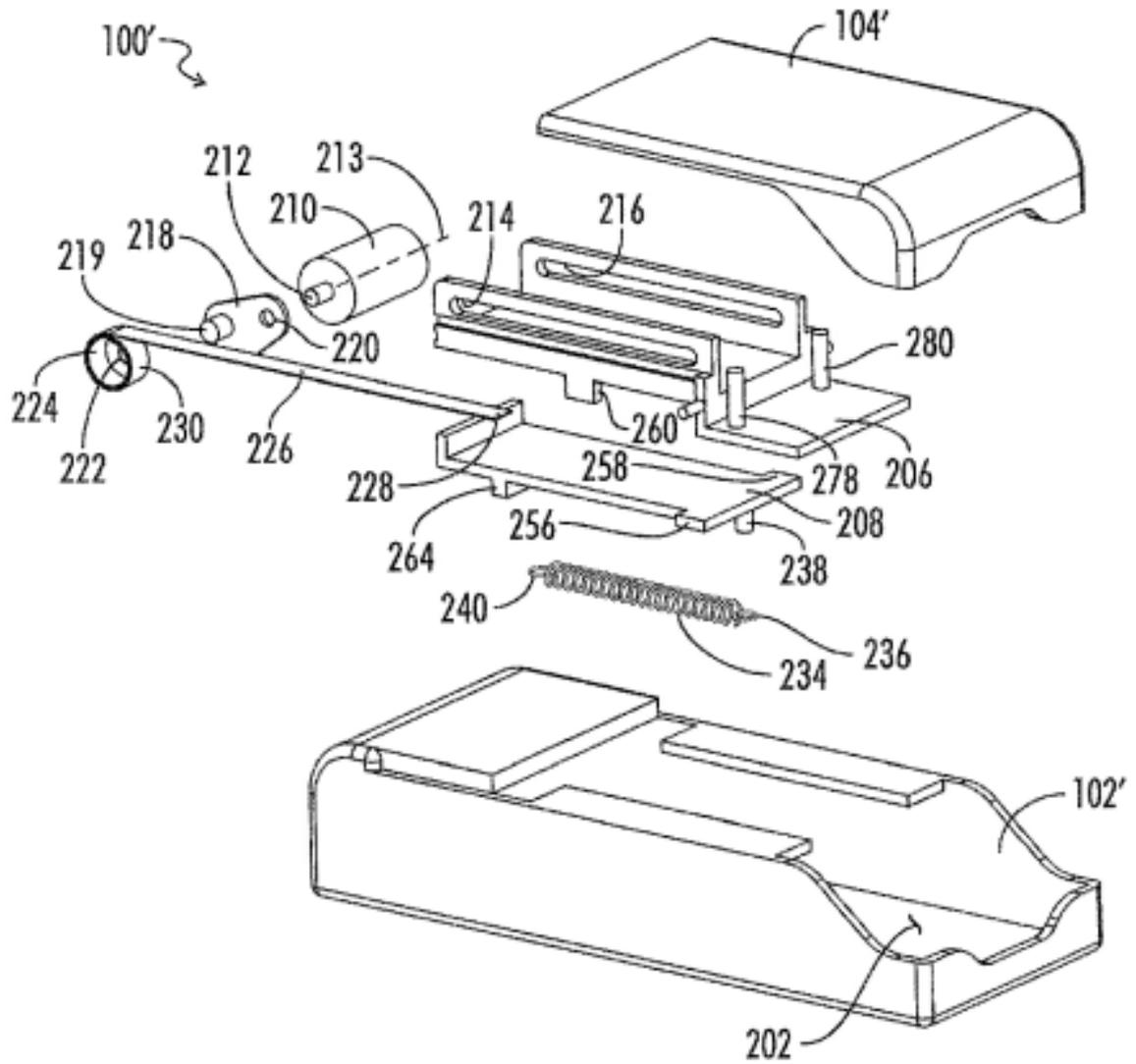


**Figura 22**

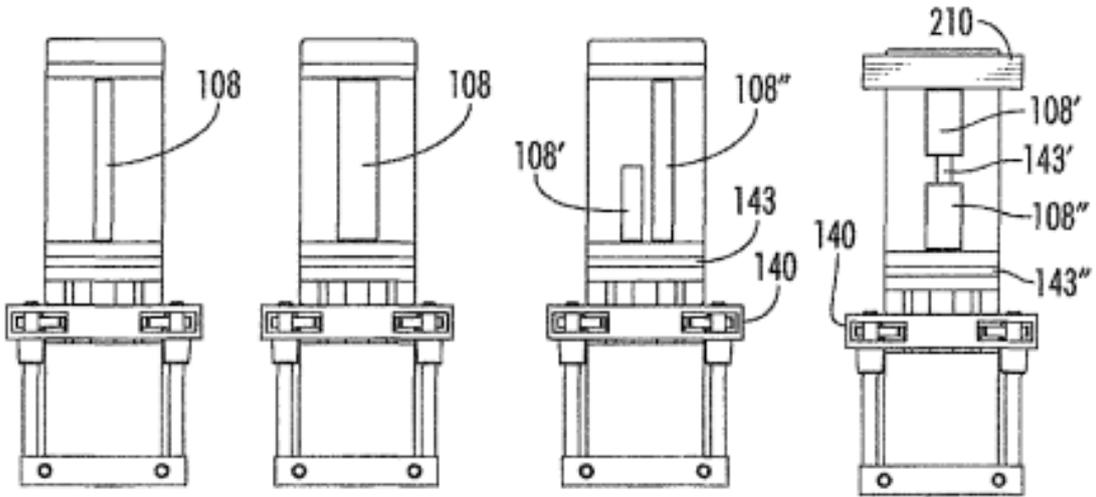


**Figura 22 A-A**

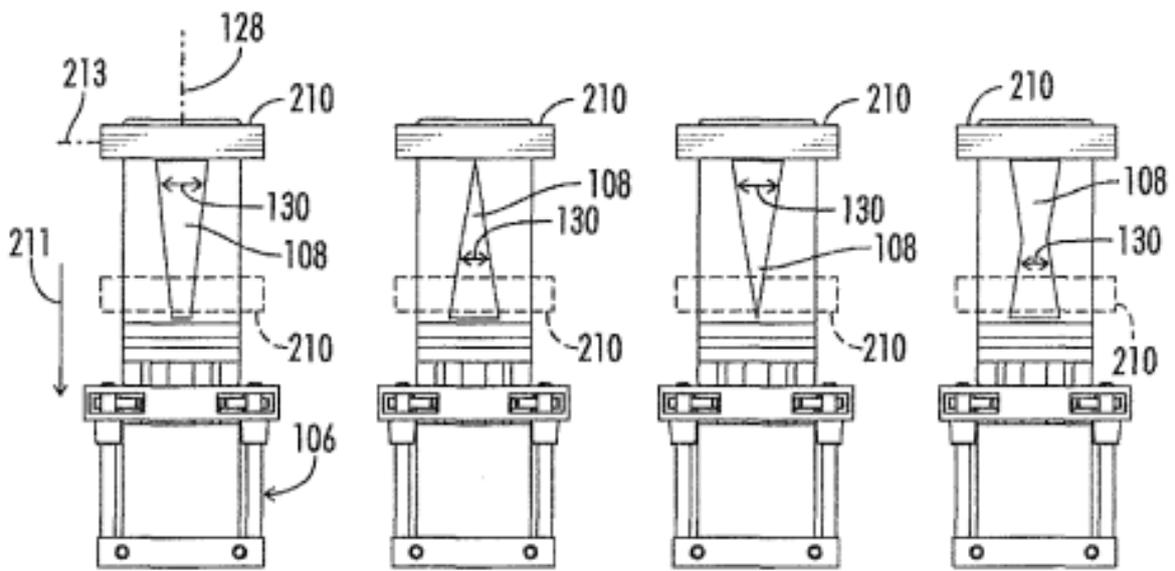




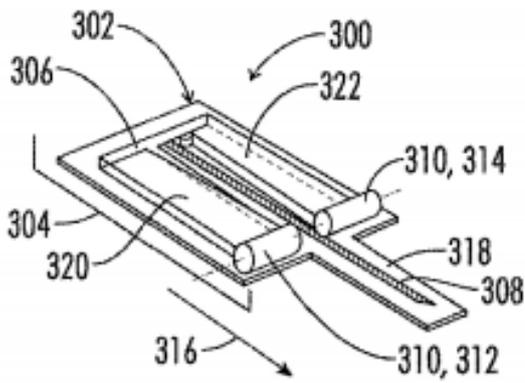
**Figura 25**



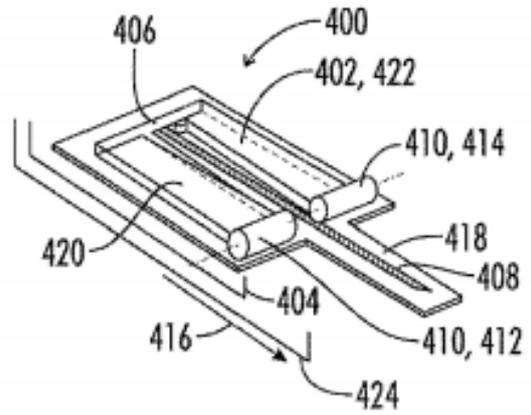
**Figura 26A**   **Figura 26B**   **Figura 26C**   **Figura 26D**



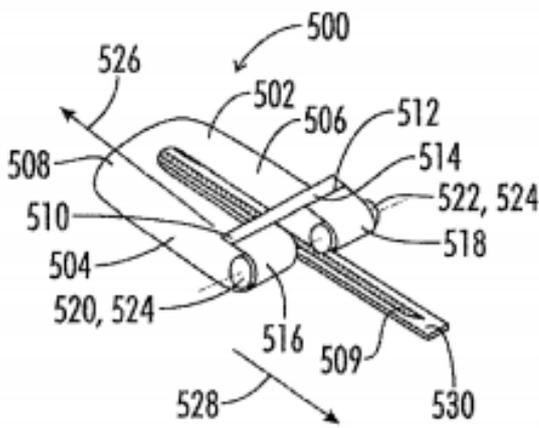
**Figura 26E**   **Figura 26F**   **Figura 26G**   **Figura 26H**



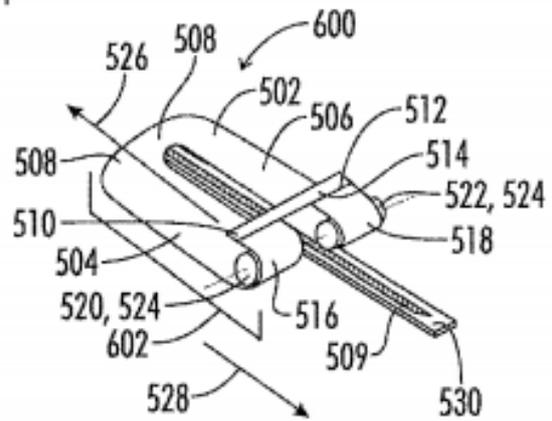
**Figura 27**



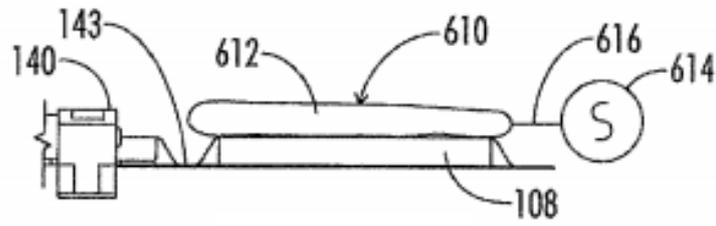
**Figura 28**



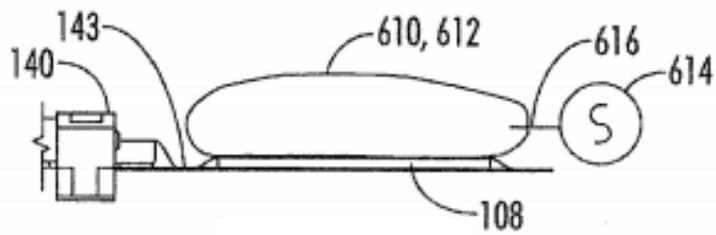
**Figura 29**



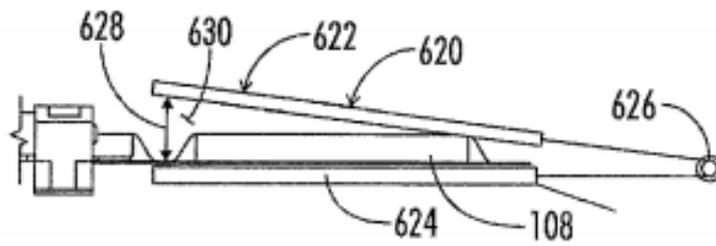
**Figura 30**



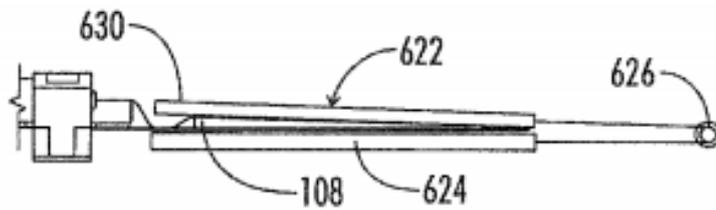
**Figura 31A**



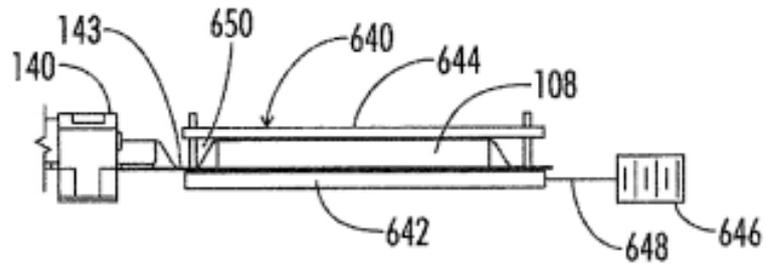
**Figura 31B**



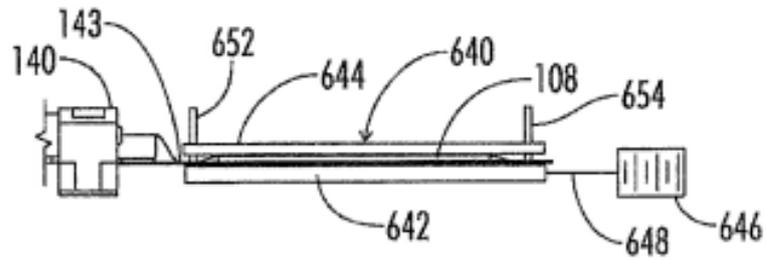
**Figura 32A**



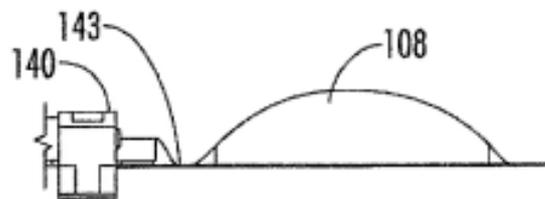
**Figura 32B**



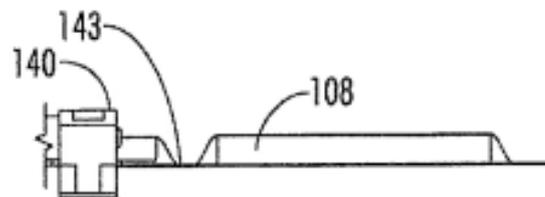
**Figura 33A**



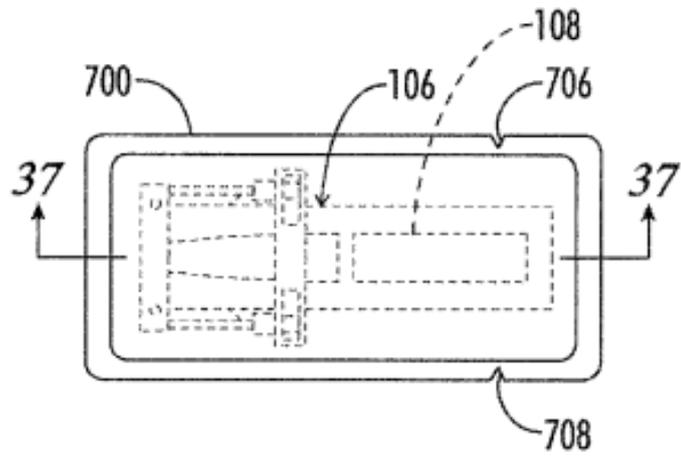
**Figura 33B**



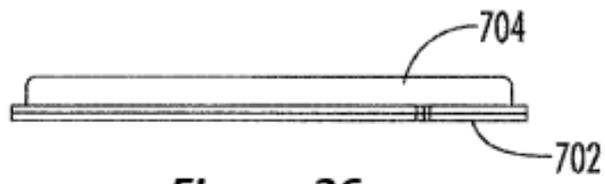
**Figura 34A**



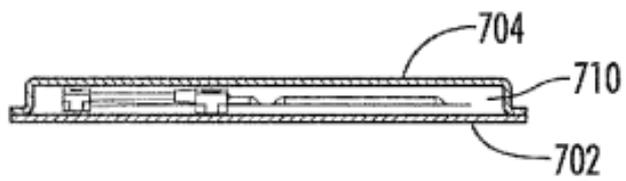
**Figura 34B**



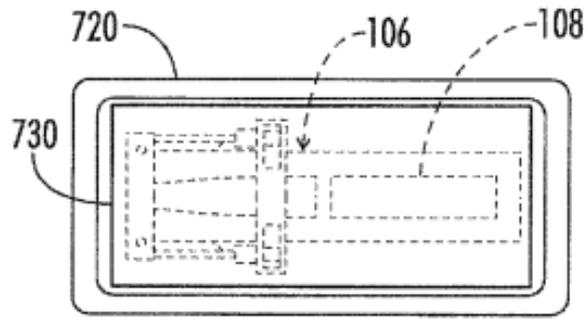
**Figura 35**



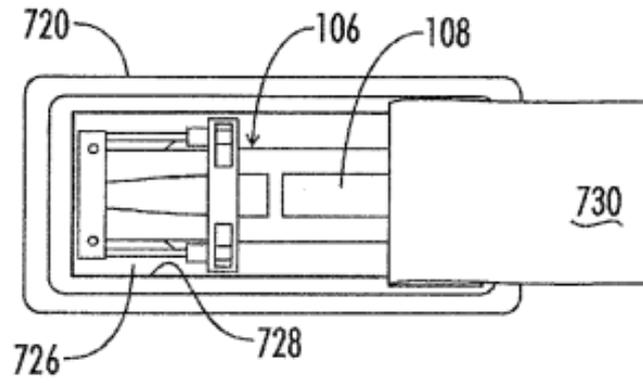
**Figura 36**



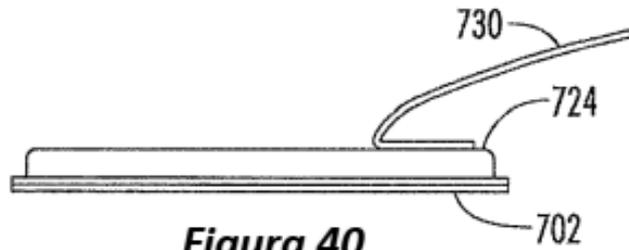
**Figura 37**



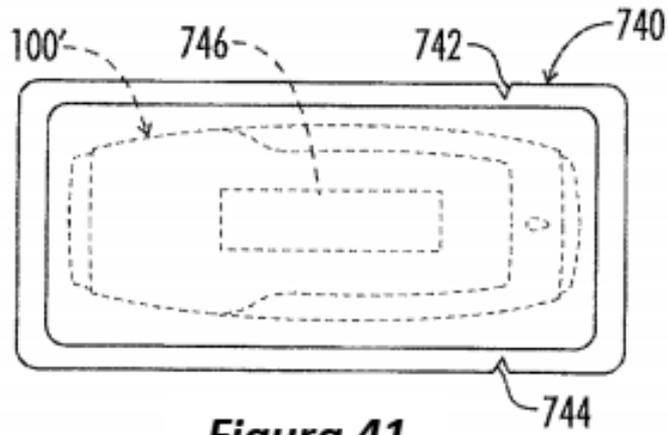
**Figura 38**



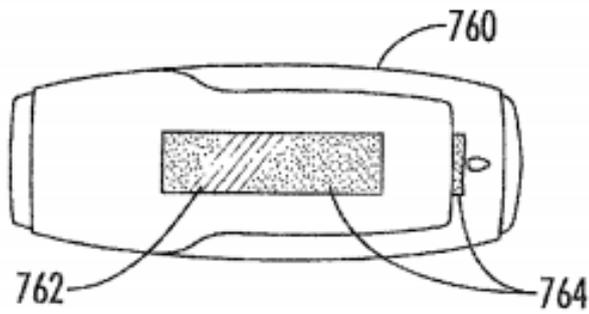
**Figura 39**



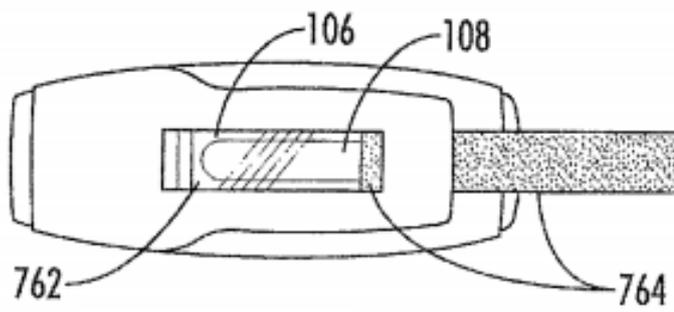
**Figura 40**



**Figura 41**



**Figura 42**



**Figura 43**