(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 814 256**

(51) Int. CI.:

A61M 5/315 (2006.01)
A61M 5/24 (2006.01)
A61M 5/32 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.11.2010 PCT/US2010/003059**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **09.06.2011 WO11068531**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2010 E 10834861 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2020 EP 2506890**

(54) Título: **Pluma de inyección con retroceso automático y control de última dosis**

(30) Prioridad:

01.12.2009 US 265562 P
04.06.2010 US 351465 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.03.2021

(73) Titular/es:

BECTON, DICKINSON AND COMPANY (100.0%)
1 Becton Drive
Franklin Lakes, NJ 07417-1880, US

(72) Inventor/es:

CRONENBERG, RICHARD;
QUINN, MICHAEL y
WU, HAIMING

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

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

Pluma de inyección con retroceso automático y control de última dosis

Campo de la invención

La presente solicitud se refiere a dispositivos de pluma de inyección de medicamento de múltiples dosis con una funcionalidad mejorada, que incluye una reducción mejorada de una dosis establecida y un control mejorado de la última dosis.

Antecedentes de la invención

En la técnica anterior se conocen varios dispositivos de pluma de inyección de medicamento. Estos dispositivos de la técnica anterior a veces incluyen características para posibilitar que un usuario corrija una dosis que se ha establecido demasiado grande, lo que puede denominarse "retroceso automático". Otra característica que pueden proporcionar algunos de los dispositivos de la técnica anterior es la capacidad de controlar una última dosis de un cartucho de medicamento de tal manera que un usuario no pueda establecer una dosis mayor que la cantidad restante de medicamento en el cartucho. Esta característica se conoce como control de última dosis o gestión de última dosis. Ambas características son deseadas por los usuarios de tales dispositivos de pluma; sin embargo, los dispositivos de la técnica anterior no cumplen satisfactoriamente estas necesidades. Muchos dispositivos de la técnica anterior pueden proporcionar una de estas características, pero no ambas. Además, muchos de los dispositivos de la técnica anterior requieren operaciones adicionales para realizar el retroceso automático, que son engorrosos y no intuitivos para el usuario. Así, existe la necesidad en la técnica de proporcionar una funcionalidad mejorada de los mecanismos de retroceso automático y de control de última dosis juntos en una pluma de inyección de medicamento.

El documento DE 10 2007 054019 A1 describe una pluma de inyección de medicamento.

Compendio de las realizaciones de la invención

Las realizaciones ejemplares de la presente invención abordan al menos los problemas y/o desventajas anteriores y proporcionan al menos las ventajas descritas a continuación.

Por consiguiente, una primera realización ejemplar de la presente invención proporciona una pluma de inyección de medicamento según la reivindicación 1.

Objetos, ventajas y características destacadas adicionales de las realizaciones ejemplares de la invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la siguiente descripción detallada, que, tomada junto con los dibujos adjuntos, describe realizaciones ejemplares de la invención.

Breve descripción de los dibujos

Las características y ventajas anteriores y otras ejemplares y ventajas de ciertas realizaciones ejemplares de la presente invención resultarán más evidentes a partir de la siguiente descripción de ciertas realizaciones ejemplares de la misma cuando se tomen junto con los dibujos adjuntos, en los que:

La Figura 1 representa una pluma de inyección de medicamento según una realización ejemplar de la presente invención;

Las Figuras 2A y 2B representan vistas en sección transversal desensambladas y ensambladas, respectivamente, de componentes ejemplares proporcionados en una pluma de inyección de medicamento según una primera realización ejemplar de la presente invención;

La Figura 2C representa una vista desensamblada de una aguja de pluma que se puede utilizar en realizaciones ejemplares de la presente invención;

Las Figuras 3A y 3B representan vistas de un alojamiento o cuerpo provisto en una pluma de inyección de medicamento según la primera realización ejemplar de la presente invención;

Las Figuras 4A y 4B representan vistas de un botón de ajuste de dosis provisto en una pluma de inyección de medicamento según la primera realización ejemplar de la presente invención;

Las Figuras 5A y 5B representan vistas de un miembro de retroceso provisto en una pluma de inyección de medicamento según la primera realización ejemplar de la presente invención;

Las Figuras 6A y 6B representan vistas de un elemento de clic provisto en una pluma de inyección de medicamento según la primera realización ejemplar de la presente invención;

La Figura 7 representa una vista de un activador y una disposición de husillo provistos en una pluma de inyección de medicamento según el primer ejemplo de realización de la presente invención;

Las Figuras 8A y 8B representan vistas de un elemento de detención de dosis provisto en una pluma de inyección de medicamento según la primera realización ejemplar de la presente invención;

Las Figuras 9A y 9B representan vistas de un freno de husillo provisto en una pluma de inyección de medicamento según la primera realización ejemplar de la presente invención;

Las Figuras 10A y 10B representan vistas de un mecanismo de acoplamiento de inyección alternativo provisto en una pluma de inyección de medicamento según la primera realización ejemplar de la presente invención;

Las Figuras 11A - 11F representan vistas de realizaciones alternativas de freno de husillo e inserto roscado provistas en una pluma de inyección de medicamento según la primera realización ejemplar de la presente invención;

Las Figuras 12A - 12E representan vistas de un mecanismo de clic al final de la inyección en una pluma de inyección de medicamento según la primera realización ejemplar de la presente invención;

La Figura 13 representa una vista de un mecanismo de clic de inyección silenciado en un bolígrafo de inyección de medicamento según la primera realización ejemplar de la presente invención;

Las Figuras 14A y 14B representan vistas de un mecanismo adicional para reducir la fricción entre componentes en una pluma de inyección de medicamento según la primera realización ejemplar de la presente invención;

Las Figuras 15A y 15B representan mecanismos ejemplares para conectar un cartucho a una pluma de inyección de medicamento según la primera realización ejemplar de la presente invención;

Las Figuras 16A y 16B representan vistas en sección transversal desensambladas y ensambladas, respectivamente, de componentes ejemplares provistos en una pluma de inyección de medicamento según una segunda realización ejemplar que no forma parte de la presente invención;

La Figura 17 representa una vista de un activador y una disposición de husillo provistos en una pluma de inyección de medicamento según la segunda realización ejemplar;

La Figura 18 representa una vista de un mecanismo de control de última dosis provisto en una pluma de inyección de medicamento según la segunda realización ejemplar;

Las Figuras 19A y 19B representan vistas de mecanismos alternativos de control de última dosis provistos en una pluma de inyección de medicamento según la segunda realización ejemplar;

La Figura 20 representa una vista en sección transversal ensamblada de componentes ejemplares provistos en una pluma de inyección de medicamento según una tercera realización ejemplar que no forma parte de la presente invención;

La Figura 21 representa una vista de un cuerpo provisto en una pluma de inyección de medicamento según la tercera realización ejemplar;

La Figura 22 representa una vista de un inserto provisto en una pluma de inyección de medicamento según la tercera realización ejemplar;

La Figura 23 representa una vista de un activador provisto en una pluma de inyección de medicamento según la tercera realización ejemplar;

La Figura 24 representa una vista de un botón de ajuste de dosis provisto en una pluma de inyección de medicamento según la tercera realización ejemplar; y

La Figura 25 representa una vista de un miembro de retroceso provisto en una pluma de inyección de medicamento según la tercera realización ejemplar.

En todos los dibujos, se comprenderá que los números de referencia similares se refieren a elementos, características y estructuras similares.

Descripción detallada de las realizaciones ejemplares

Los objetos ejemplificados en esta descripción se proporcionan para ayudar a una comprensión completa de las realizaciones ejemplares de la presente descripción con referencia a las figuras de los dibujos adjuntos. Por consiguiente, los expertos en la técnica reconocerán que se pueden realizar varios cambios y modificaciones de las realizaciones ejemplares descritas en la presente memoria sin desviarse del alcance de la invención reivindicada. También, las descripciones de funciones y construcciones bien conocidas se omiten para mayor claridad y concisión.

Con referencia a las figuras de los dibujos, particularmente a la Figura 1, se muestra una pluma de inyección de medicamento y se designa generalmente con el número de referencia 10. La pluma 10 de inyección de medicamento puede utilizarse para la administración de diversos medicamentos, preferiblemente de naturaleza líquida, que

incluyen, pero no se limitan a, insulina y hormona del crecimiento humana. El término "medicamento" se utiliza de manera ilustrativa y no limitativa para referirse a cualquier sustancia que pueda inyectarse a un paciente para cualquier propósito. La pluma 10 de inyección de medicamento se proporciona para administrar múltiples inyecciones, cuya dosis o volumen puede establecerse por el usuario y puede variar para cada inyección. Las realizaciones ejemplares de la pluma 10 de inyección de medicamento de la presente descripción pueden ser, bien desechables o bien reutilizables cuando se ha agotado el suministro de medicamento que contiene.

Con referencia a las Figuras 2A y 2B, en una realización ejemplar, la pluma 10 de inyección de medicamento incluye generalmente una tapa 12, un soporte 14 de cartucho, un rotor 16, un alojamiento o cuerpo 18, un botón de dosificación 20, un miembro 22 de retroceso, un miembro 24 de accionamiento, un husillo 26, un miembro 28 de tope de dosis, un miembro 30 de clic bidireccional, un freno 32 de husillo y un pulsador 34.

El soporte 14 de cartucho está formado para alojar un cartucho 36 de medicamento, que puede ser de cualquier diseño convencional. A modo de ejemplo no limitativo, el cartucho 36 puede incluir un tabique 38 elastomérico en una extremidad distal del mismo, y una extremidad 37 proximal abierta que expone un émbolo 40 deslizante. Dentro del cartucho 36 hay un medicamento entre el tabique 38 y el émbolo 40. Como se describirá con más detalle a continuación, el rotor 16 está configurado para aplicarse al émbolo 40 y forzar un movimiento distal del mismo para expulsar el medicamento del cartucho 36. El rotor 16 incluye una abertura formada para fijar por salto elástico o aplicarse de otro modo a una porción de talón de la extremidad 27 distal (Figura 7) del husillo 26 al montar el rotor 16 sobre el husillo 26. Se utiliza una aguja 11 de pluma estándar (Figura 2C) para administrar el medicamento desde la pluma 10 de inyección de medicamento. La aguja es una cánula 5 de dos extremidades que está montada de manera roscada en las roscas 42 del soporte 14 del cartucho, como es bien conocido en la técnica. Una extremidad de la cánula 5 está expuesta para su inserción en un paciente, mientras que la segunda extremidad de la cánula está dispuesta para perforar el tabique 38 del cartucho 36. Después de la administración de una dosis establecida, la aguja 11 puede retirarse, en cuyo caso, el tabique 38 se puede cerrar herméticamente así mismo. La tapa 12 está formada para montarse de forma liberable sobre el soporte 14 del cartucho, tal como con una fijación por salto elástico u otra aplicación que se puede liberar, para limitar la contaminación del tabique 38 y las porciones circundantes del soporte 14 del cartucho. Un brazo 13 de sujeción elástico puede extenderse desde la tapa 12 para proporcionar una fuerza de sujeción para retener la pluma 10 de inyección en el bolsillo, bolso o estuche de transporte del usuario. También se pueden proporcionar una o más ventanas 15 en el soporte 14 del cartucho para dar una indicación visual del volumen de medicamento restante en el cartucho 36.

En la Figura 2C se muestra una vista en perspectiva despiezada de una aguja 11 de pluma de una pluma de inyección ejemplar. La aguja 11 de la pluma incluye la cubierta (protector exterior) 1, un protector 2 interior, una cánula 5 de aguja y un conector 3. Durante la fabricación, se inserta una extremidad proximal de la cánula 5 de aguja en una abertura central en la extremidad 4 distal (paciente) del conector 3 hasta que una longitud predeterminada de la extremidad distal (paciente) de la cánula 5 de aguja permanece extendida. La cánula 5 de la aguja se fija con epoxi o adhesivo en la extremidad 4 distal del conector 3. Para proteger a los usuarios de lesiones y que la cánula 5 de la aguja se dañe, el protector 2 interior cubre la porción expuesta de la cánula 5 de la aguja. La extremidad proximal abierta del protector 2 interior se coloca sobre la porción expuesta de la cánula 5 de la aguja. La extremidad proximal abierta de la cubierta 1 envuelve el protector 2 interior, la cánula 5 de la aguja y el conector 3. La extremidad distal de la tapa 1 está cerrada para impedir la contaminación y el daño de los componentes internos de la aguja 11 de la pluma y para impedir lesiones a cualquiera que pueda manipularla antes de su uso. Cuando el usuario está listo para utilizar la aguja de la pluma, el conector 3 se enrosca en la rosca 42 del soporte 14 de cartuchos de la pluma 10 de inyección (Figuras 1, 2A y 2B), y la cubierta 1 y el protector 2 se retiran por separado del subconjunto del conector 3/cánula 5 mediante una acción de tracción. La extremidad distal del protector 2 interior está cerrado para proteger al usuario de un pinchazo accidental con la aguja por la cánula 5 de la aguja después de que se retire la cubierta 1. A continuación, se retira el protector 2 interior para acceder a la cánula 5 de la aguja.

Con referencia a las Figuras 3 A y 3B, el cuerpo 18 es generalmente cilíndrico e incluye un tabique o pared 50 cilíndrica que se extiende a través del interior del cuerpo 18 a través del cual se forma un canal 51 que comprende una abertura 52. La pared 50 cilíndrica divide eficazmente el cuerpo 18 en dos compartimentos, un primer compartimento próximo a la pared 50 para alojar la pluralidad de componentes de inyección y ajuste de dosis, como se muestra en las Figuras 2A y 2B, y un segundo compartimento distal de la pared 50 para alojar el freno 32 de husillo y conectarlo al soporte 14 del cartucho. El canal 51 comprende roscas 54 internas que aplican de manera roscada, roscas correspondientes del husillo 26. En una realización ejemplar, el husillo 26 está provisto de una sección transversal no circular, en cuyo caso, la abertura 52 está definida para permitir el movimiento de rotación y por lo tanto axial del husillo 26 a través del mismo. Se proporciona una pluralidad de segundas roscas 56 en el interior del cuerpo 18 en el primer compartimento y se aplican de forma roscada con las roscas 62 correspondientes proporcionadas en el botón 20 de ajuste de dosis, como se describe más adelante. El cuerpo 18 incluye preferiblemente una ventana 57 que posibilita al usuario ver una dosis establecida indicada en la superficie exterior del botón 20 de ajuste de dosis. Como se describe más adelante, se proporciona una serie de escalones o dientes 55 en ángulo en el interior del segundo compartimento del cuerpo 18, rodeando circunferencialmente la extremidad distal del canal 51. Los dientes 55 se proporcionan como parte de un acoplamiento unidireccional con el freno 32 de husillo para permitir que el husillo 26 gire a través del canal 51 en una sola dirección, lo que hace que el husillo expulse el medicamento del cartucho 36. En una realización ejemplar, el cuerpo 18 también incluye una nervadura o ranura 58 circunferencial sobre la que se puede montar el soporte 14 del cartucho con una fijación por salto elástico.

Con referencia a las Figuras 4A y 4B, un botón 20 de ajuste de dosis generalmente cilíndrico con extremidades proximal y distal abiertas está provisto de una porción proximal agrandada o mango 60 que define una característica similar a un botón. El mango 60 puede incluir una pluralidad de ranuras 61 que posibilitan al usuario para agarrar con seguridad el mango 60 para establecer una dosis de medicamento para una inyección. El botón 20 de ajuste de dosis incluye al menos un elemento 62 de rosca provisto en su superficie externa, preferiblemente cerca de la extremidad distal y que aplica de manera roscada, roscas 56 correspondientes en el interior del cuerpo 18. El usuario establece una dosis de inyección girando el botón 20 de ajuste de dosis en una dirección predeterminada. Debido a la aplicación roscada con el cuerpo 18, la rotación del botón 20 de ajuste de dosis se traduce en un movimiento axial del botón de ajuste de dosis en la dirección proximal que se extiende desde y hacia fuera del cuerpo 18. En la superficie exterior del cuerpo 18, hay una pluralidad de marcas de dosificación (no mostradas) que indican una dosis establecida para ser vista a través de la ventana 57 provista en el cuerpo 18.

Se proporciona una pluralidad de crestas 63 dirigidos radialmente en forma circunferencial a lo largo de la superficie interior del botón 20 de ajuste de dosis adyacente al mango 60. Las crestas 63 proporcionan parte de un medio para hacer clic junto con un elemento 82 de rueda dentada dirigido hacia el exterior proporcionado en el brazo 81 de clic (Figuras 6A, 6B) del elemento 30 de clic. Cada una de las crestas 63 comprende un borde inclinado y una cara plana para permitir un movimiento de rotación relativo entre el botón 20 de ajuste de dosis y el elemento 30 de clic solamente en una dirección en la que el brazo 81 de clic es habilitado para deslizarse sobre las crestas 63, proporcionando así una señal audible y táctil. Adicionalmente, los bordes proximales de las crestas 63 definen una superficie enfrentada proximalmente que tiene una pluralidad de dientes 64 dispuestos sobre ella. En una realización ejemplar, los dientes 64 se incluyen como parte de un mecanismo de embrague cuando se aplican a los dientes 74 correspondientes (Figuras 5A y 5B) dispuestos en el miembro 22 de retroceso. Cuando se presionan juntos durante la inyección, los dientes 64 y 74 se bloquean juntos, impidiendo así la rotación relativa entre el miembro 22 de retroceso y el botón 20 de ajuste de dosis, como se describe más adelante. Adicionalmente, durante el ajuste de la dosis, los dientes 64 provistos en el botón 20 de ajuste de dosis funcionan como un estante, provocando el movimiento axial del miembro 74 de retroceso junto con el botón 20 de ajuste de dosis, ya que el botón de ajuste de dosis se gira y se mueve axialmente fuera del cuerpo. 18. El botón 20 de ajuste de dosis también incluye una pluralidad de chavetas o estrías 65 que se extienden longitudinalmente, provistos sustancialmente a lo largo de la superficie interior, que se extiende preferiblemente desde la extremidad distal abierta hasta la porción 60 proximal agrandada. Las estrías 65 longitudinales se aplican a las ranuras 95 correspondientes provistas en el exterior del miembro 28 de tope de dosis para impedir la rotación relativa entre el botón 20 de ajuste de dosis y el miembro 28 de tope de dosis, pero para permitir un movimiento axial relativo entre ellos.

El miembro 22 de retroceso comprende un miembro alargado generalmente cilíndrico como se muestra en las Figuras 5A y 5B. Provisto cerca de la extremidad proximal del miembro 22 de retroceso hay una pluralidad de crestas 73 separadas a lo largo de la superficie externa del mismo. Cuando se ensambla la pluma 10 de inyección ejemplar, las crestas 73 del miembro 22 de retroceso se enfrentan a las crestas 63 provistas en la superficie interna del botón 20 de ajuste de dosis. Las crestas 73 incluyen bordes inclinados y caras planas para aplicar un elemento 84 de trinquete dirigido hacia el interior proporcionado en el brazo 83 flexible del elemento 30 de clic. Como se ha descrito anteriormente de manera similar, las crestas 73 posibilitan un movimiento de rotación relativo entre el miembro 22 de retroceso y el elemento 30 de clic en sólo una dirección en la que el elemento 84 de trinquete dirigido hacia el interior es habilitado para deslizarse sobre las crestas 73 proporcionando una señal audible y táctil. La dirección permitida de rotación relativa entre el miembro 22 de retroceso y el elemento 30 de clic es en la dirección opuesta a la habilitada por una aplicación similar entre el botón 20 de ajuste de dosis y el elemento 30 de clic, de manera que la rotación relativa entre el botón 20 de ajuste de dosis y el miembro 22 de retroceso es bidireccional.

El elemento 30 de clic se describe con referencia a las Figuras 6A y 6B. Como se muestra, el elemento 30 de clic es un elemento cilíndrico similar a un tubo que comprende una pluralidad de brazos 81 y 83 radialmente flexibles dispuestos de forma opuesta entre sí. El elemento 30 de clic se construye preferiblemente con una dimensión longitudinal similar a la longitud de las porciones de crestas 63, 73 provistas en el botón 20 de ajuste de dosis y el miembro 22 de retroceso, respectivamente. El brazo 81 flexible incluye un elemento 82 de trinquete dirigido hacia el exterior provisto en la extremidad libre del mismo que mira hacia las crestas 63 provistas en el interior del botón 20 de ajuste de dosis. El brazo 83 flexible, por otro lado, incluye un elemento 84 de trinquete dirigido hacia el interior provisto en la extremidad libre del mismo que mira hacia las crestas 73 provistas en el exterior del miembro 22 de retroceso. Durante el ajuste de la dosis, se permite que el elemento 30 de clic gire con relación tanto al miembro 22 de retroceso como al botón 20 de ajuste de la dosis, pero solamente en una dirección con respecto a cada uno. En otras palabras, durante el ajuste de la dosis, el elemento 30 de clic se bloquea de forma giratoria a uno de los miembros 22 de retroceso o al botón 20 de ajuste de la dosis mediante los brazos flexibles 83 y 81, respectivamente, dependiendo de la dirección de rotación relativa, bien para el ajuste normal de una dosis, o bien para el retroceso automático de la dosis establecida. Cuando el botón 20 de ajuste de dosis se gira en la dirección en la que las crestas 63 están habilitadas para deslizarse sobre el elemento 82 de trinquete dirigido hacia el exterior y producir una señal audible, el elemento 30 de clic no se mueve de forma giratoria con respecto al miembro 22 de retroceso ya que se impide tal movimiento mediante una aplicación entre el brazo 83 de clic y las crestas 73. A la inversa, cuando el botón 20 de ajuste de dosis se gira en la dirección opuesta, el elemento 82 de trinquete dirigido hacia el exterior se aplica a una de las crestas 63 haciendo que el elemento de clic gire junto con el botón 20 de ajuste de dosis. En este

caso, ahora se permite que el elemento 84 de trinquete dirigido hacia el interior se deslice más allá de las crestas 73 del miembro de retroceso, produciendo por ello una señal audible.

La construcción ejemplar del elemento 30 de clic descrita anteriormente permite la rotación relativa en ambas direcciones entre el miembro 22 de retroceso y el botón 20 de ajuste de dosis. Tal elemento de clic de no se limita al diseño representado en las Figuras 6A y 6B. Cualquier elemento o elementos similares que posibilitan el movimiento giratorio en ambas direcciones entre el miembro 22 de retroceso y el botón 20 de ajuste de dosis, como se ha descrito anteriormente, puede implementarse en esta realización, como resultará evidente para un experto en la técnica.

Como se muestra en la Figura 5A, el miembro 22 de retroceso incluye un elemento 71 adaptador para fijar por salto elástico con una cavidad interna del pulsador 34. El pulsador 34 es de cualquier diseño convencional, pero se prefiere que la aplicación de fijación por salto elástico posibilite que el pulsador gire libremente sobre el elemento 71 adaptador. Alternativamente, el pulsador 34 puede formarse unitariamente con el elemento 71 adaptador. Adicionalmente, como se muestra en la Figura 5B, se proporciona una pluralidad de chavetas o estrías 75 que se extienden longitudinalmente a lo largo de la superficie cilíndrica interna del miembro 22 de retroceso. Las estrías 75 están formadas para aplicarse las correspondientes ranuras 85 longitudinales provistas en la superficie externa del elemento 24 activador, mostrado en la Figura 7, impidiendo así la rotación relativa entre el miembro 22 de retroceso y el activador 24, mientras que permite el movimiento axial relativo entre ellos. Con referencia a la Figura 7, el activador 24 incluye extremidades proximal y distal abiertas que proporcionan un paso 86 para el husillo 26. En una realización ejemplar, el paso 86 comprende una sección transversal no circular correspondiente a la sección transversal no circular del husillo 26, impidiendo así la rotación relativa entre ellos. El activador 24 incluye un disco 87 formado en la extremidad proximal para la aplicación de fijación por salto elástico con al menos una lengüeta 97 flexible proporcionada en la superficie interior del elemento 28 de detención de dosis (Figura 8A). Con la aplicación de fijación por salto elástico, el activador 24 se fija axialmente con relación al elemento 28 de detención de dosis, pero aún es capaz de girar con relación al mismo. El activador 24 también puede incluir una o más patas 88 flexibles predispuestas hacia dentro para aplicar el husillo 26. Puede proporcionarse una pata 88 flexible para reducir cualquier juego entre las secciones transversales de conexión del husillo 26 y la abertura 86 para mejorar la precisión de la dosis de la pluma 10 de inyección ejemplar.

Con referencia a las Figuras 8A y 8B, un elemento 28 de detención de dosis generalmente cilíndrico se proporciona para posibilitar el control de la última dosis de manera que no se pueda establecer o marcar una dosis que sea mayor que la cantidad de medicamento restante en el cartucho 36, como se explica más adelante. El elemento 28 de detención de dosis incluye una pluralidad de ranuras 95 longitudinales en la superficie externa del mismo. Las ranuras 95 se aplican a las estrías 65 correspondientes provistas en el interior del botón 20 de ajuste de dosis, impidiendo así la rotación relativa entre ellas, pero permitiendo el movimiento axial relativo. El elemento 28 de detención de dosis tiene una extremidad 91 proximal abierta y una extremidad 92 distal abierta, comprendiendo preferiblemente la extremidad 92 distal una sección de diámetro reducido. La extremidad 92 distal abierta define una abertura roscada con roscas 93 dispuestas en la misma para aplicar de manera roscada las roscas 25 correspondientes del husillo 26 cuando se ensambla. La extremidad 91 proximal define un miembro 22 de retroceso del alojamiento de la cavidad, un activador 24 y un husillo 26. Se proporcionan lengüetas 97 flexibles adyacentes a la extremidad 92 distal abierta, que se extienden hacia el interior del elemento 28 de detención de dosis. Se proporciona un rebaje 96 o corte en la pared cilíndrica externa del elemento de detención de dosis que define un área en la que se permite que se flexionen las lengüetas 97 flexibles. Durante el ensamblaje, el activador 24 se inserta en la extremidad 91 proximal abierta, sobre la cual el disco 87 dispuesto cerca de la extremidad distal del activador 24 aplica las lengüetas 97 flexibles y hace que se flexionen hacia fuera en el rebaje 96 hasta que el disco 87 se mueva más allá de las lengüetas flexibles. en cuyo momento las lengüetas 97 flexibles vuelven a sus posiciones iniciales para proporcionar una superficie de bloqueo para el activador 24, impidiendo el movimiento axial relativo entre ellas.

Mientras los componentes anteriores se describen como que comprenden características específicas para aplicar e interconectar otros componentes de una pluma de inyección ejemplar, los componentes anteriores no se limitan a estas características específicas. Por ejemplo, en lugar de las secciones transversales no circulares conectadas descritas para impedir la rotación relativa entre el husillo 26 y el activador 24, un experto en la técnica apreciará que se puede proporcionar una funcionalidad similar utilizando una aplicación de estría/ranura para impedir la rotación relativa entre ellos mientras que también permite un movimiento axial relativo. A la inversa, las características de estría/ranura descritas anteriormente pueden reemplazarse con disposiciones de conexión no circulares u otras características conocidas para impedir la rotación relativa mientras que se permite el movimiento axial relativo entre ellas.

Con referencia a las Figuras 9A y 9B, el freno 32 de husillo comprende una porción 90 de alojamiento generalmente cilíndrica provista de un primer diámetro suficientemente grande para rodear el canal 51, como se muestra en la FIG. 9B. Extendiéndose en la dirección distal, se proporciona un par de porciones 92 de pared que definen una abertura 93 con una sección transversal no circular para conectarse a la sección transversal no circular del husillo 26. Debido a la abertura 93 no circular conectada, se impide que el husillo 26 gire con respecto al freno de husillo. Además, el freno 32 de husillo comprende un par de brazos 94 de trinquete flexibles configurados para aplicarse al anillo cilíndrico de dientes 55 de trinquete previstos en el interior del cuerpo 18 para definir un acoplamiento unidireccional

entre ellos. Los brazos 94 de trinquete están configurados para permitir la rotación del freno 32 de husillo, y por lo tanto del husillo 26, en una sola dirección con respecto al cuerpo 18. La dirección permitida es la que hace que el husillo 26 gire a través del canal 51 roscado en la dirección distal para expulsar el medicamento. Durante la inyección, el freno 32 de husillo gira con relación al cuerpo 18, y los brazos 94 de trinquete se desplazan sobre la parte inclinada o en rampa de los dientes 55 para producir una señal de para hacer clic audible que indica que se está realizando la inyección. La rotación del freno de husillo en la dirección opuesta hace que las extremidades libres de los brazos 94 de trinquete se apliquen a las caras planas de los dientes 55, que resisten el traqueteo de los brazos 94 de trinquete e impiden por ello la rotación relativa en esta dirección. Debido al acoplamiento unidireccional entre el freno 32 de husillo y los dientes 55, se impide un movimiento hacia atrás no deseado del husillo 26.

Habiendo descrito estructuras, características e interrelaciones ejemplares entre elementos particulares de la realización ejemplar de la pluma 10 de inyección de medicamento en la presente memoria, se describirá ahora la funcionalidad prevista de tal dispositivo de pluma médica ejemplar.

Después del ensamblaje de los elementos ejemplares como se muestra en las Figuras 2A, 2B, y como se ha descrito anteriormente, para establecer una dosis deseada, el paciente o usuario primero agarra y gira la extremidad 60 proximal agrandada del botón 20 de ajuste de dosis. El botón 20 de ajuste de dosis se hace girar varias rotaciones con respecto al cuerpo 18 hasta que se muestra la dosis deseada a través de la ventana 57 en el cuerpo 18. Debido a la aplicación roscada de la rosca 62 en el botón 20 de ajuste de dosis con la rosca 56 interna del cuerpo, se hace que el botón de ajuste de dosis se enrosque fuera de la extremidad proximal del cuerpo, llevando el miembro 22 de retroceso junto con él sustancialmente la misma distancia. El miembro 28 de detención de dosis también se hace girar junto con el botón 20 de ajuste de dosis debido a la aplicación de estrías/ranuras entre la estría 65 provista en el interior del botón 20 de ajuste de dosis y la ranura 95 provista en el exterior de la detención 28 de dosis. La rotación del miembro 28 de detención de dosis provoca un movimiento axial del miembro de detención de dosis con respecto al cuerpo 18 en la dirección proximal debido a la aplicación roscada entre las roscas 93 sobre el miembro de detención de dosis y las roscas 25 del husillo 26. Sin embargo, el elemento 28 de detención de dosis se mueve axialmente una distancia más corta que el botón 20 de ajuste de dosis debido a una diferencia en el paso de la rosca 25 del husillo 26 y la rosca 56 interna del cuerpo 18.

Durante el ajuste de dosis normal para aumentar una dosis establecida, se impide que el husillo 26 gire con respecto al cuerpo 18 en la dirección de ajuste de dosis debido al acoplamiento unidireccional entre el freno 32 del husillo y los dientes 55 dispuestos en el cuerpo 18. Por lo tanto, el miembro 22 elemento de retroceso y el activador 24, que están fijados de manera giratoria entre sí debido a la conexión de estrías/ranuras 75/85, también por tanto se impide que giren con respecto al cuerpo 18 durante el ajuste de la dosis, ya que el activador se fija de forma giratoria al husillo mediante la conexión de la sección transversal no circular del husillo 26 y la abertura 86 no circular del activador 24. Debido a la aplicación por salto elástico entre el disco 87 del activador 24, y las lengüetas 97 flexibles provistas en el miembro 28 de detención de dosis, cuando el miembro de detención de dosis se enrosca fuera del cuerpo en la dirección proximal, el activador 24 se mueve axialmente la misma distancia, pero no gira.

El miembro 22 de retroceso está interconectado al botón 20 de ajuste de dosis a través del elemento 30 de clic bidireccional. Durante el ajuste de dosis normal, el botón 20 de ajuste de dosis gira con relación al elemento 30 de clic y así, se proporciona una señal audible debido a que las ranuras 63 interiores del botón 20 de ajuste de dosis se deslizan más allá del elemento 82 de trinquete dirigido hacia el exterior en el brazo 81 flexible. El elemento 82 de trinquete dirigido hacia el exterior tiende a deslizarse más allá de las cretas 63 en la dirección de ajuste de dosis porque el elemento 84 de trinquete dirigido hacia el interior del brazo 83 flexible está bloqueado con las crestas 73 previstas en el miembro 22 de retroceso, que se le impide girar en esta dirección debido a su aplicación con el conductor 24 y el husillo 26.

Si el usuario establece inicialmente una dosis mayor que la deseada, la dosis establecida puede "retroceder de forma automática" o reducirse simplemente girando el botón 20 de ajuste de dosis en la dirección opuesta. La rotación del botón 20 de ajuste de dosis en esta dirección inversa, que es la dirección de inyección, normalmente causaría la rotación del husillo 26 y así, el movimiento axial del husillo dentro del cartucho 36. Durante la inyección, la rotación del husillo 26 se efectúa debido al acoplamiento entre los dientes 64 del botón de ajuste de dosis y los dientes 74 del miembro 22 de retroceso, que está indirectamente fijado de manera giratoria al husillo 26. Sin embargo, durante el retroceso automático, el botón 20 de ajuste de dosis y el miembro 22 de retroceso no están acoplados mediante los dientes 64/74 y el botón 20 de ajuste de dosis gira en esta dirección inversa con respecto al miembro 22 de retroceso a través del elemento 30 de clic. La rotación inversa del botón 20 de ajuste de dosis, durante el retroceso automático, ahora hace que las crestas 63 internas en el botón 20 de ajuste de dosis se apliquen y bloqueen con el elemento 82 de trinquete dirigido hacia el exterior, forzando al elemento 30 de clic a girar en esta misma dirección. Ahora se hace que el elemento 84 de trinquete dirigido hacia el interior se deslice sobre las crestas 63 provistas en el miembro 22 de retroceso, produciendo por ello una señal audible que indica que se está reduciendo la dosis. El elemento 84 de trinquete tiende a deslizarse sobre las crestas 73 en esta dirección ya que se proporciona menos fricción entre el elemento 84 de trinquete y las crestas 73 que la que hay entre el acoplamiento unidireccional entre el freno 32 de husillo y el cuerpo 18. En otras palabras, la fuerza requerida para hacer retroceder automáticamente una dosis establecida no es lo suficientemente grande para superar la fricción entre los brazos 94 de trinquete del freno 32 de husillo y los dientes 55 del cuerpo 18.

Una vez que se establece la dosis deseada, y el usuario desea inyectar la dosis establecida de medicamento, se aplica la pluma 10 de inyección médica a la piel del paciente para insertar la cánula 5 de la aguja. La aguja 11 de la pluma está unida a la porción 42 roscada del soporte 14 de cartucho antes o después de establecer la dosis deseada, según la preferencia del usuario. Una vez que la aguja 11 de la pluma se ha unido al soporte 14 del cartucho y se ha insertado en el paciente, se presiona el pulsador 34. La fuerza axial aplicada al pulsador 34 por el usuario hace que los dientes 74 en el miembro 22 de retroceso se apliquen con los dientes 64 en el botón 20 de ajuste de dosis para engranar y bloquear de forma giratoria el miembro 22 de retroceso con el botón 20 de ajuste de dosis, formando un acoplamiento de inyección. La fuerza aplicada hace que el botón 20 de ajuste de dosis (debido a una aplicación roscada sin auto-bloqueo con el cuerpo 18 mediante las roscas 56 y 62) gire en la dirección opuesta a la que ocurre durante el ajuste de dosis normal. Esta rotación se imparte ahora al miembro 22 de retroceso y, por lo tanto, al activador 24 (debido a la conexión de estrías/ranuras 75, 85). Ya que el activador 24 se conecta con la sección transversal no circular del husillo 26, también se hace que el husillo gire con relación al cuerpo 19, lo que se traduce en un movimiento axial del husillo en el cartucho 36 para expulsar una dosis (debido a la aplicación roscada entre las roscas 25 del husillo y las roscas 54 dispuestas en el canal 51 del cuerpo 18). El movimiento axial del husillo en la dirección distal empuja al rotor 16 contra el émbolo 40 para expulsar el medicamento del cartucho 32. La fuerza de inyección es mayor que la fuerza de fricción en el freno 32 de husillo y, por tanto, el freno de husillo permite la rotación del husillo 26 en esta dirección durante la inyección. Cuando el freno 32 de husillo gira con el husillo 26, los brazos 94 de trinquete dispuestos en oposición se deslizan sobre los dientes 55 dispuestos en el interior del cuerpo 18 para producir un sonido que hace clic cuando se lleva a cabo la inyección.

El proceso de administración de dosis descrito anteriormente puede repetirse hasta que se agote el medicamento en el cartucho 36. Antes de expulsar la última dosis del cartucho 36, se desea asegurarse de que la última dosis expulsada sea coherente con la dosis establecida por el usuario. En otras palabras, el usuario no debería ser capaz de establecer una dosis para una cantidad mayor que el volumen restante de medicamento en el cartucho 36. Este último control de dosis se realiza cuando las roscas 93 dispuestas en el miembro 28 de detención de dosis se apoyan contra una porción no roscada del husillo 26 en su extremidad proximal, impidiendo una rotación adicional del miembro 28 de detención de dosis en el husillo 26. Cuando esto ocurre, las marcas en el botón 20 de ajuste de dosis, leídas a través de la ventana 57, indican el último volumen inyectable restante de medicamento en el cartucho 36. Una vez que se impide que el miembro 28 de detención de dosis siga girando, también se impide que el botón 20 de ajuste de dosis gire más en esta dirección para establecer una dosis mayor, debido a la aplicación de estrías/ranuras 65/95 entre el botón 20 de ajuste de dosis y el miembro 28 de detención de dosis.

Durante el ajuste de la dosis, el miembro 28 de detención de la dosis cambia su posición relativa en el husillo 26 basándose en el número de rotaciones del botón 20 de ajuste de la dosis. El movimiento axial del miembro 28 de detención de dosis durante el ajuste de dosis es sustancialmente la misma distancia que el husillo 26 se mueve dentro del cartucho 36 durante la inyección. La longitud del movimiento axial del husillo 26 y, por tanto, el volumen de medicamento a expulsar, está determinada en parte por el paso de rosca de las roscas 25 de husillo y las roscas 54 del cuerpo, que es sustancialmente el mismo que el paso de las roscas. 93 del miembro 28 de detención de dosis. Así, la posición relativa del miembro 28 de detención de dosis en el husillo 26 durante la administración es indicativa de la cantidad de dosis restante en el cartucho 36. El miembro de detención de dosis mantiene su posición relativa en el husillo 26 durante la inyección debido a su aplicación 65/95 de estrías/ranuras con el botón 20 de ajuste de dosis. Durante la inyección, el botón 20 de dosis enviada, el miembro 28 de detención de la dosis, el miembro 22 de retroceso, el activador 24 y el husillo 26 están todos bloqueados de forma giratoria. Ya que las roscas 93 del miembro 28 de detención de dosis y las roscas 54 del cuerpo 18 tienen sustancialmente el mismo paso, la rotación simultánea del elemento 28 de detención de dosis y el husillo 26 da como resultado el mismo movimiento axial. Así, durante la inyección, el miembro 28 de detención de dosis no se mueve axialmente con relación al husillo 26 y, por lo tanto, mantiene su posición relativa con respecto al husillo tal como se determina durante el procedimiento de ajuste de dosis. Después de la administración de la última dosis, si la pluma 10 de inyección es reutilizable, el cartucho se puede reemplazar, mientras que, si la pluma es desechable, se puede desechar toda la pluma 10.

Como se apreciará por los expertos en la técnica, se pueden hacer varias modificaciones a las de realizaciones ejemplares anteriores sin alterar sustancialmente la funcionalidad de la pluma 10 de inyección. Por ejemplo, tales modificaciones pueden realizarse para facilitar el ensamblaje de los diversos componentes, reducir la complejidad de la fabricación, reducir el número de elementos o proporcionar alguna funcionalidad mejorada adicional. Algunas de tales modificaciones ejemplares se describen a continuación.

En una realización alternativa, los dientes 64 en el botón 20 de ajuste de dosis, descrito anteriormente como parte de un acoplamiento de inyección con los dientes 74 correspondientes (Figuras 5A y 5B) dispuestos en el miembro 22 de retroceso, pueden generar señales de clic de ajuste de dosis en ausencia del elemento 30 de clic. Puede proporcionarse un elemento de resorte o arandela ondulada con una funcionalidad similar para desviar los dientes 74 del miembro 22 de retroceso hacia los dientes 64 correspondientes provistos en el botón 20 de ajuste de dosis, de manera que estén en aplicación de engranaje constante. Sin embargo, la fuerza del resorte se supera fácilmente mediante la rotación relativa entre el botón 20 de ajuste de dosis y el miembro 22 de retroceso, lo que hace que los dientes 64/74 correspondientes se deslicen entre sí produciendo una señal audible y táctil.

En otra realización ejemplar, se proporciona un acoplamiento de inyección alternativo entre un botón 20 de ajuste de dosis modificado (dientes 64 extraídos) y un miembro 22' de retroceso modificado, mostrado en la Figura 10. En esta realización, el acoplamiento de inyección descrito anteriormente con respecto a los dientes 64 en el botón 20 de ajuste de dosis y los dientes 74 correspondientes en el miembro 22 de retroceso, se reemplaza por una superficie 101 extendida provista cerca de la extremidad proximal del miembro 22' de retroceso, siendo definida la superficie 101 extendida por un diámetro mayor con respecto a las crestas 73. El elemento 30 de clic incluye una primera superficie 102 posicionada coaxialmente sobre y rodeando la superficie 101 extendida. Durante la operación de ajuste de dosis, el elemento 30 de clic se posiciona en el miembro 22' de retroceso, de tal manera que los brazos de clic 81 y 83 están libres para flexionarse y deslizarse más allá de las crestas 73 y 63, respectivamente. En esta realización, el ajuste de dosis y el mecanismo de retroceso automático no se modifican. Sin embargo, durante la inyección, tras la aplicación por parte del usuario de una fuerza de inyección al pulsador 34, el elemento 22' de retroceso es empujado hacia el botón 20 de ajuste de dosis y hacia el elemento 30 de clic. Cuando el elemento 22' de retroceso se mueve axialmente hacia el elemento 30 de clic, la superficie 101 extendida se mueve hacia una aplicación con el brazo 83 de clic, como se muestra en la Figura 10B. En esta posición, se impide que el brazo 83 de clic se flexione radialmente hacia adentro para deslizarse más allá de las ranuras 63 en el botón de ajuste de dosis, bloqueando así el elemento 30 de clic en el botón 20 de ajuste de dosis. La rotación relativa del botón 20 de ajuste de dosis con respecto al miembro 22' de retroceso en esta dirección durante el ajuste de dosis habría posibilitado que el brazo 83 de trinquete pasara sobre las crestas 63 para reducir una dosis establecida. Sin embargo, durante la inyección, ahora se impide que el brazo 83 de trinquete se flexione lejos de las crestas 63 y así, se impide que se deslice sobre las crestas 63 mediante la aplicación de bloqueo de la superficie 101 extendida. Por consiguiente, el elemento 22' de retroceso está ahora bloqueado de forma giratoria al botón 20 de ajuste de dosis mediante una aplicación no deslizante con el brazo 83 de trinquete, posibilitando así la inyección de una dosis establecida, como se ha descrito anteriormente.

En otra realización, la pluma 10 de inyección ejemplar se modifica para facilitar la fabricación de plumas de inyección que proporcionan diferentes necesidades de dosificación. Por ejemplo, una pluma de inyección para administrar un primer medicamento puede desear intervalos de dosificación más finos para un control de dosis más preciso que el de otro medicamento. Para utilizar el mismo ajuste de dosis y la misma funcionalidad de inyección de la pluma de inyección ejemplar descrita anteriormente, es deseable que sea capaz de proporcionar una pluralidad de plumas que cumplan las diversas necesidades de dosificación con mayor compatibilidad, con el objetivo de reducir la complejidad de fabricar múltiples plumas de este tipo.

Una de tales modificaciones se realiza en la realización ilustrada en la Figura 9B para cambiar los brazos 94 de trinquete provistos en el freno 32 de husillo con los dientes 55 de trinquete provistos en el cuerpo 18, como se muestra en la Figura 11 A. Como se muestra, el cuerpo 18' incluye ahora brazos 111 de trinquete y el freno 32' de husillo incluye ahora dientes 112. La aplicación entre los brazos 111 de trinquete y los dientes 112 sirve para proporcionar una funcionalidad unidireccional similar a la descrita en la realización previa. El freno 32' de husillo en esta realización alternativa facilita un cambio en un intervalo de clic de inyección deseado necesario por un cambio deseado en un intervalo de dosificación. Por ejemplo, los clics de inyección realizados por la rotación relativa del freno 32' de husillo corresponden preferiblemente a un incremento de dosis y están relacionados con la separación de los dientes 112. Si el incremento de dosis se cambia para tener un intervalo mayor o menor, se ensambla un freno de husillo con una separación correspondiente de los dientes 112 en la pluma de inyección como se muestra, en contraposición a proporcionar un nuevo cuerpo 18 con la separación deseada de los dientes 55, como en la realización anterior. El freno 32 de husillo más pequeño es más fácil y menos costoso de fabricar que el cuerpo 18 y, por lo tanto, es ventajoso reemplazar el freno 32 de husillo en la pluma de inyección modificada en lugar de reemplazar el cuerpo 18.

Una modificación adicional, que se muestra en las Figuras 11B-11F, posibilita un cambio más fácil del paso de rosca del husillo si se desea aumentar o disminuir la tasa de dosis. Por ejemplo, las roscas 25 del husillo 26 pueden modificarse para incluir un paso mayor, de manera que el mismo número de rotaciones del husillo da como resultado un mayor movimiento axial del husillo hacia el cartucho 36 y, por lo tanto, un volumen de dosis mayor. En la realización previa, si se modifican las roscas 25 del husillo 26, por consiguiente, se modifican también las roscas 54 del cuerpo. La modificación adicional que se muestra en la Figura 11B proporciona un inserto 114 que reemplaza las características de la pared 50 divisoria y el canal 51 con roscas 54 dispuestas en el mismo de la realización ejemplar (véase la Figura 3A). El inserto 114 es un elemento en forma de tuerca con brazos 115 de trinquete dispuestos en el mismo. El inserto 114 comprende una pared 118 con una abertura 119 que la atraviesa. La abertura 119 está definida por un canal 116 cilíndrico con roscas 117 dispuestas en su interior. El cuerpo 18" incluye ahora una estante o repisa 121 que forma una superficie de contacto que se aplica con una superficie proximal del inserto 114 para determinar la colocación axial del inserto 114 en el cuerpo 18". El estante 121 comprende al menos un miembro 122 de saliente configurado para aplicarse a un rebaje 120 correspondiente en la cara proximal del inserto 114. La aplicación entre el saliente 122 y el rebaje 120 prohíbe el movimiento de rotación relativo entre el inserto 114 y el cuerpo 18". Alternativamente, se puede proporcionar cualquier estructura similar de tipo chaveta/ranura para limitar el movimiento de rotación relativo entre el inserto 114 y el cuerpo 18".

El inserto 114 también puede estar provisto de una característica 124 de resorte moldeado adicional para mantener el posicionamiento del inserto 114 contra el estante 121 en el cuerpo 18". La característica 124 de resorte moldeado también presiona contra el cartucho 36, como se muestra en la Figura 11F, para impedir que el cartucho se mueva

cuando la aguja 5 se inserta en el tabique 38 del cartucho antes de la inyección. Esta característica proporciona una mayor precisión en la inyección de dosis e impide el desperdicio no deseado de medicamento. En las plumas de inyección de la técnica anterior, se puede permitir que el cartucho se mueva una pequeña distancia en la dirección proximal durante esta operación, dando como resultado un pequeño desperdicio o "baba" del medicamento.

En otra realización ejemplar, está provisto un clic o señal de fin de inyección mediante un botón 20' de ajuste de dosis modificado que incluye una pata 128 radialmente flexible cerca de la extremidad distal del botón 20' de ajuste de dosis que se extiende en la dirección distal. La pata 128 flexible interactúa con un saliente 130 en ángulo, mostrada en la Figura 12B, dispuesta sobre una superficie próxima de la pared 50 divisoria del cuerpo 18. El saliente 130 en ángulo se fija preferiblemente a la pared 50 divisoria solamente en una extremidad, que es la extremidad más separado de la superficie interna del cuerpo 18. En una posición de dosis cero, cuando el botón 20' de ajuste de dosis se apoya en la pared 50 divisoria, la pata 128 flexible se posiciona cerca del saliente 130, pero no en aplicación por contacto. Tras el ajuste de una dosis deseada, cuando se gira el botón 20' de ajuste de dosis, la pata 128 flexible se mueve entre el saliente 130 en ángulo y una superficie interna del cuerpo 18, como se muestra en la Figura 12C. Ya que el saliente 130 en ángulo no está fijado a la pared 50 divisoria en la extremidad más cercana a la superficie interna del cuerpo 18, el saliente en ángulo se flexiona radialmente para permitir el paso de la pata flexible entre ellos y reducir la fricción para superar inicialmente el saliente durante el ajuste de dosis. Una vez que la pata 128 flexible pasa por detrás del saliente 130, la rotación continua del botón 20' de ajuste de dosis dará como resultado un movimiento axial del botón de ajuste de dosis lejos de la pared 50 divisoria de manera que la pata 128 flexible ya no interactúe con el saliente 130. Ahora se realiza el ajuste normal de la dosis.

Cuando se inyecta la dosis establecida, el botón 20' de ajuste de dosis se vuelve a enroscar al cuerpo 18 y se mueve hacia la pared 50 divisoria. Cuando la inyección se acerca a su final, la pata 128 flexible vuelve a aplicarse con el saliente 130 como se muestra en la Figura 12E. Esta vez, cuando la pata 128 flexible se apoya contra el saliente 130, no se permite que pase entre el saliente 130 y la superficie interna del cuerpo 18. Ahora, se hace que la pata 128 flexible se flexione radialmente hacia dentro para deslizarse más allá del saliente 130 hasta que se mueva más allá de la extremidad del saliente 130, momento en el cual la pata 128 flexible golpea contra la superficie interna del cuerpo 18 proporcionando una señal audible y táctil. En este punto, la dosis establecida se administra por completo y la pluma de inyección está en una posición de dosis cero.

En una realización, puede proporcionarse un clic de fin de dosis como una señal distinta que se distingue de los clics de inyección proporcionados por el freno 32 de husillo como se ha descrito anteriormente con respecto a la Figura 9. En otra realización, sin embargo, los clics de inyección están silenciados y un usuario detecta solamente el clic de final de inyección proporcionado entre la pata 128 flexible y el saliente 130. Una forma de silenciar los clics de inyección es reemplazar los dientes 55 de trinquete provistos en el cuerpo 18 con un anillo de goma o freno 134, como se muestra en la Figura 13. Durante la inyección, el freno 32 de husillo todavía gira con respecto al cuerpo 18, pero en esta realización, los brazos 94 de trinquete se deslizan a lo largo de la superficie del freno de goma 134 sin proporcionar una señal audible o táctil. El freno de goma 134 se fija al cuerpo 18 usando un adhesivo u otra estructura, de manera que no gire con respecto al cuerpo 18 y, por lo tanto, todavía es capaz de funcionar como un acoplamiento unidireccional con el freno 32 de husillo. Los brazos 94 de trinquete del freno 32 de husillo están preferiblemente biselados o configurados de otro modo para agarrar el freno de goma 134 para impedir la rotación relativa entre ellos, similar a la realización descrita en la Figura 9B. Adicionalmente, un experto en la técnica apreciará que el freno de goma 134 pueda modificarse como se describe de manera similar en las Figuras 11A y 11B.

En otra realización ejemplar, se añaden un elemento o elementos para mejorar la eficacia mecánica de una pluma 10 de inyección ejemplar, eliminando o reduciendo la fricción entre elementos que giran entre sí o aquellos que se mueven axialmente entre sí. Una aplicación particular con fricción no deseada está provista entre el pulsador 34 y el elemento 71 adaptador en el miembro de retroceso. Durante el ajuste de dosis y la inyección, el pulsador 34 preferiblemente gira libremente sobre el elemento 71 adaptador. En una realización ejemplar, como se muestra parcialmente en la Figura 5A, el elemento 71 adaptador incluye un punto 77 previsto en el centro del eje de rotación del elemento 22 de retroceso. Este punto 77 entra en contacto con el pulsador 34 cerca de su centro de rotación. Proporcionando tal superficie de contacto entre estos elementos en o cerca del centro de rotación reduce el par de fricción entre estos elementos durante la rotación relativa y, por lo tanto, aumenta la eficacia. Para reducir aún más la fricción entre el elemento 22 de retroceso y el pulsador 34, una realización incluye al menos una bola que rueda (es decir, un rodamiento) 140 situada entre una superficie interna del pulsador 34 y una superficie del elemento 71 adaptador, como se muestra en la Figura 14A. Las bolas 140 que ruedan funcionan para traducir la fricción de deslizamiento entre los elementos de aplicación en una fricción de rodamiento reducida. En otra realización, como se muestra en la Figura 14B, se proporcionan un par de imanes 142a y 142b con la misma polaridad en superficies de contacto adyacentes enfrentadas entre sí. Por ejemplo, se proporciona un primer imán 142a en el interior del pulsador 34, mientras que se proporciona el segundo imán 142b en una superficie de contacto del elemento 71 adaptador frente al primer imán. Debido a la misma polaridad entre los imanes 142a y 142b, la fuerza de repulsión resultante, se reduce la fuerza de contacto entre estas dos superficies, reduciendo así la fricción entre ellas sin afectar la fuerza de empuje requerida para inyectar el medicamento. Un experto en la técnica apreciará que los métodos anteriores también se pueden implementar en combinación. Además, tales métodos pueden implementarse entre dos componentes cualesquiera con una superficie de contacto lineal o rotacional, para mejorar aún más la eficacia mecánica.

Las realizaciones ejemplares descritas anteriormente pueden proporcionarse como una pluma reutilizable o desechable. En una implementación desechable, el soporte 14 de cartucho y el cuerpo 18 están preferiblemente ensamblados de manera irreversible. En una realización, como se describe con respecto a la Figura 3A, un nervio circunferencial provisto en el soporte 14 del cartucho se fija por salto elástico a aplicación con una ranura 58 en el cuerpo 18. En otra realización, que se muestra en la Figura 15A, el inserto roscado 114 puede incluir al menos una lengüeta 125 para fijación por salto elástico con un rebaje 126 provisto en el soporte 114 del cartucho. Ya que el inserto 114 roscado, como se describe con respecto a las Figuras 11B y 11C, se fija tanto de forma axial como giratoria al cuerpo 18, la aplicación de fijación por salto elástico del soporte 14 del cartucho al inserto 114 roscado impide la rotación relativa entre el soporte del cartucho y el cuerpo.

En una realización preferida como se muestra en la Figura 15B, el soporte 14 de cartucho y el cuerpo 18 comprenden un conjunto de roscas 151 y 152 que proporcionan un acoplamiento roscado seguro entre el soporte 14 del cartucho y el cuerpo 18. Adicionalmente, uno de entre el soporte del cartucho y el cuerpo comprende un broche 154 y el otro comprende un rebaje 156 para aplicar el broche 154. La aplicación del broche/rebaje es preferiblemente un broche radial unidireccional. Así, una vez que el cuerpo 18 y el soporte 14 del cartucho se enroscan juntos, el broche 154 se mueve a aplicación con el rebaje 156 hasta que encajan proporcionando una conexión segura e irreversible, con un juego mínimo o nulo entre el soporte 14 del cartucho y el cuerpo 18, aumentando, por lo tanto, la precisión de la inyección de la dosis y reduciendo/eliminando el desperdicio innecesario de medicamento.

En vista de la descripción anterior, se muestra en las Figuras 16A y 16B otra realización ejemplar que comprende componentes y funciones similares, pero que no forman parte de la presente invención. Los componentes que se muestran en las Figuras 16A y 16B tienen una funcionalidad similar a las descritas anteriormente, a menos que se observe lo contrario y, por lo tanto, se omite en la presente memoria su descripción detallada. En esta realización, el cuerpo 218 es similar al cuerpo 18" que se muestra en las Figuras 11B y 11D. Un primer compartimento definido por el interior del cuerpo 218, proximal a la pared 250, aloja un botón 220 de ajuste de dosis, un elemento 222 de retroceso, un miembro 228 de detención de dosis, un activador 224 y un husillo 226. El segundo compartimento definido por el interior del cuerpo 218, distal a la pared 250, aloja un inserto 233 de accionamiento roscado y una extremidad 225 distal del activador 224. La pared 250 está provista de una abertura dimensionada para ajustarse al cuerpo cilíndrico principal del activador 224, pero no a la extremidad 225 distal agrandada, como se muestra en la Figura 16B, fijando así axialmente el activador 224 al cuerpo 218.

En esta realización, el husillo 226 tiene una sección transversal circular y está fijado de forma giratoria al activador 224 mediante una aplicación de chaveta/ranura como se muestra en la Figura 17. Una extremidad proximal del husillo 226 incluye chavetas 217 que se aplican en ranuras longitudinales 223 proporcionadas en el interior del activador 224. Mediante esta aplicación de chaveta/ranura, el husillo 226 se fija de forma giratoria al activador 224 pero se le permite moverse axialmente con respecto al mismo. El activador 224 comprende ranuras 285 longitudinales que se aplican a chavetas o estrías 275 internas previstas en el interior del elemento 222 de retroceso para bloquear de forma giratoria el activador 224 al mismo. El activador 224 incluye ahora una extremidad 225 distal agrandada provista con un anillo de dientes 255 dispuesto circunferencialmente sobre el mismo y que funciona de manera similar al freno 32' de husillo dentado de las Figuras 11A y 11B. La extremidad 225 distal comprende parte de un acoplamiento unidireccional junto con el inserto 233 roscado, como se ha descrito de manera similar anteriormente con respecto a las Figuras 9B y 11B. El inserto 233 roscado comprende una abertura con roscas dispuestas en el mismo, que están acopladas de manera roscada a las roscas correspondientes en el husillo 226, similar al inserto 114 de la Figura 11C.

En esta realización, el último control de dosis lo proporciona un miembro 228 de detención de dosis modificado, como se muestra en la Figura 18. El elemento 228 de detención de dosis comprende una estructura de enlace de anillo provista de una serie de roscas 290 dispuestas en la superficie exterior del mismo y aplicadas de manera roscada a las roscas 291 dispuestas en el botón 220 de ajuste de dosis. El miembro 228 de detención de dosis se fija de forma giratoria al miembro 222 de retroceso mediante las crestas 272 correspondientes provistas en la superficie interior del miembro 228 de detención de dosis, que engranan con las crestas 273 similares dispuestas en el miembro de retroceso, como se muestra. En esta realización, cuando se gira el botón 220 de ajuste de dosis para ajustar una dosis deseada o disminuir una dosis demasiado grande, el miembro 228 de detención de dosis se enrosca en las roscas 291 dispuestas en el botón de ajuste de dosis en una cantidad relacionada con la dosis establecida. Durante la inyección, el miembro 228 de detención de dosis mantiene su posición relativa con respecto a las roscas 291, ya que el miembro 228 de retroceso está fijado de forma giratoria al botón 220 de ajuste de dosis. Por lo tanto, el miembro 228 de detención de dosis y el botón 220 de ajuste de dosis giran juntos y no hay movimiento relativo entre ellos. Una vez que el miembro 228 de detención de dosis se enrosca en la rosca final de las roscas 291, se impide que gire más y así, también se impide la rotación adicional del botón de ajuste de dosis para establecer una dosis mayor. Tal caso indica que queda una dosis final de medicamento en el cartucho.

Para establecer una dosis de inyección deseada, el usuario gira el botón 220 de ajuste de dosis. Se proporciona un clic audible de la dosis establecida deslizando los dientes 264 en el botón 220 de ajuste de dosis con los dientes 274 en el miembro 222 de retroceso, como se describe de manera similar en la realización anterior. Los dientes 264 y 274 se mantienen engranados mediante un elemento 233 de resorte provisto dentro del pulsador 234. De manera similar a la realización previa, cuando el usuario presiona el pulsador 234 para inyectar una dosis, el miembro 222 de retroceso se bloquea de forma giratoria al botón 220 de ajuste de dosis mediante la aplicación entre los dientes 264

y 274. El elemento 222 de retroceso ahora gira con el botón 220 de ajuste de dosis, cuando el botón de ajuste de dosis se vuelve a enroscar en el cuerpo 218. La rotación del miembro 222 de retroceso se traduce en un activador 224 que hace girar el husillo 226. El husillo 224 gira a través del inserto 233 del accionamiento roscado fijo y dentro del cartucho para expulsar una dosis. Cuando el activador 225 gira en esta dirección, el anillo distal de dientes 255 proporciona el clic de inyección cuando los dientes 255 se deslizan más allá de los brazos de trinquete dispuestos en el inserto 233 de accionamiento roscado.

En otra realización, el último control de dosis se proporciona de manera similar con un elemento 328 de detención de dosis modificado, como se muestra en la Figura 19A. El elemento 328 de detención de dosis es un elemento en forma de media tuerca con una serie de roscas dispuestas en la superficie interna del mismo, aplicando de manera roscada las roscas 332 provistas en el elemento 322 de retroceso roscado. El botón 320 de ajuste de dosis comprende dos nervios o estrías 330 que se extienden longitudinalmente, separados circunferencialmente entre sí por una distancia sustancialmente igual a la longitud del elemento 328 de detención de dosis. Las estrías 330 se aplican a los bordes correspondientes del elemento 328 de detención de dosis para bloquear de forma giratoria el elemento de detención de dosis al botón 320 de ajuste de dosis. Durante el ajuste de una dosis, el miembro 328 de detención de dosis se enrosca en las roscas 332 del miembro 322 de retroceso, su posición relativa indica el volumen restante de medicamento en el cartucho. Cuando el elemento 328 de detención de dosis alcanza un final de rosca 332 o una parada fija, bien en el botón 320 de ajuste de dosis o bien en el miembro 322 de retroceso, se impide que el elemento 328 de detención de dosis gire más y limitando así la dosis a la que queda en el cartucho.

Otra realización más, que utiliza un principio de funcionamiento similar, se muestra en la Figura 19B. En esta realización, el elemento 428 de detención de dosis está roscado a lo largo de su superficie exterior con roscas 427. La superficie interior del botón 420 de ajuste de dosis está provista al menos con una rosca dispuesta sobre ella con una longitud suficiente para mantener una aplicación constante con las roscas 427 del miembro 428 de detención de dosis. El miembro 422 de retroceso comprende dos nervios o estrías 430 que se extienden longitudinalmente, separados circunferencialmente entre sí por una distancia sustancialmente igual que la longitud del elemento 428 de detención de dosis. Las estrías 430 se aplican a los bordes correspondientes del elemento 428 de detención de dosis para bloquear de forma giratoria el elemento de detención de dosis al miembro 422 de retroceso. La superficie exterior del miembro 422 de retroceso en esta realización está provista con una superficie sustancialmente lisa para posibilitar el movimiento axial del elemento 428 de detención de dosis sobre ella. En esta realización, el último volumen de dosis es el indicado cuando se impide que el elemento 428 de detención de dosis se mueva más axialmente con respecto al miembro 422 de retroceso. El movimiento axial del elemento 428 de detención de dosis se impide cuando un primer borde del elemento 428 se apoya en un tope fijo en el botón 420 de ajuste de dosis o en el miembro 422 de retroceso.

En vista de la descripción anterior, en la Figura 20 se muestra otra realización ejemplar más de una pluma de inyección que comprende una funcionalidad similar pero que no forma parte de la presente invención. Como se muestra en la vista en sección transversal, una pluma de inyección ejemplar en esta realización comprende un cuerpo 518 principal, un botón 520 de ajuste de dosis, un miembro 522 de retroceso, un activador 524, un husillo 526, un miembro 528 de detención de dosis y un inserto. 530. El cuerpo 518 se modifica como se muestra en la Figura 21. Como se muestra, al menos un brazo 555 de trinquete, unido en una extremidad de una pared lateral del cuerpo 18 distal a la pared 550 divisoria, está dirigido hacia el interior y preferiblemente provisto con una serie de crestas o dientes 557 en la extremidad libre del mismo. Los dientes 557 se aplican con los dientes 595 dispuestos en la superficie exterior del inserto 530, como se muestra en la Figura 22. Los dientes 557 son forzados a aplicarse con los dientes 595 en el inserto 530 cuando un soporte del cartucho está unido al cuerpo 18, debido a que el soporte de cartucho se aplica con el saliente 559 provisto en la superficie exterior del brazo 555 de trinquete. Cuando el soporte del cartucho está unido al cuerpo 518, se impide que el inserto 530 gire en cualquier dirección debido a la aplicación dentada forzada. Cuando se retira el soporte del cartucho, tal como para reutilizar la pluma de inyección, los brazos 555 de trinquete quedan libres para ajustar y posibilitar la rotación relativa entre el inserto 530 y el cuerpo 518, para recargar el husillo para el uso posterior de la pluma de inyección. El inserto 530 comprende una abertura 531 con una sección transversal no circular para conectar una sección transversal no circular similar del husillo, para impedir la rotación relativa entre ellos. Se proporciona una pluralidad de dientes 556 circunferencialmente a lo largo de una superficie interna del cuerpo 518 proximal a la pared 550 divisoria. Los dientes 556 sirven para aplicar un elemento 586 de trinquete provisto cerca de una extremidad distal del activador 524, como se muestra en la Figura 23, que se describe más adelante.

Como se muestra en la Figura 23, el activador 524 comprende un miembro cilíndrico alargado con extremidades distales y proximales abiertas para permitir el paso del husillo 526 a través del mismo. El activador 524 incluye una pluralidad de estrías 583 provistas cerca de la extremidad proximal para aplicar las ranuras correspondientes en el interior del miembro 522 de retroceso para acoplar de forma giratoria el activador 524 y el miembro 522 de retroceso juntos. Se proporciona un par de salientes 585 cerca de la extremidad distal del activador 524 para aplicación de fijación por salto elástico con el cuerpo 518 detrás de la pared 550 divisoria. Esta aplicación de fijación por salto elástico prohíbe el movimiento axial relativo entre el activador 524 y el cuerpo 518 mientras que permite el movimiento de rotación relativo entre ellos. El activador 524 incluye al menos un elemento 582 de rosca provisto en la superficie interior para aplicarse de manera roscada con una rosca correspondiente del husillo 526. Como se describe más adelante, es esta aplicación de rosca lo que fuerza al husillo 526 a moverse axialmente en la dirección distal para inyectar una dosis establecida.

Como se muestra en la Figura 24, el botón 520 de ajuste de dosis es un miembro cilíndrico alargado provisto de una rosca 562 exterior que se aplica de manera roscada con una rosca interna del botón de ajuste de dosis, similar a las realizaciones anteriores. En esta realización, el botón 520 de ajuste de dosis comprende al menos un brazo 564 de trinquete provisto cerca de la extremidad distal del mismo, para aplicar una pluralidad de crestas 573 provistas en la superficie exterior del miembro 522 de retroceso, como se muestra en la Figura 25. El brazo 564 de trinquete incluye un saliente 565 redondeado para posibilitar el deslizamiento del elemento de trinquete en ambas direcciones sobre las crestas 573 provistas en el miembro 522 de retroceso, para proporcionar señales de clic audibles durante el ajuste de dosis normal y el retroceso. El botón 520 de ajuste de dosis también incluye una pluralidad de dientes 563 provistos circunferencialmente a lo largo de una superficie interna del botón de ajuste de dosis, como se muestra. Durante el ajuste de la dosis, los dientes 563 están situados en el rebaje 576 sobre la superficie exterior del miembro de retroceso, como se muestra en la Figura 25. Los dientes 563, en esta realización, sirven como acoplamiento de inyección para bloquear de forma giratoria el botón 520 de ajuste de dosis al miembro 522 de retroceso. En otra realización, el acoplamiento de inyección puede estar entre un conjunto de dientes de aplicación proporcionados en el miembro 522 de retroceso y el botón 520 de ajuste de dosis, como se describe de manera similar con respecto a la primera realización que se muestra en las Figuras 4A y 5A (dientes 64 y 74). El botón 520 de ajuste de dosis comprende una pluralidad de roscas 591 provistas a lo largo de la superficie interna del mismo para aplicar de manera roscada con las roscas 590 del miembro 528 de detención de dosis.

Habiendo descrito estructuras, características e interrelaciones ejemplares entre los elementos particulares de las Figuras 20-25, se describirá ahora la funcionalidad pretendida de tal pluma de inyección ejemplar. Se ha omitido en la presente memoria la descripción de elementos y características particulares similares a las de las realizaciones anteriores.

Para establecer una dosis de inyección deseada, un usuario gira el botón 520 de ajuste de dosis en una primera dirección. La rotación relativa entre el botón 520 de ajuste de dosis y el miembro 522 de retroceso produce una serie de clics de ajuste de dosis debido a la aplicación entre las crestas 573 y los elementos 564, 565 de trinquete. Si el usuario establece una dosis demasiado grande, el usuario puede girar el botón 520 de ajuste de dosis en una segunda dirección opuesta para el retroceso automático de la dosis establecida. Durante el ajuste de la dosis, el botón de ajuste de dosis puede girar libremente tanto en la primera como en la segunda dirección con respecto al miembro 522 de retroceso. Para inyectar una dosis establecida, el usuario presiona un pulsador 34, que empuja el miembro 522 de retroceso en la dirección distal y hace que las crestas 573 en el miembro de retroceso se apliquen a los dientes 563 provistos en el botón de fijación de dosis. El botón 520 de ajuste de dosis y el miembro 522 de retroceso están ahora fijados de forma giratoria entre sí. Ahora, cuando el botón de ajuste de la dosis vuelve a girar hacia el cuerpo 518, también se hace que el miembro 522 de retroceso gire, lo que obliga al activador 524 a girar con él. Se impide que el husillo gire con respecto al cuerpo 518 debido a su aplicación de conexión con el inserto 530, que se fija de forma giratoria al cuerpo 518 cuando el soporte del cartucho está unido al cuerpo 518, como se ha descrito anteriormente. Ya que el husillo 526 está fijo de forma giratoria, la rotación relativa entre el activador 524 y el husillo 526 hace que el husillo 526 se mueva axialmente hacia el cartucho para inyectar una dosis establecida, debido a su aplicación roscada con las roscas 582 provistas en el activador 524. Durante la inyección, cuando el activador 524 gira con respecto al cuerpo 518, los brazos 586 de trinquete proporcionan una señal de clic de inyección cuando pasan sobre los dientes 556 provistos en el interior del cuerpo 518. En esta realización, el control de la última dosis se realiza de forma similar a la descrita anteriormente con respecto a la Figura 18, para impedir que un usuario establezca una dosis mayor que el volumen restante de medicamento que queda en el cartucho.

Mientras la presente invención se ha mostrado y descrito con referencia a realizaciones ilustrativas particulares, no ha de estar restringida por las realizaciones ejemplares, sino solamente por las reivindicaciones adjuntas. Se ha de apreciar que los expertos en la técnica pueden cambiar o modificar las realizaciones ejemplares sin desviarse del alcance de la presente invención como se ha definido en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una pluma (10) de inyección de medicamento que comprende:

un alojamiento (18);

un botón (20) de ajuste de dosis que comprende al menos una rosca (62) externa y que se puede conectar y girar de forma roscada con respecto a dicho alojamiento que se traduce en un movimiento axial para establecer una dosis de inyección deseada;

un husillo (26) provisto con un elemento de rosca y que puede avanzar de manera axial en una primera dirección mediante una aplicación giratoria a una rosca (54) correspondiente en dicho alojamiento, siendo dicha primera dirección la que expulsa el medicamento de un cartucho (36);

un activador (24) fijado de forma giratoria a dicho husillo (26) para impedir la rotación relativa entre ellos, cuando dicho botón (20) de ajuste de dosis es presionado, siendo dicho activador (24) giratorio en dicha primera dirección para girar dicho husillo (26) y hacer avanzar dicho husillo (26) en dicha primera dirección;

un miembro (22) de retroceso que es un miembro tubular que se aplica selectivamente de forma giratoria a dicho botón (20) de ajuste de dosis, y fijado de forma giratoria a dicho activador (24) para impedir una rotación relativa entre ellos; y

un miembro (28) de tope de dosis fijado de forma giratoria a dicho miembro (22) de retroceso, gira mediante una conexión roscada a dicho husillo (26), y que comprende ranuras (95) longitudinales bloqueadas de forma giratoria en estrías (65) longitudinales de dicho botón (20) de ajuste de dosis, pudiéndose mover axialmente dicho miembro (28) de tope de dosis con respecto a dicho botón (20) de ajuste de dosis cuando dicho botón (20) de ajuste de dosis es girado relativo a dicho miembro (22) de retroceso, y en donde un movimiento axial de dicho miembro (28) de tope de dosis en dicho husillo (26) limita a un usuario a establecer una dosis que es mayor que un volumen de medicamento inyectable que queda en el cartucho.

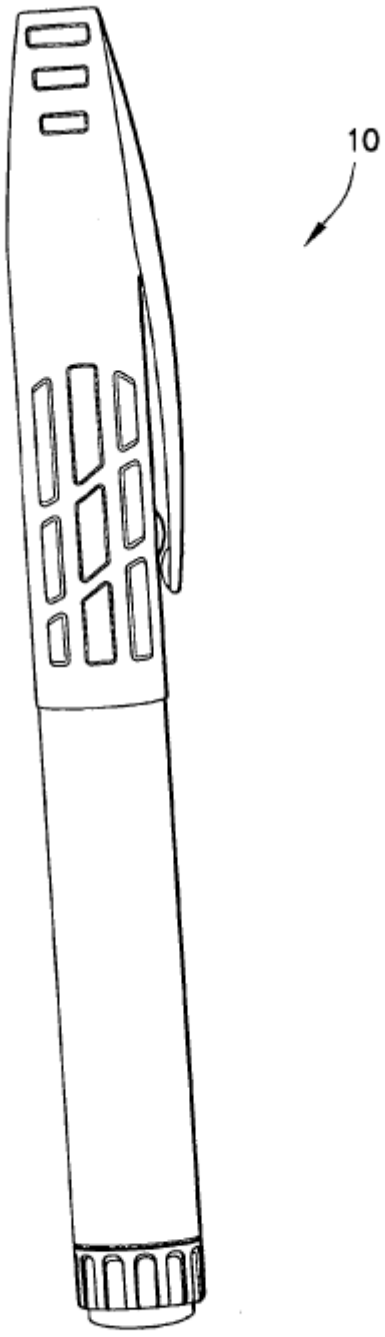

FIG. 1

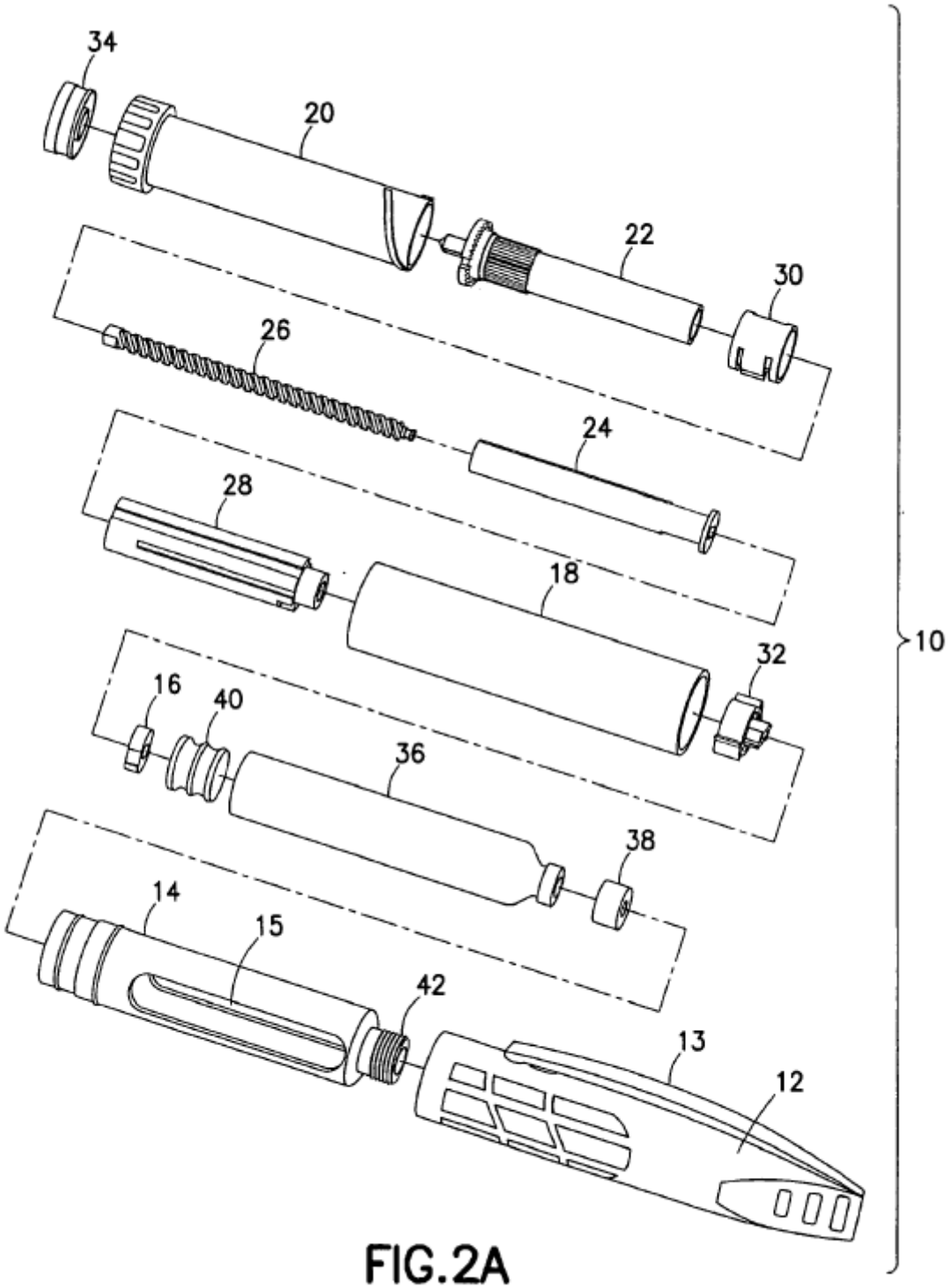

FIG.2A

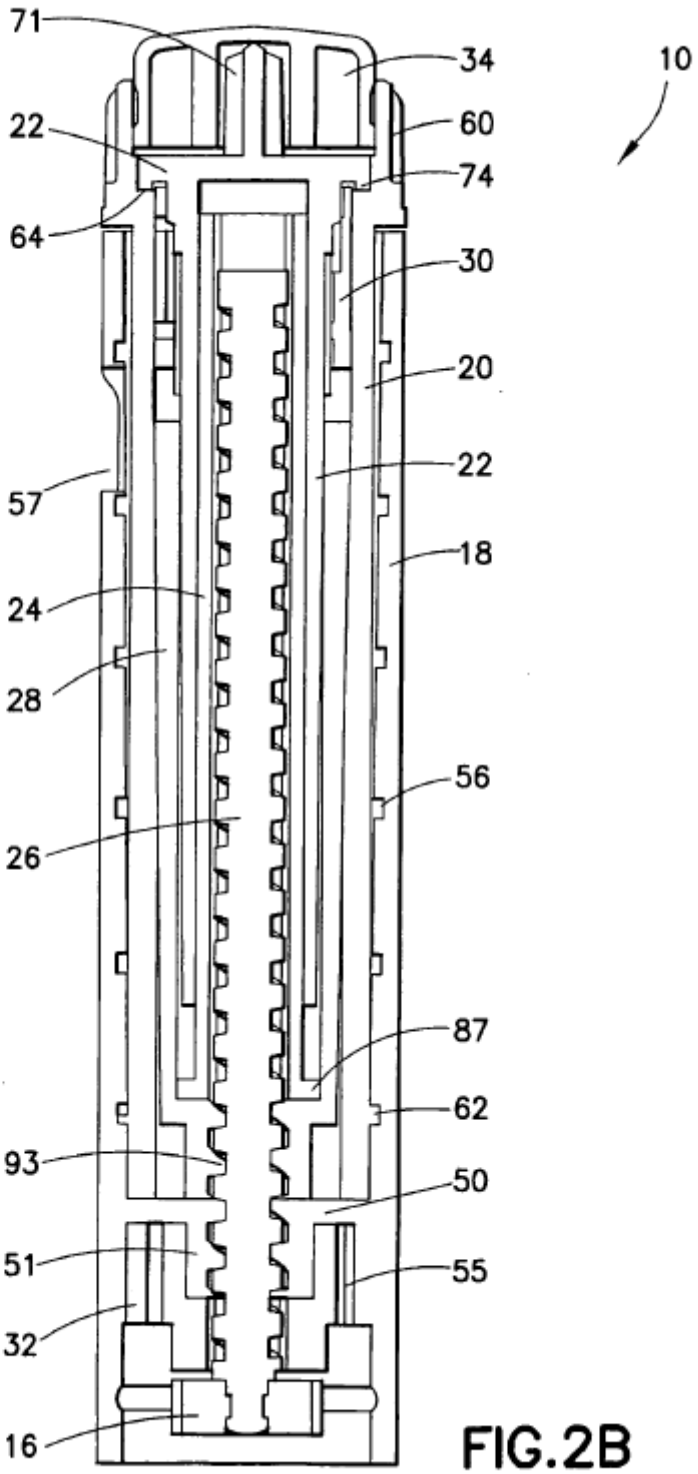

FIG.2B

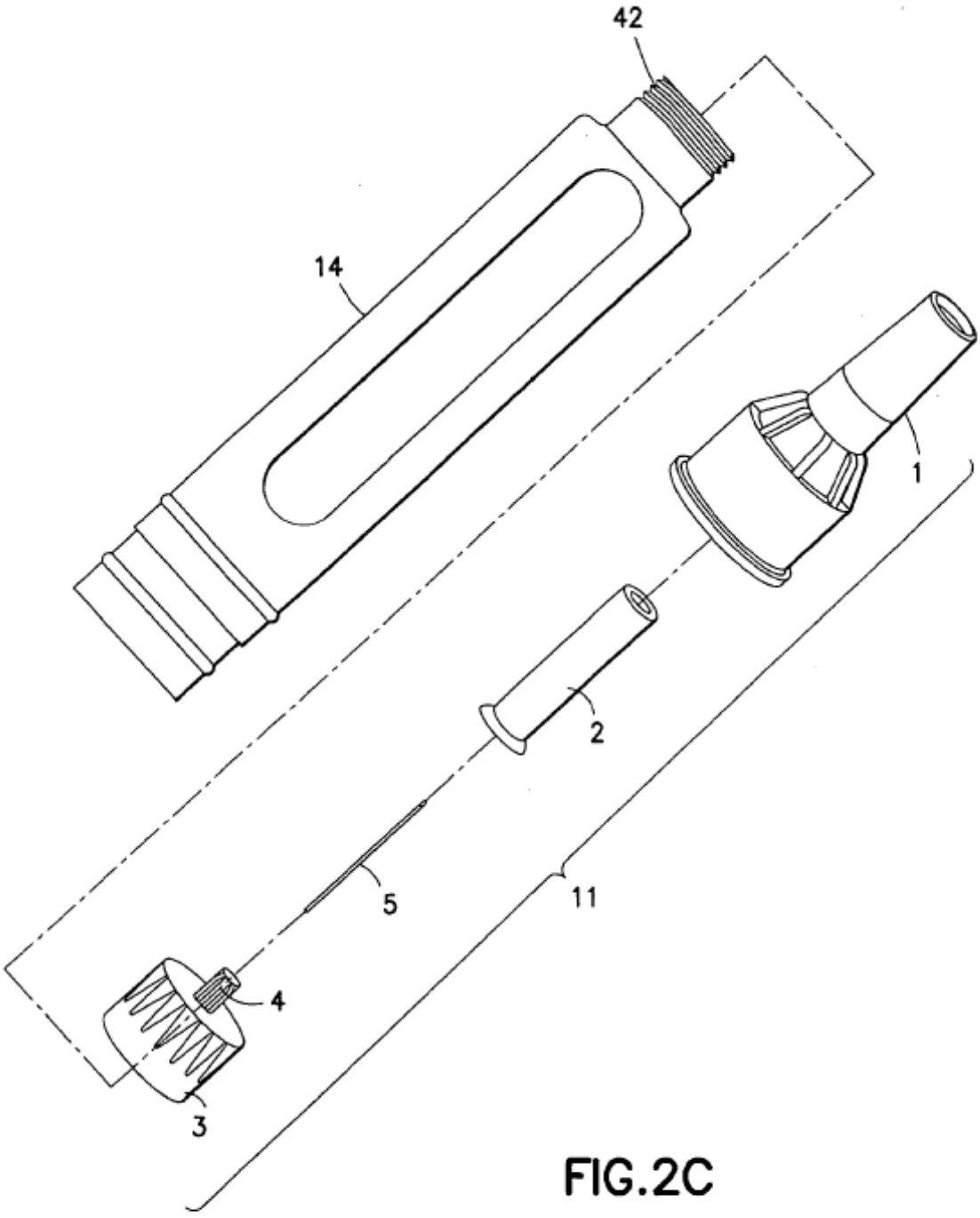

FIG.2C

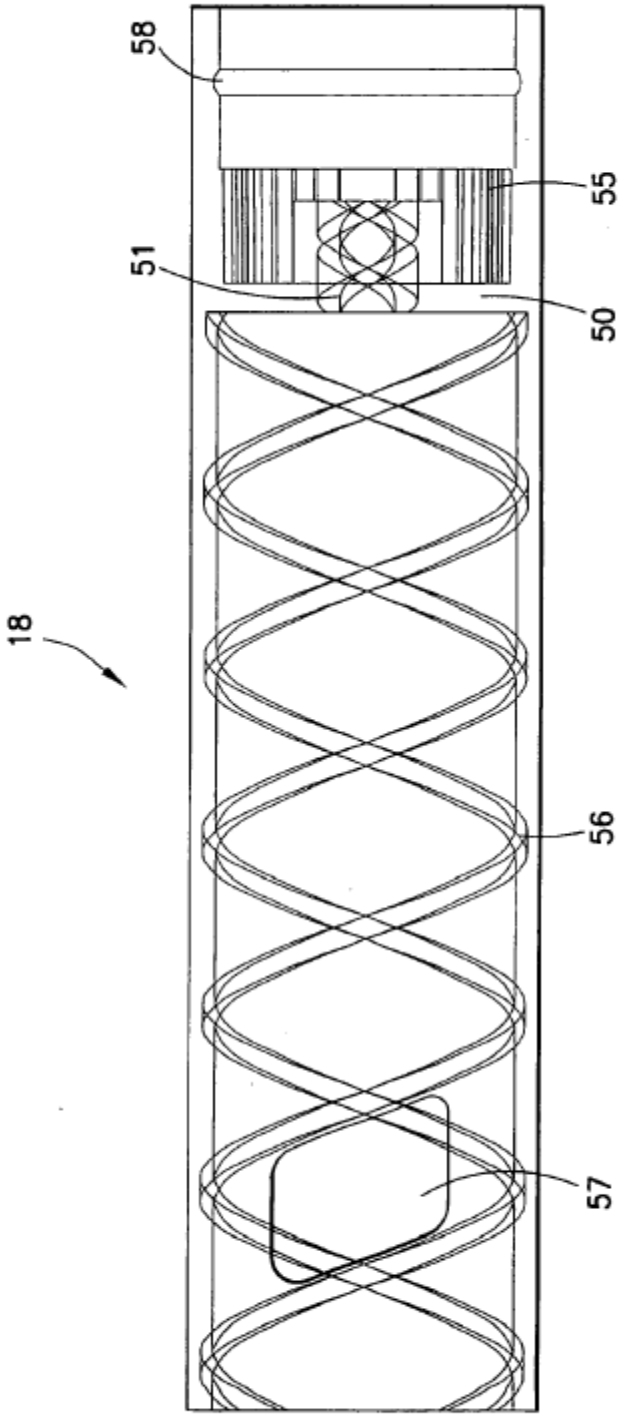

FIG.3A

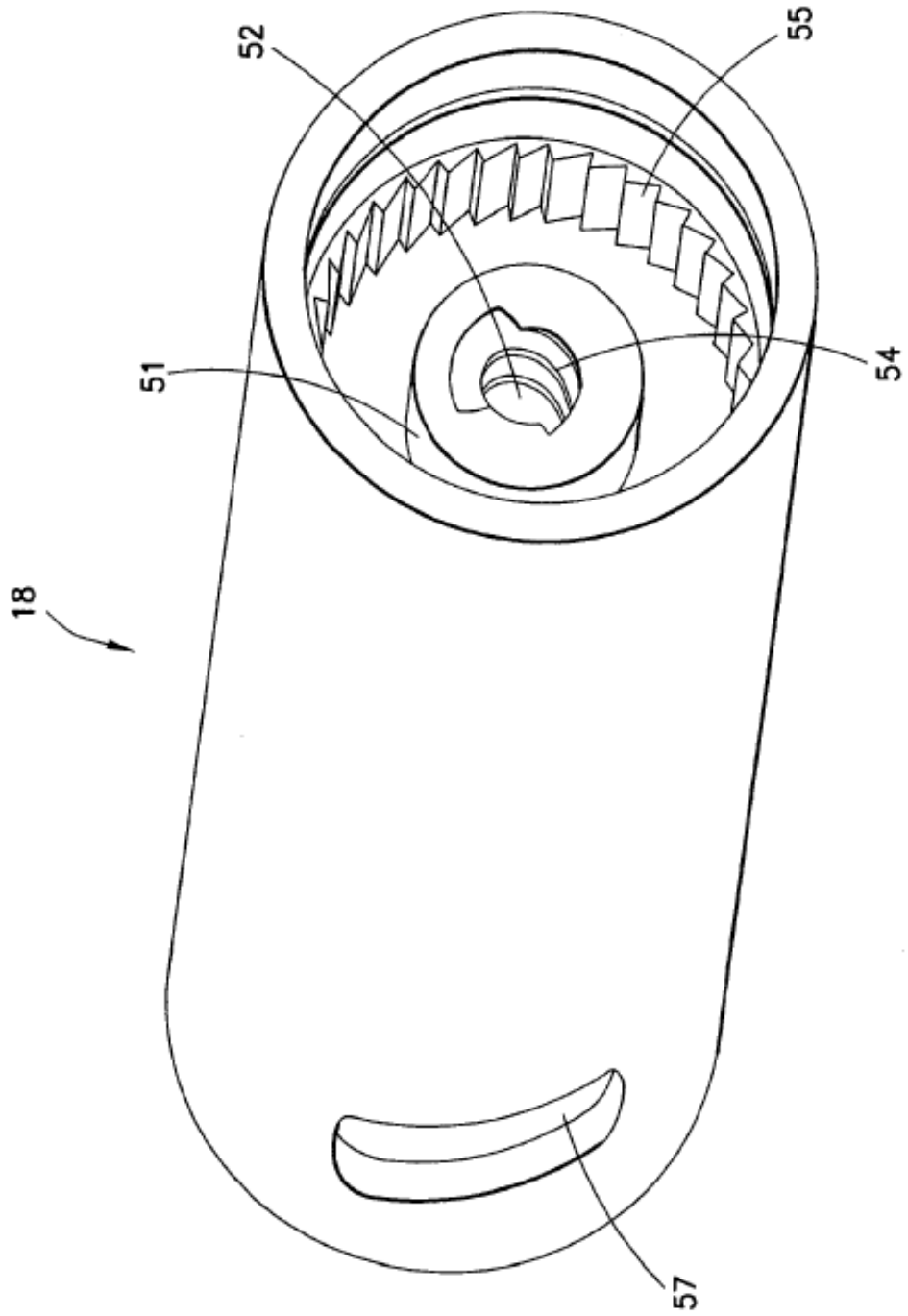

FIG.3B

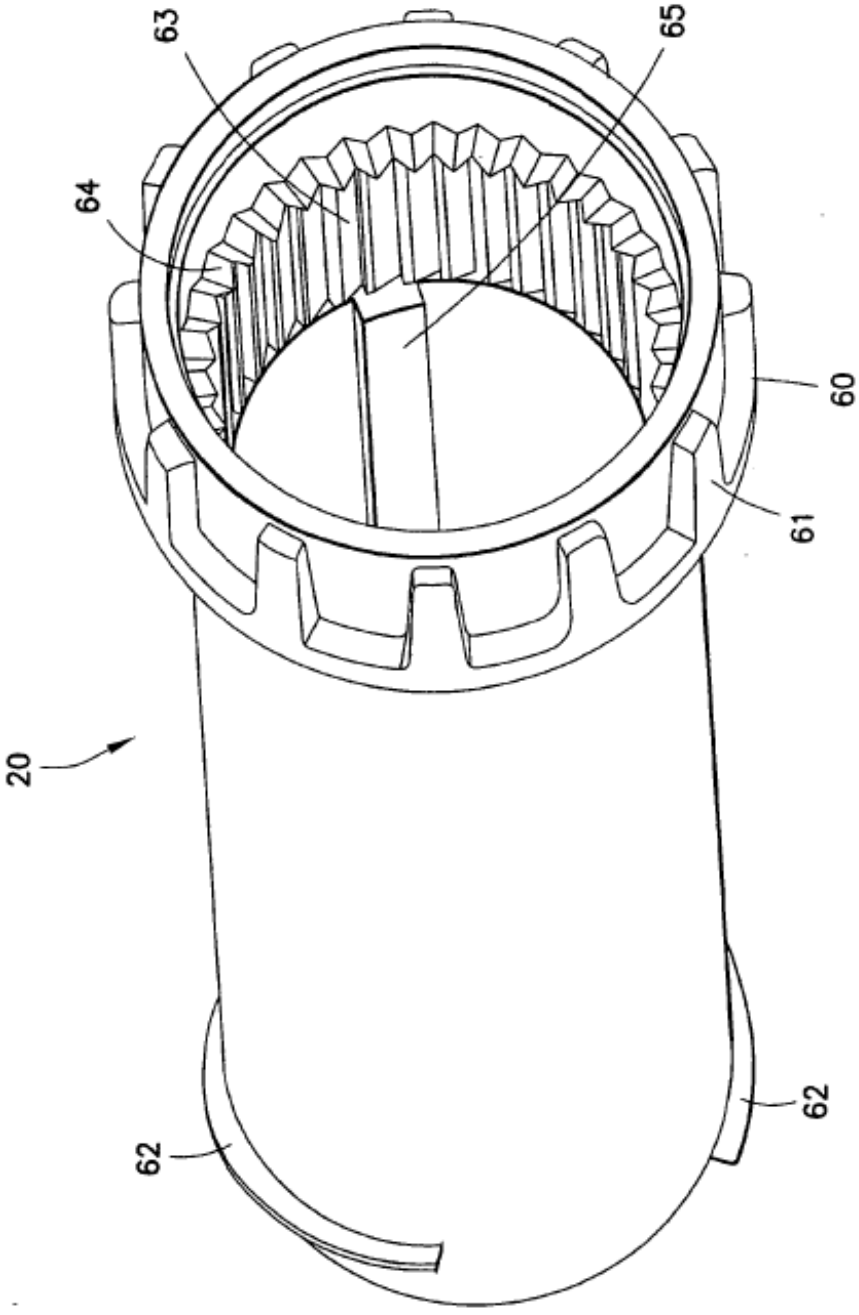

FIG.4A

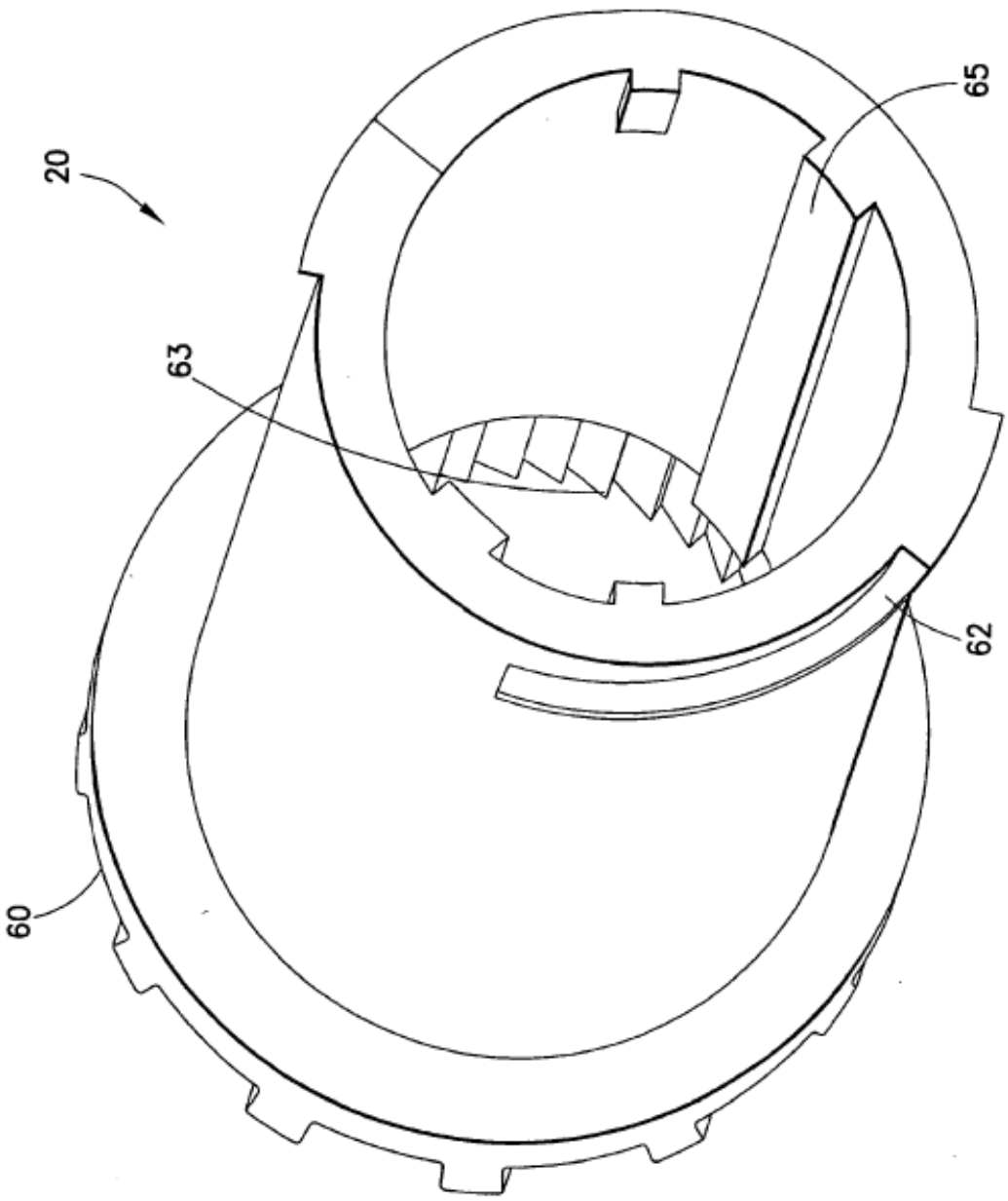

FIG.4B

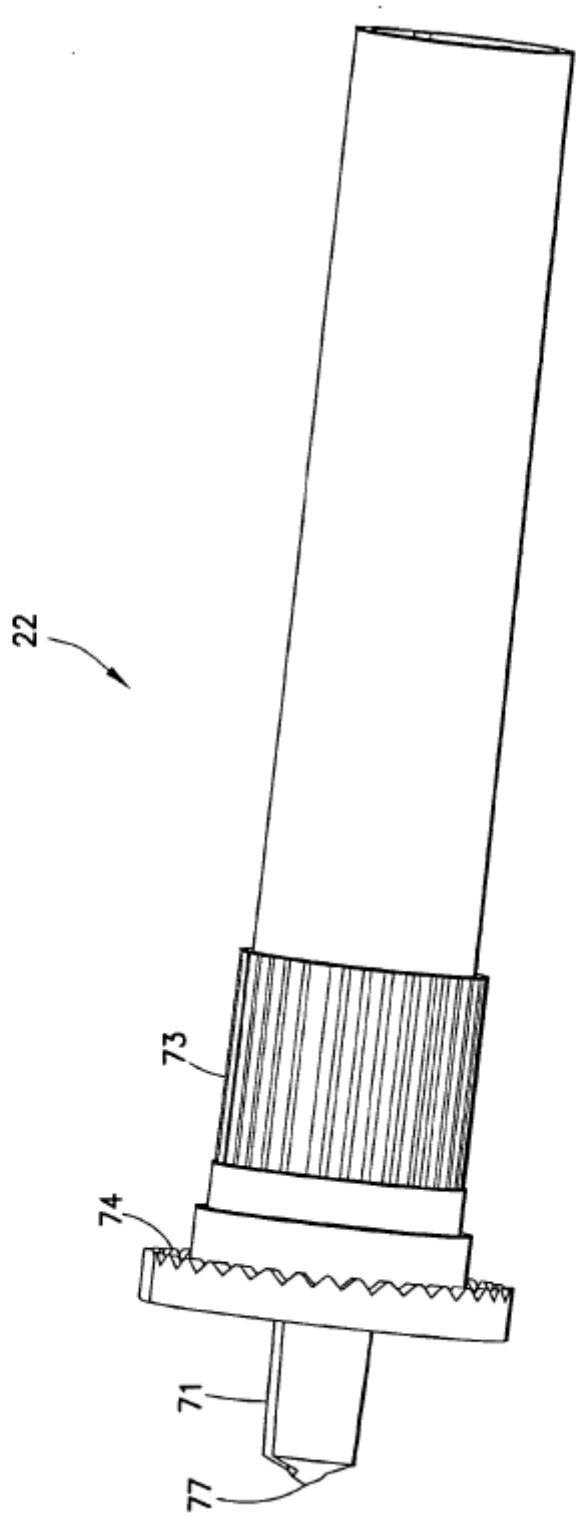

FIG.5A

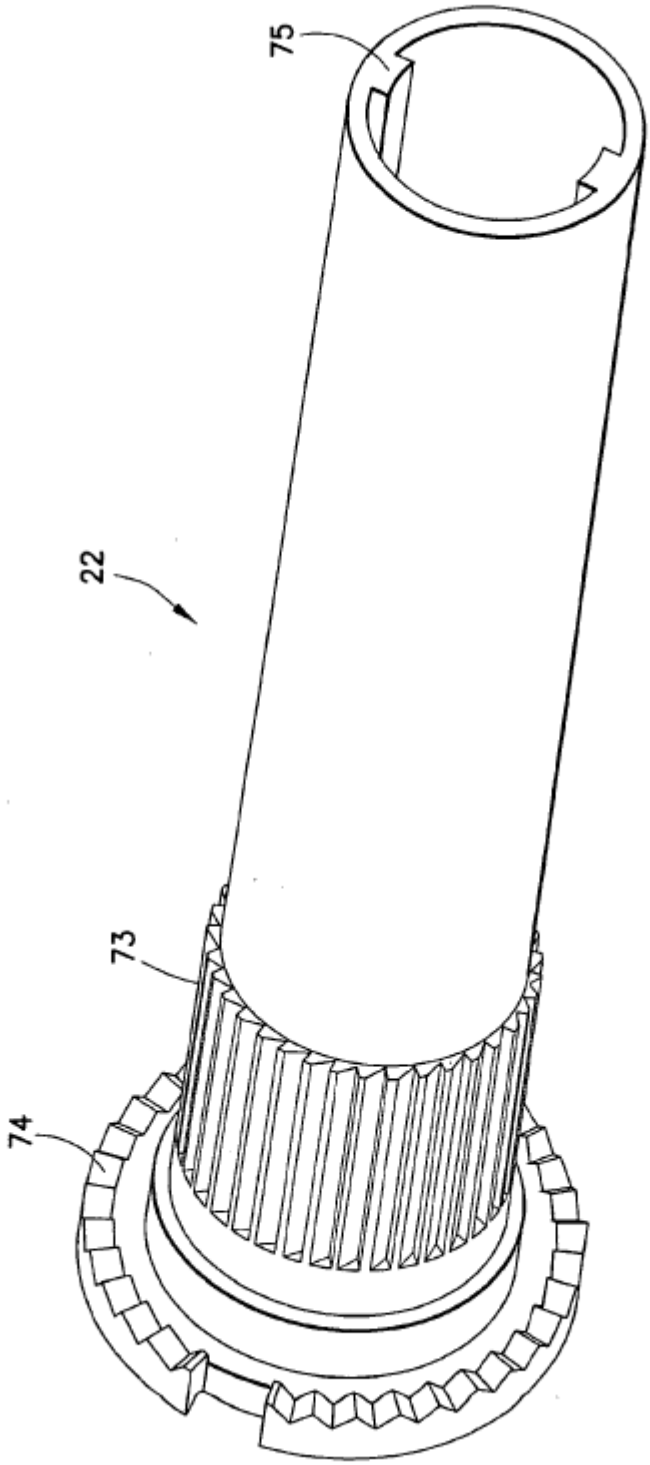

FIG.5B

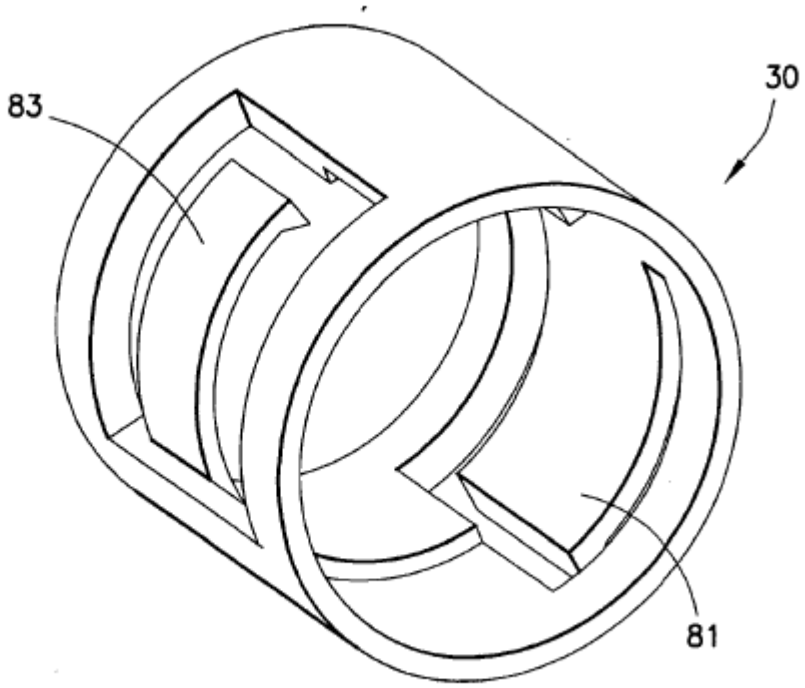

FIG.6A

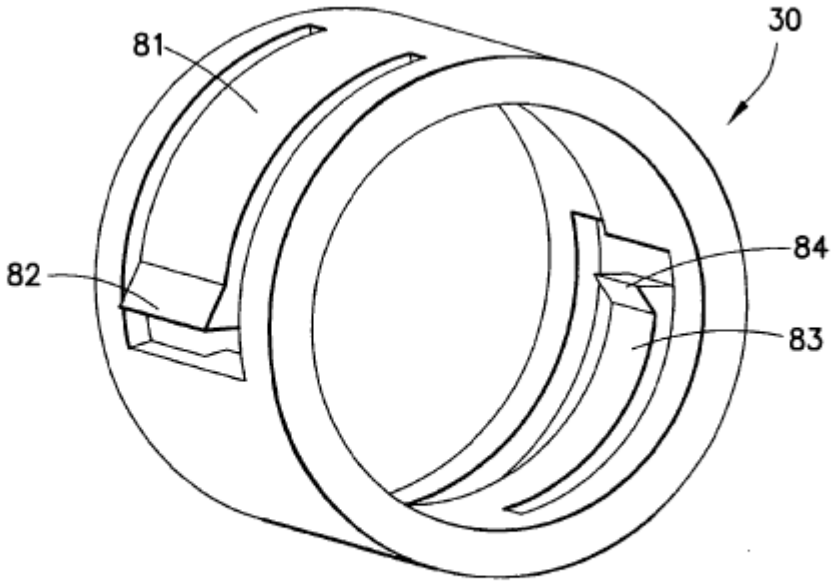

FIG.6B

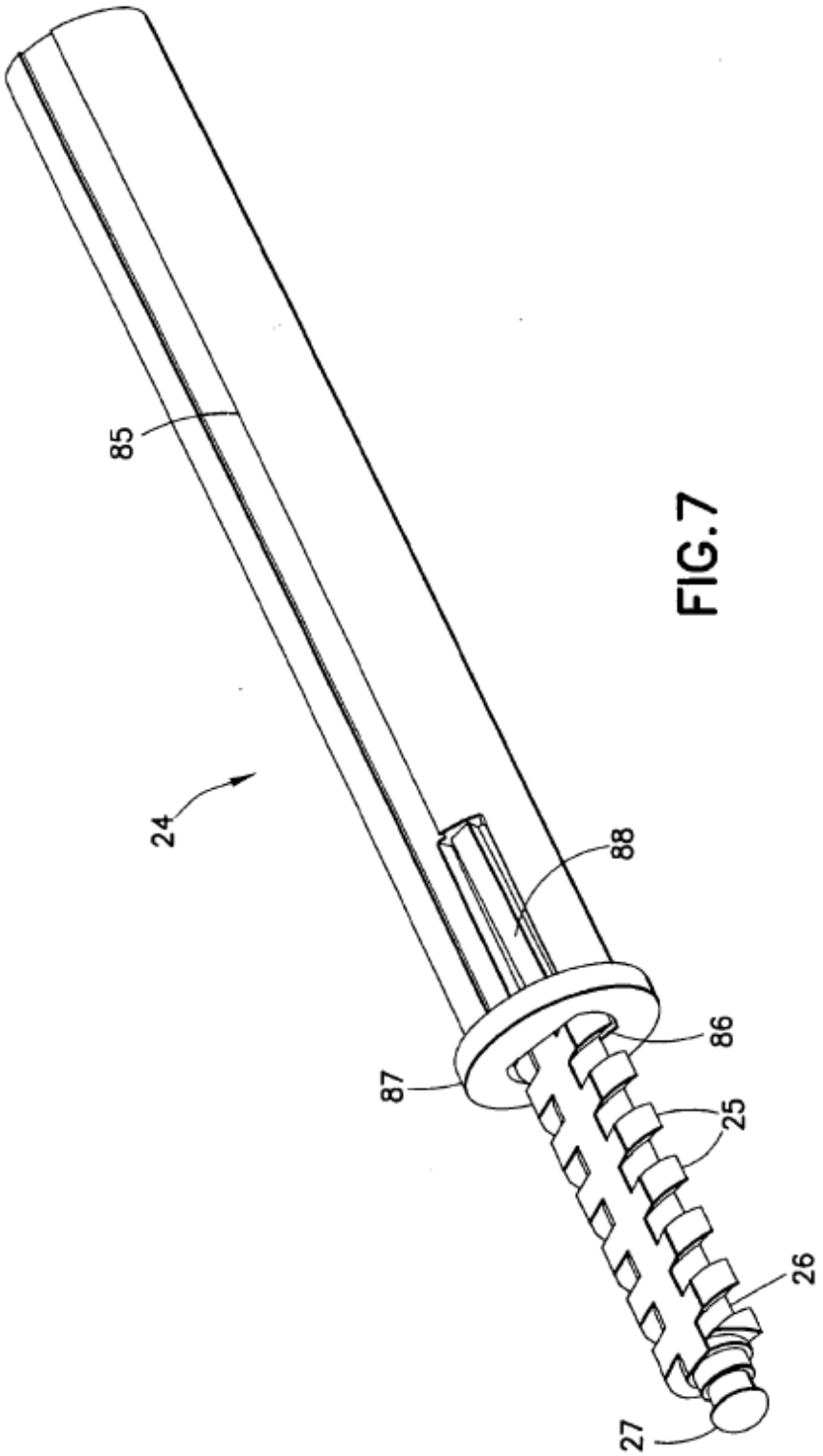

FIG.7

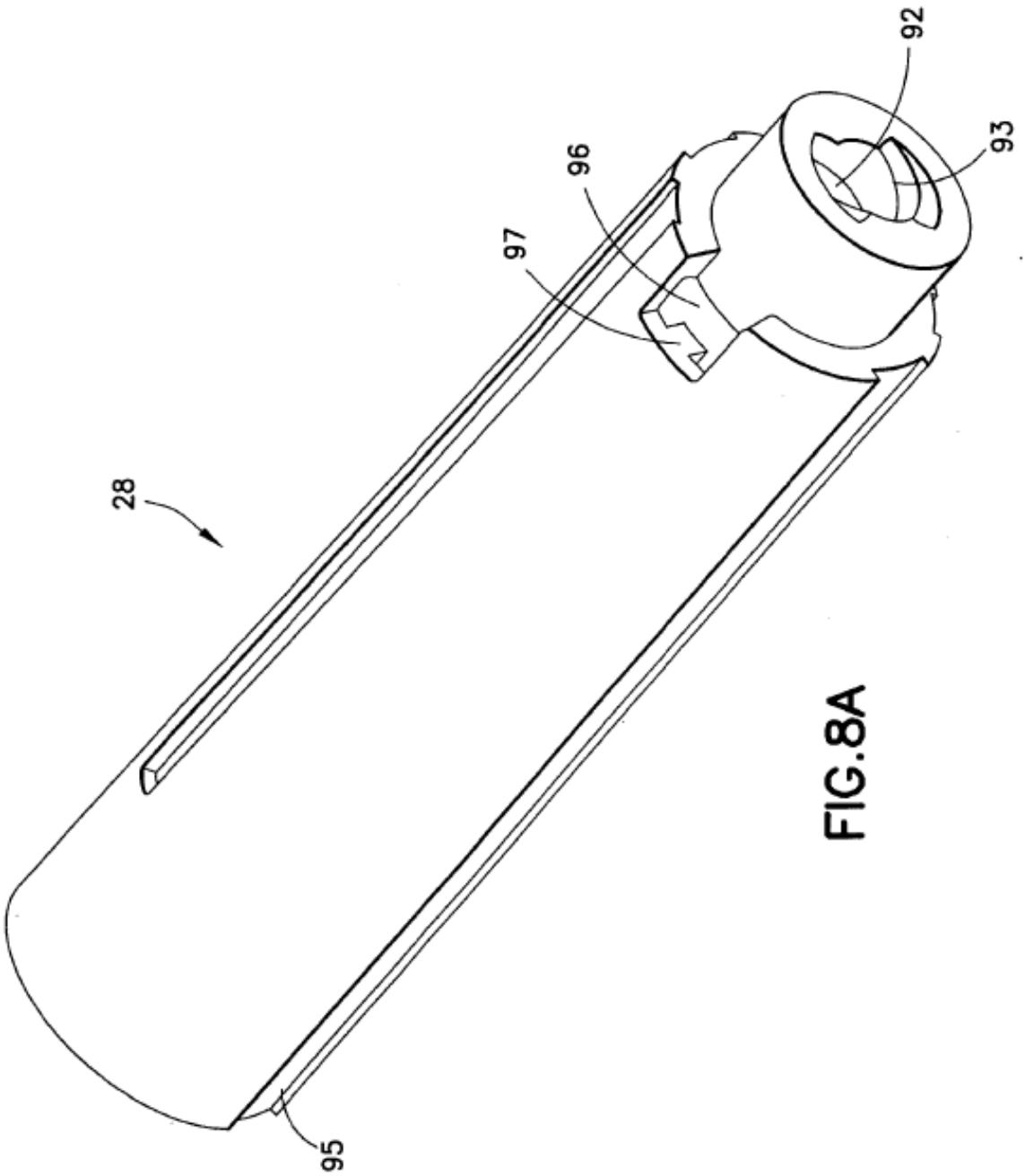

FIG.8A

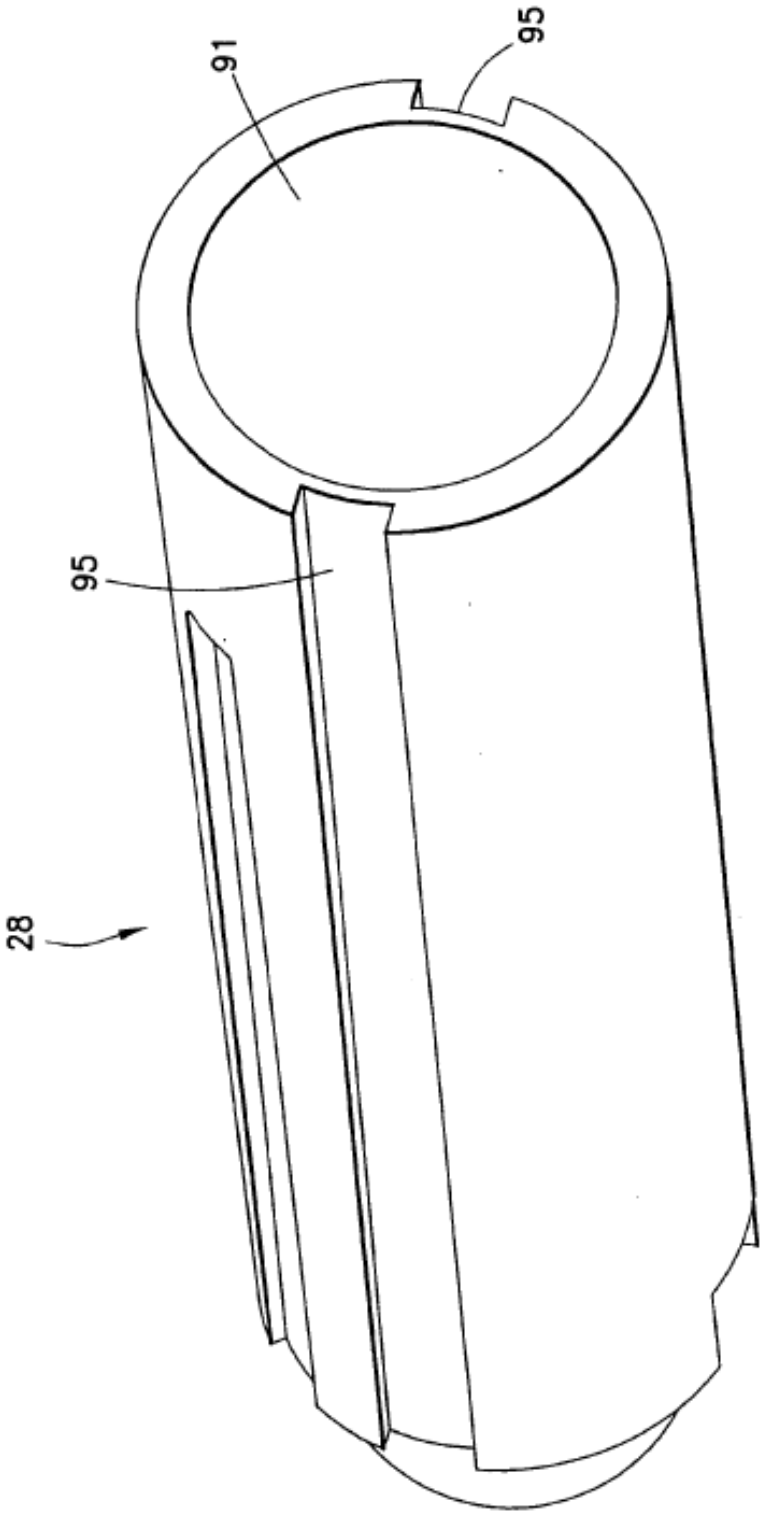

FIG.8B

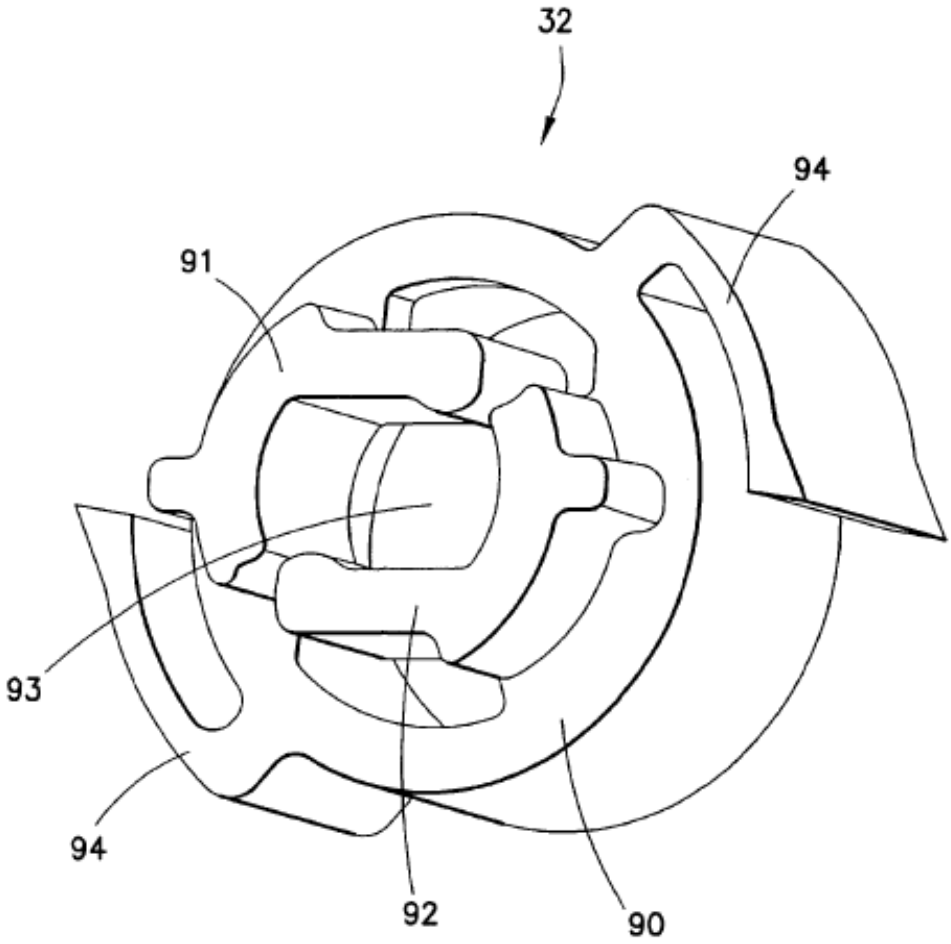

FIG.9A

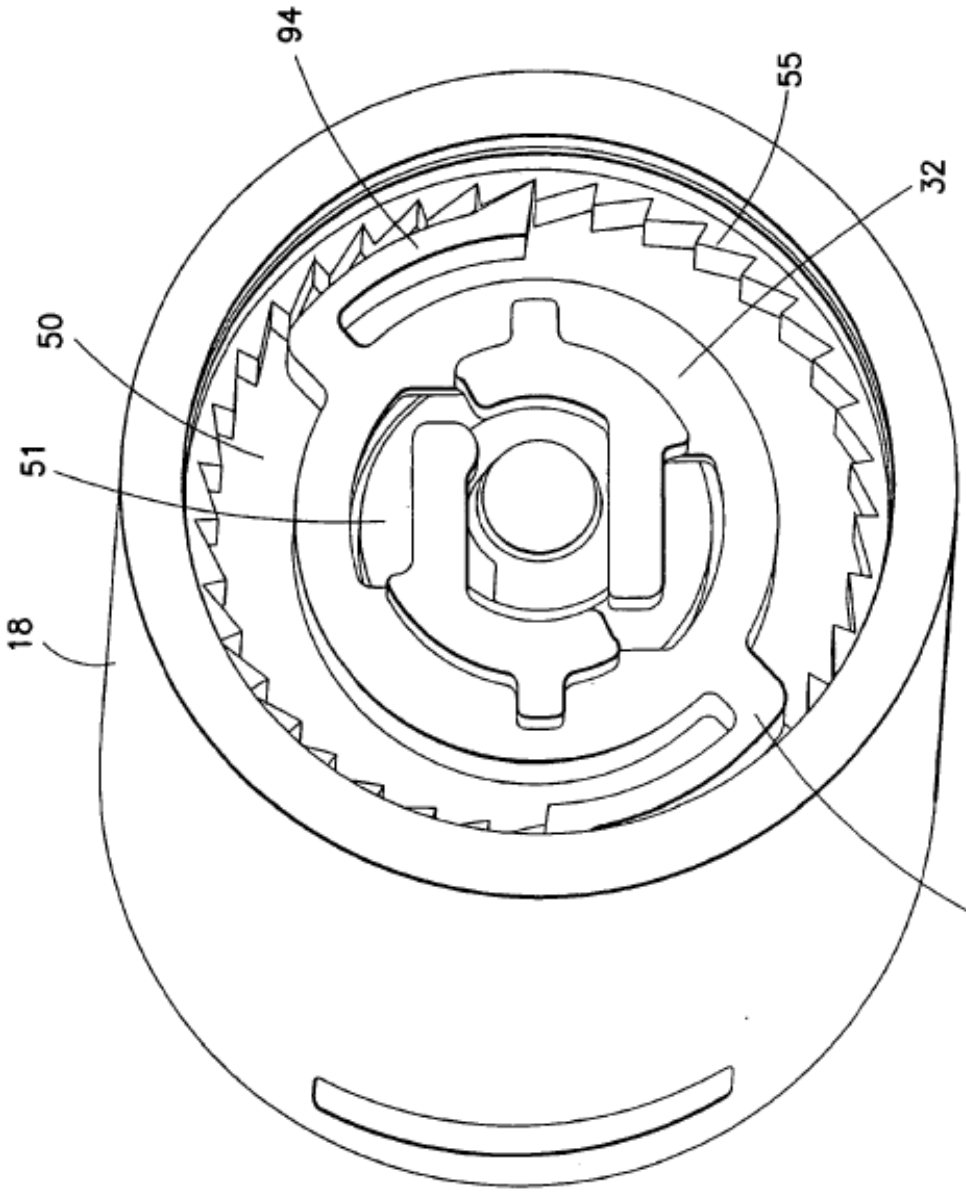

FIG.9B

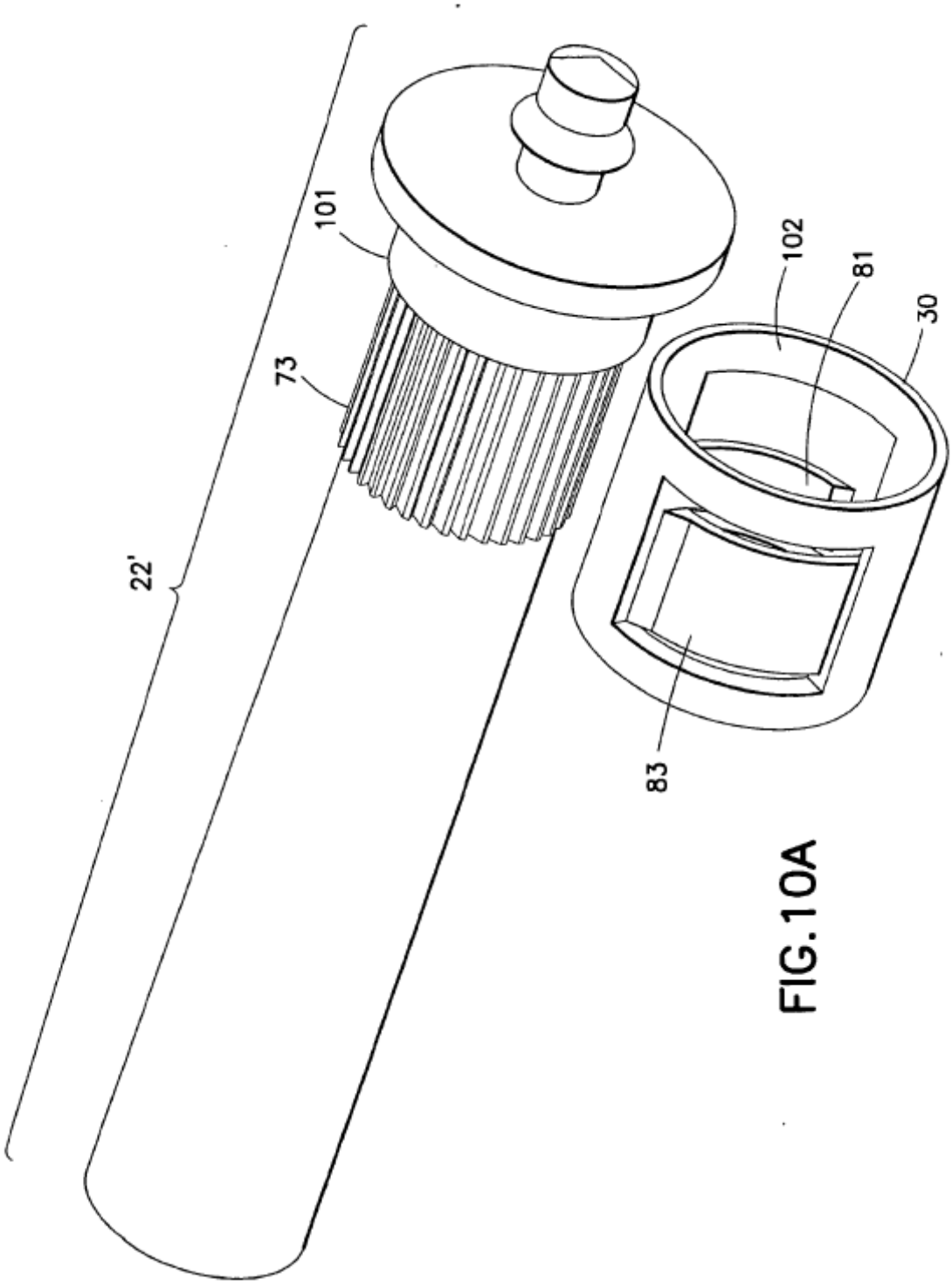

FIG.10A

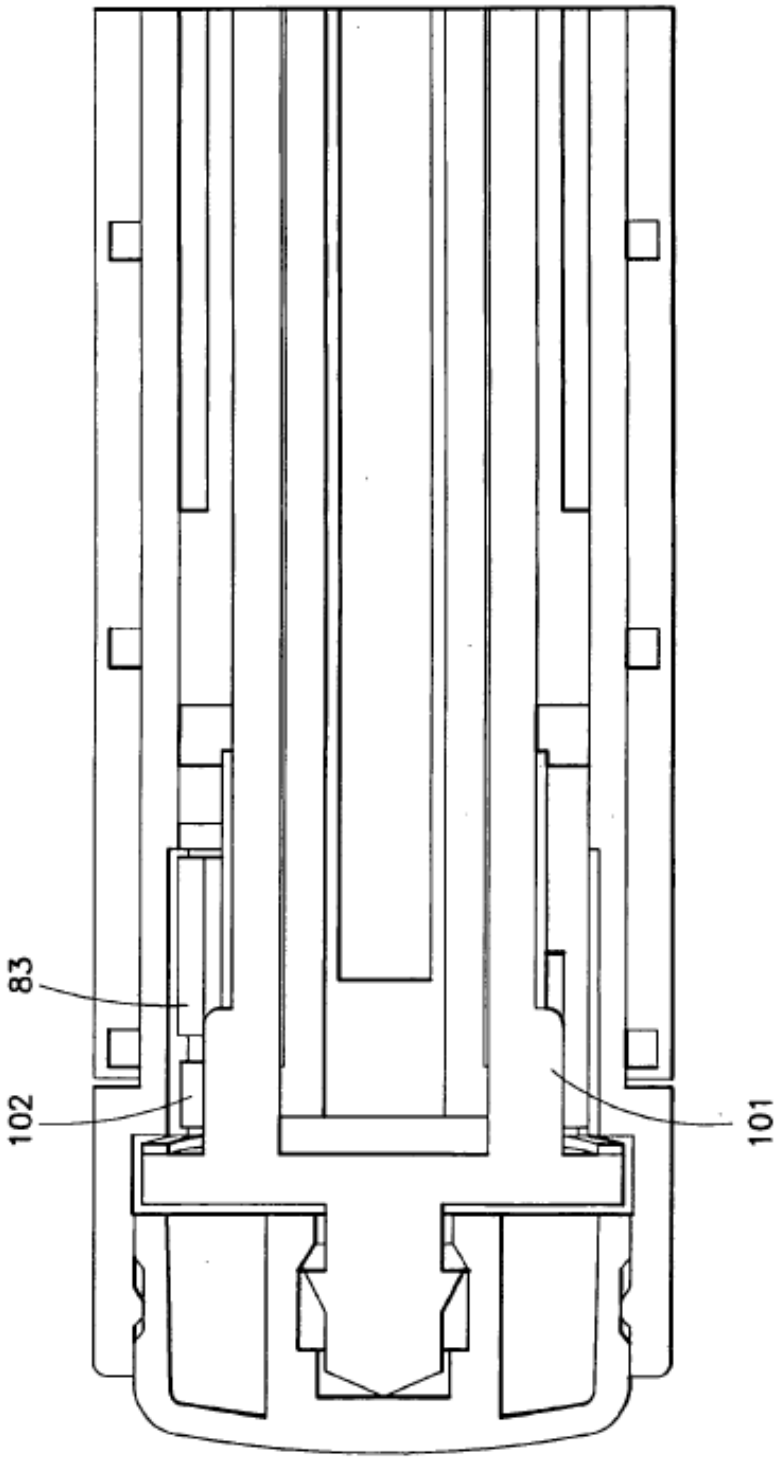

FIG.10B

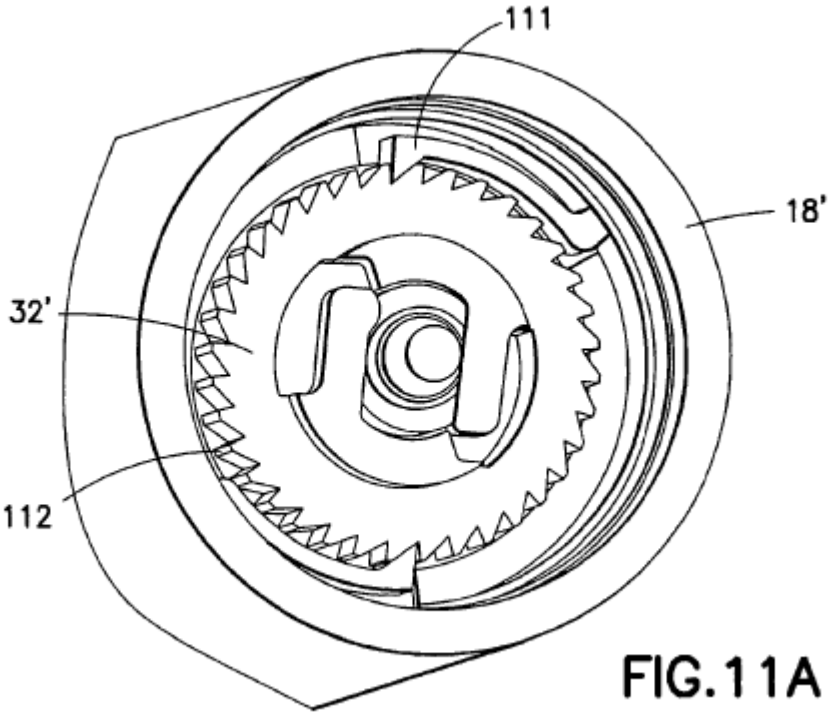

FIG. 11A

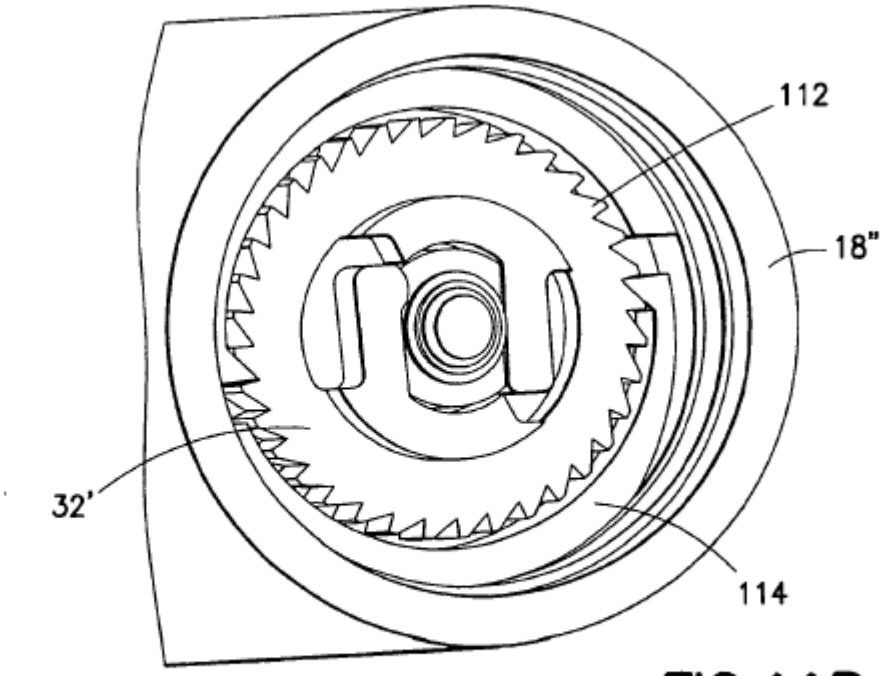

FIG. 11B

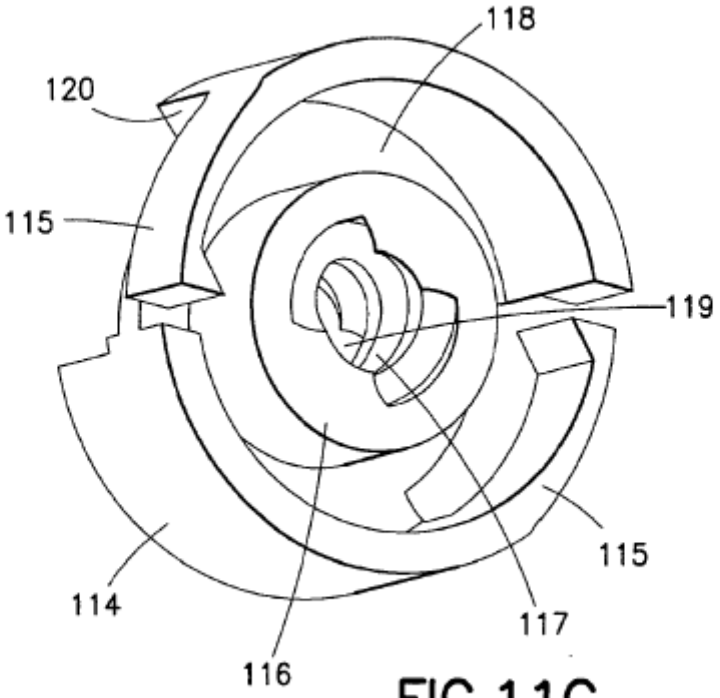

FIG.11C

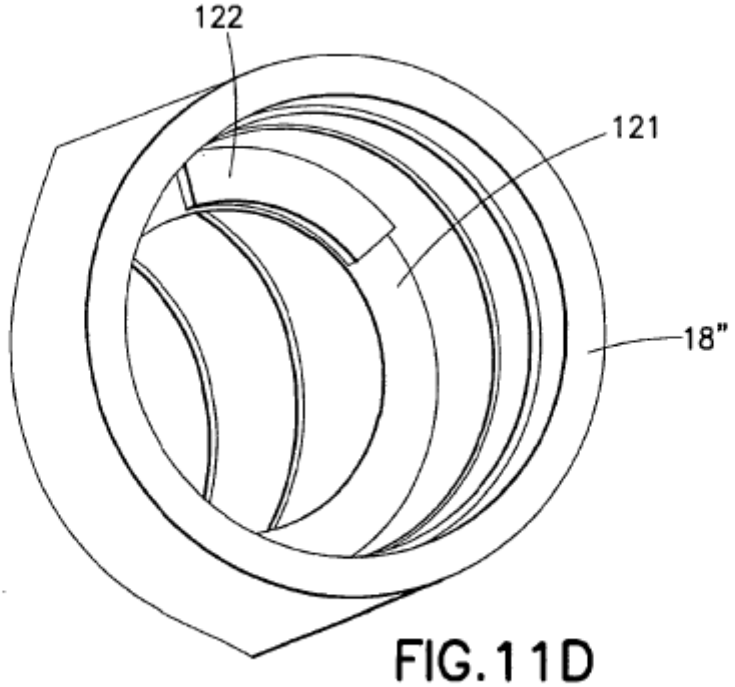

FIG.11D

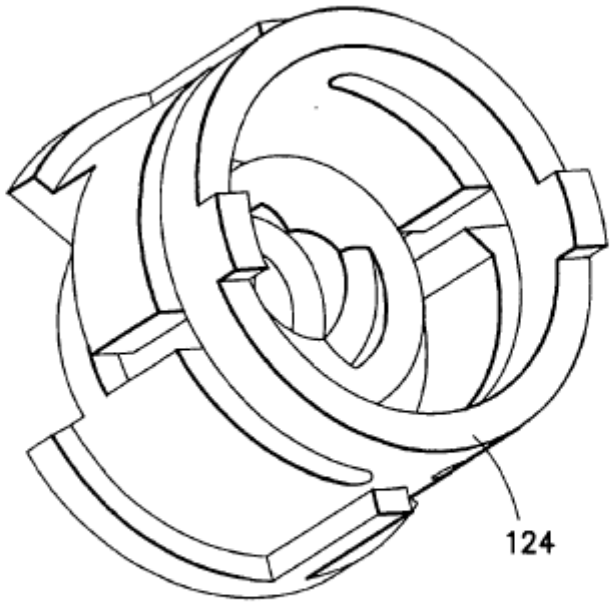

FIG.11E

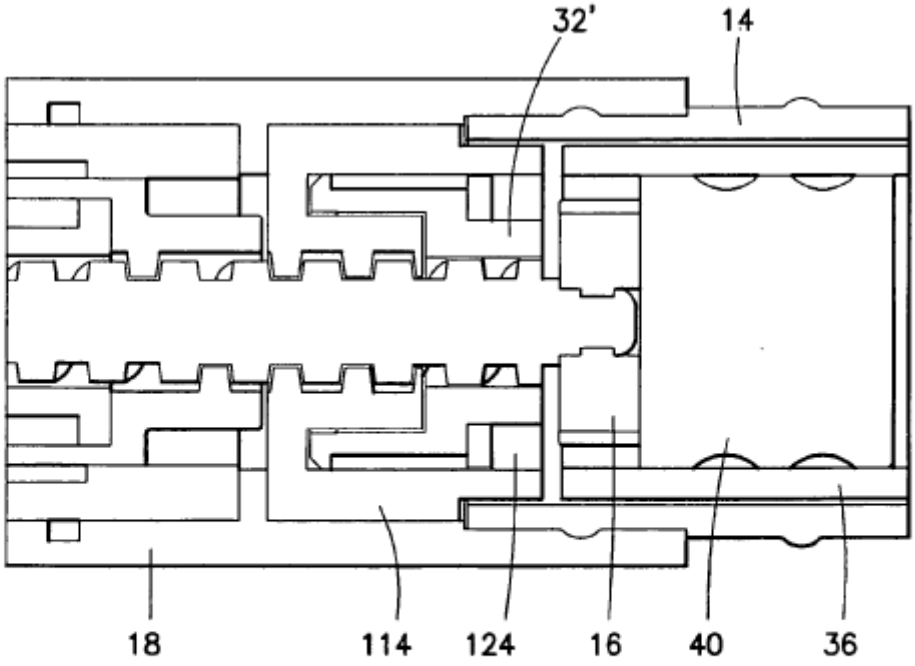

FIG.11F

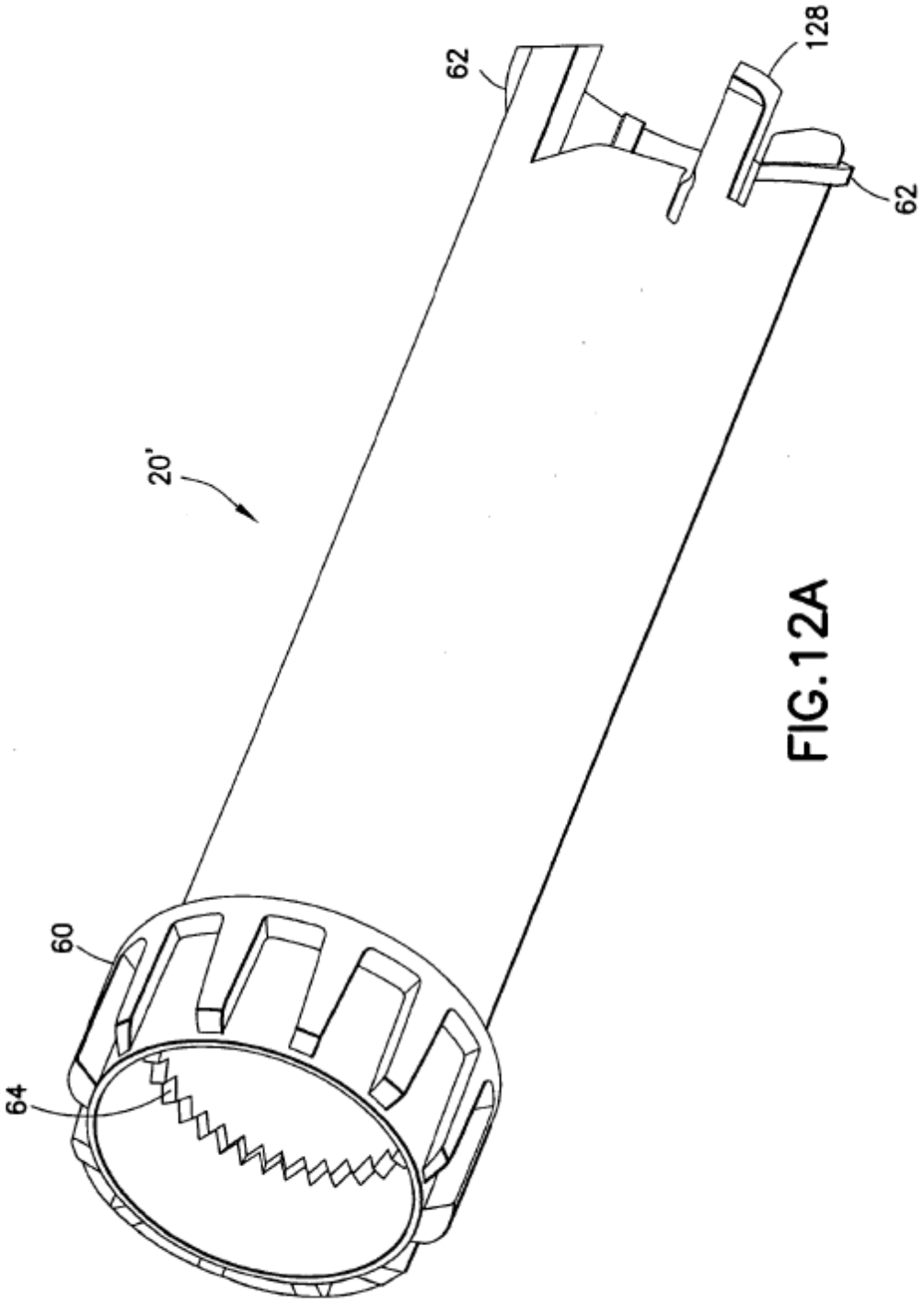

FIG.12A

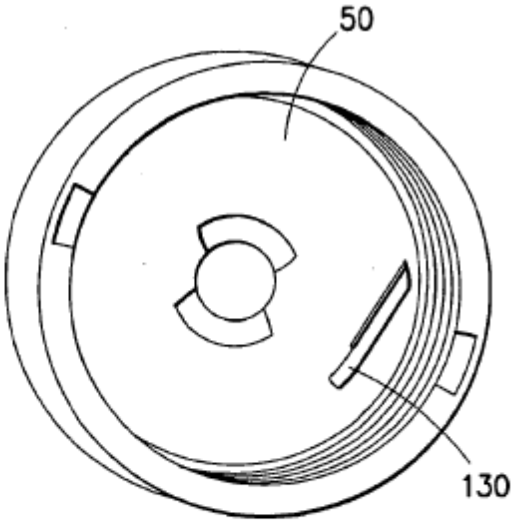

FIG.12B

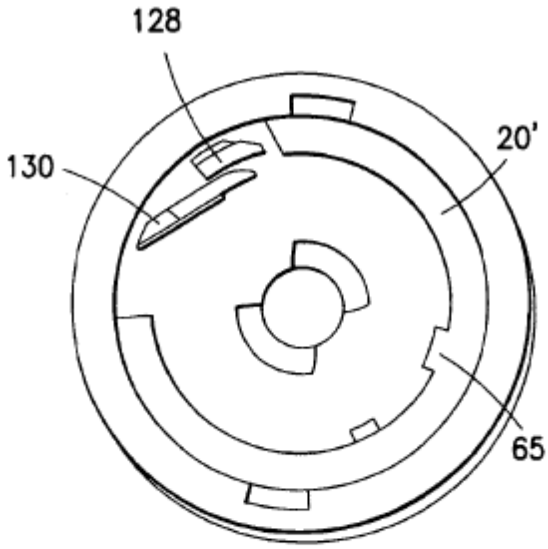

FIG.12C

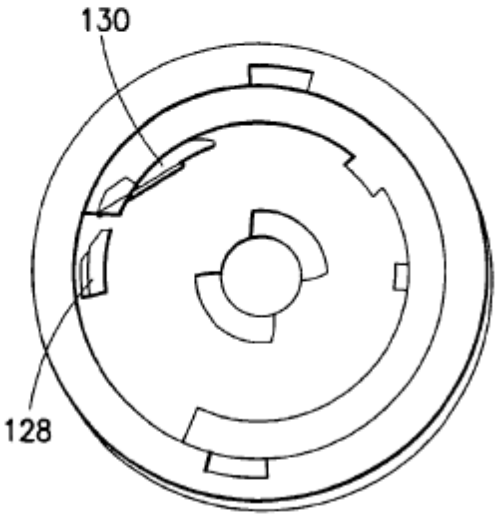

FIG.12D

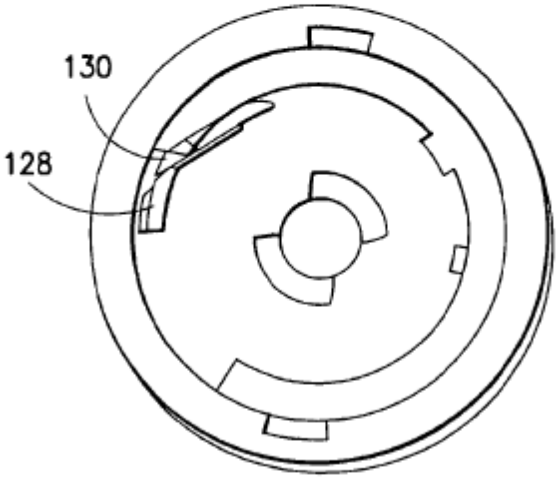

FIG.12E

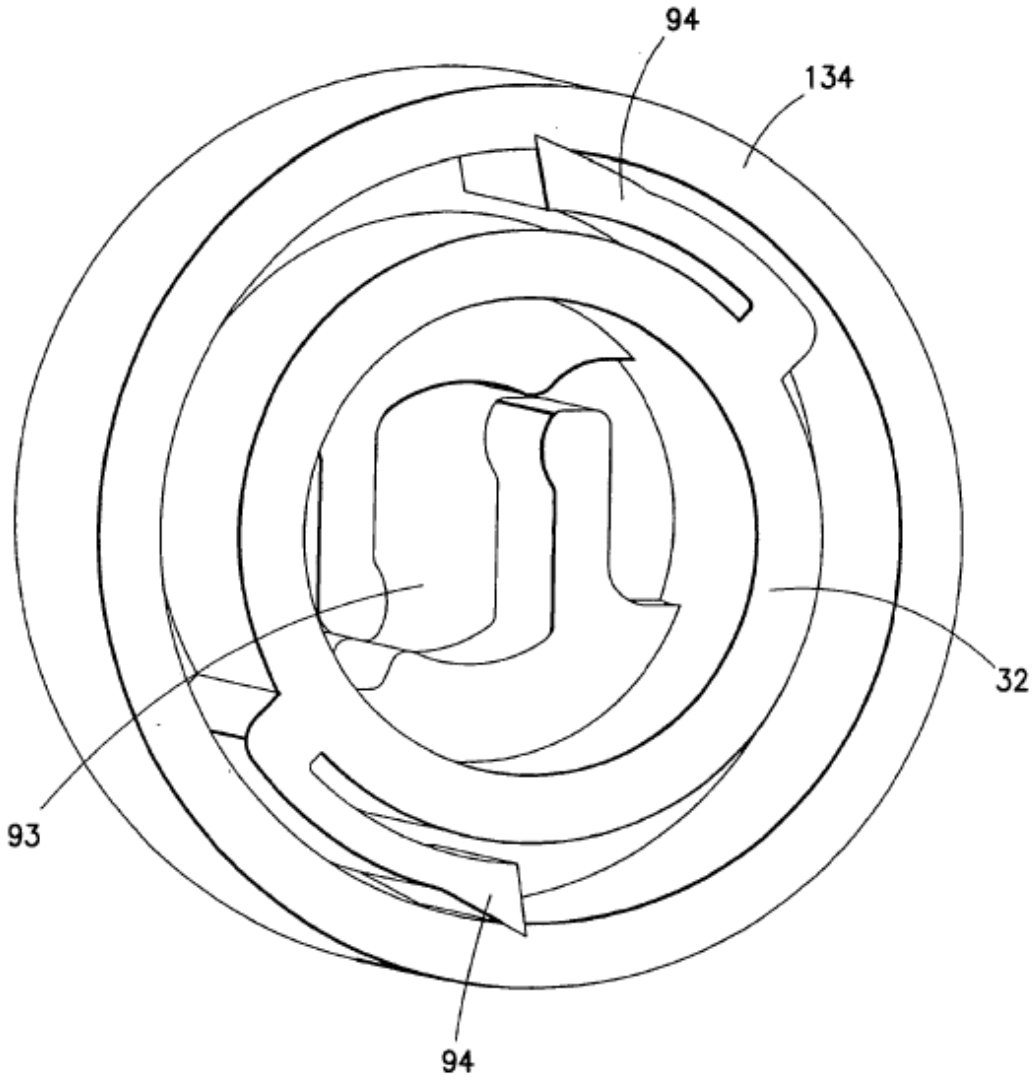

FIG. 13

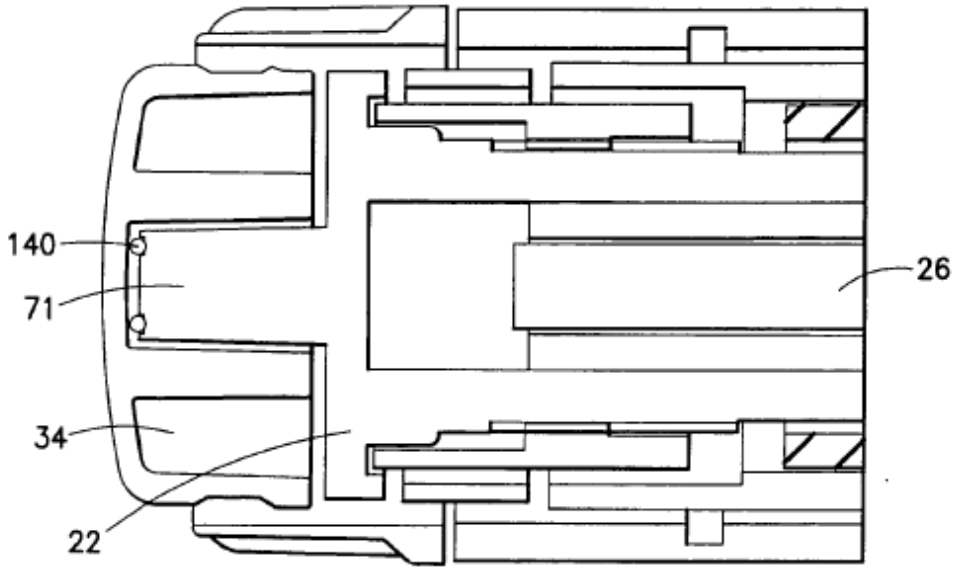

FIG.14A

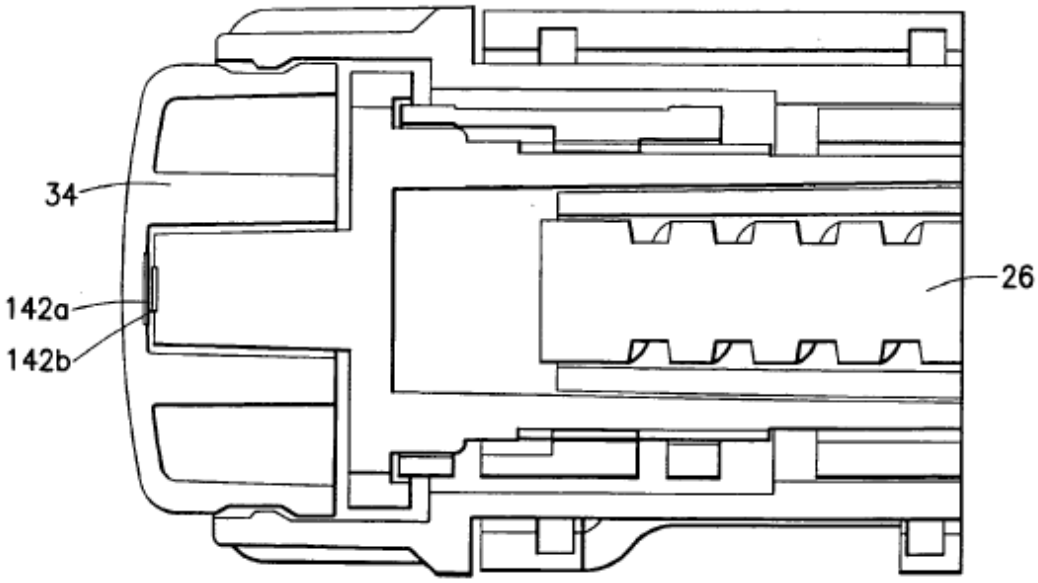

FIG.14B

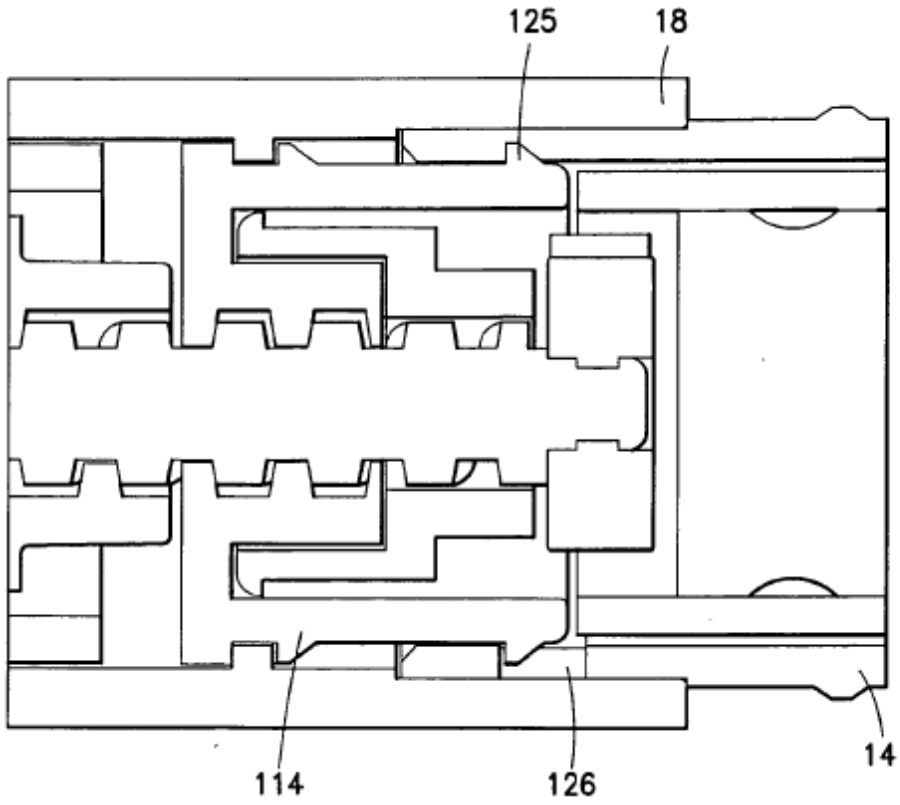

FIG.15A

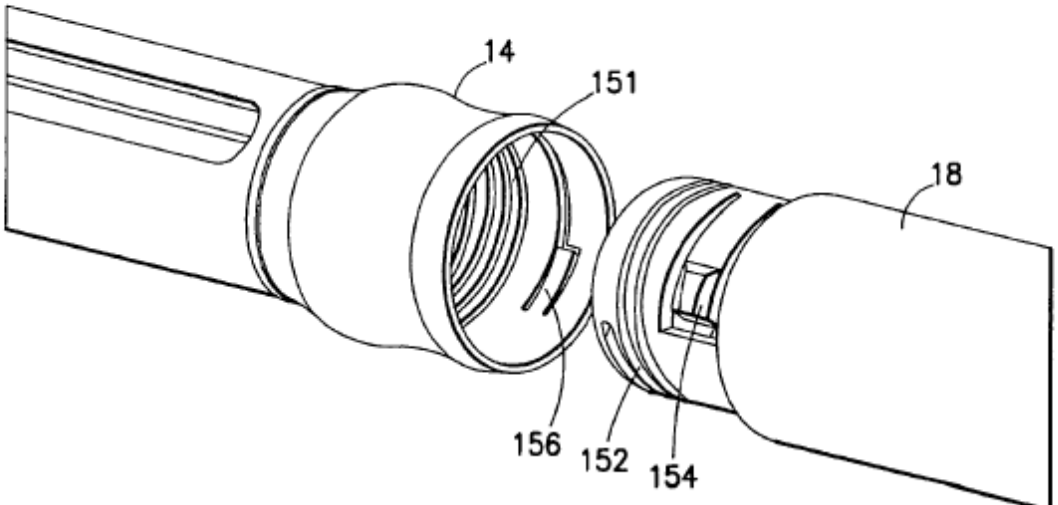

FIG.15B

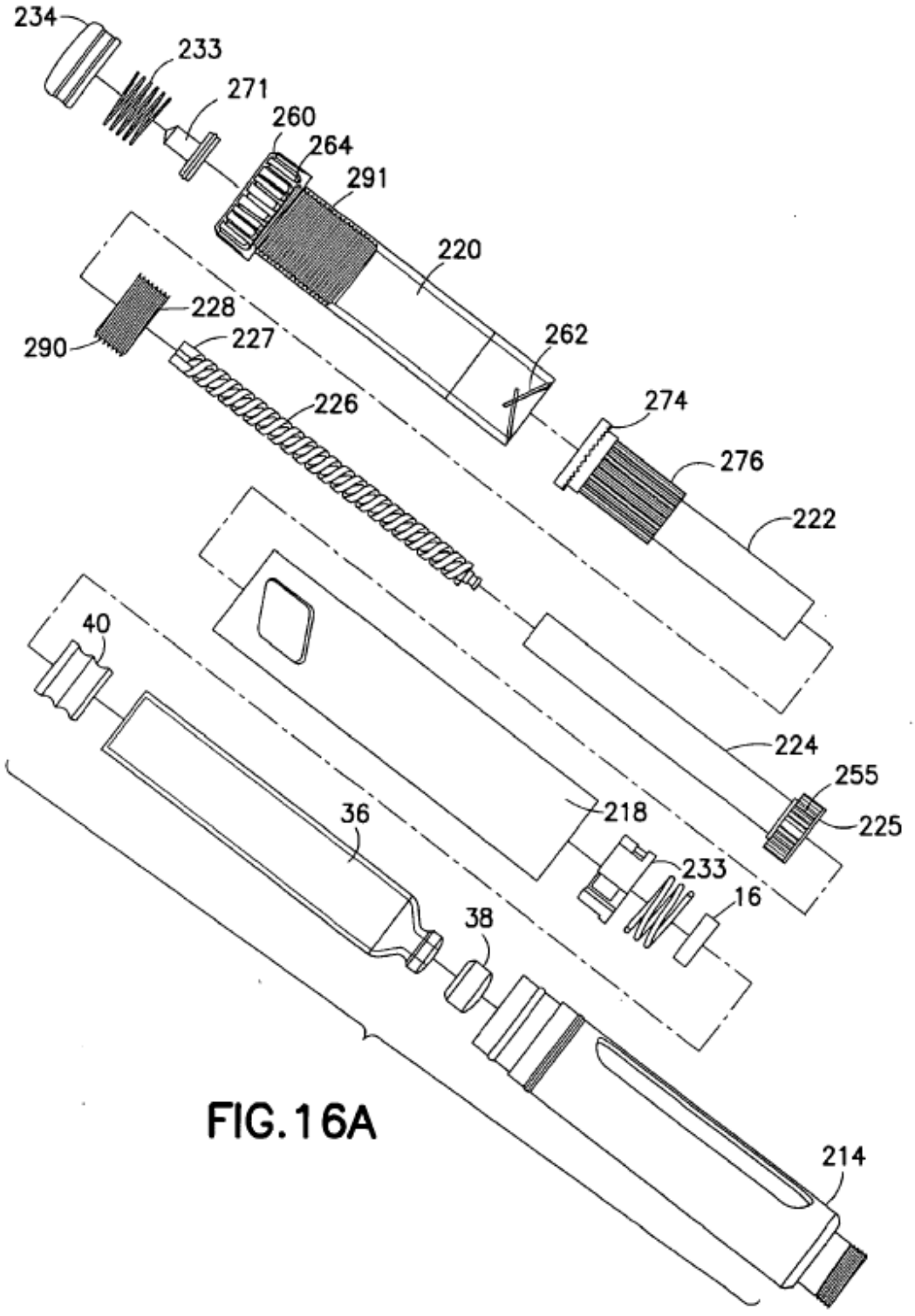
234
233
271
260
264
291
220
228
290
227
262
226
274
276
222
40
224
255
225
218
36
233
16
38
214

FIG. 16A

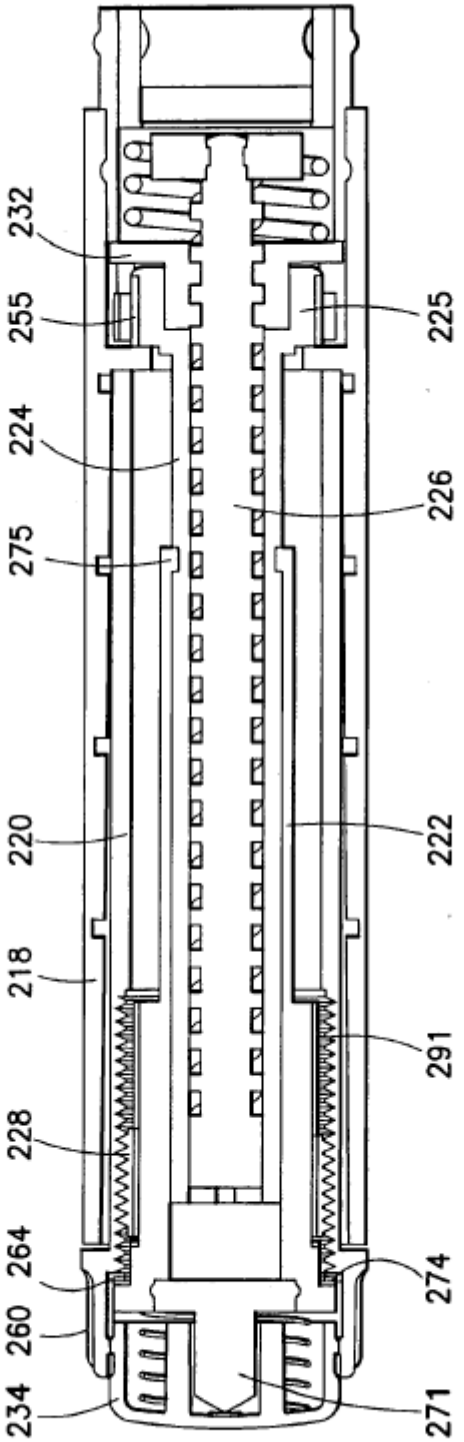

FIG.16B

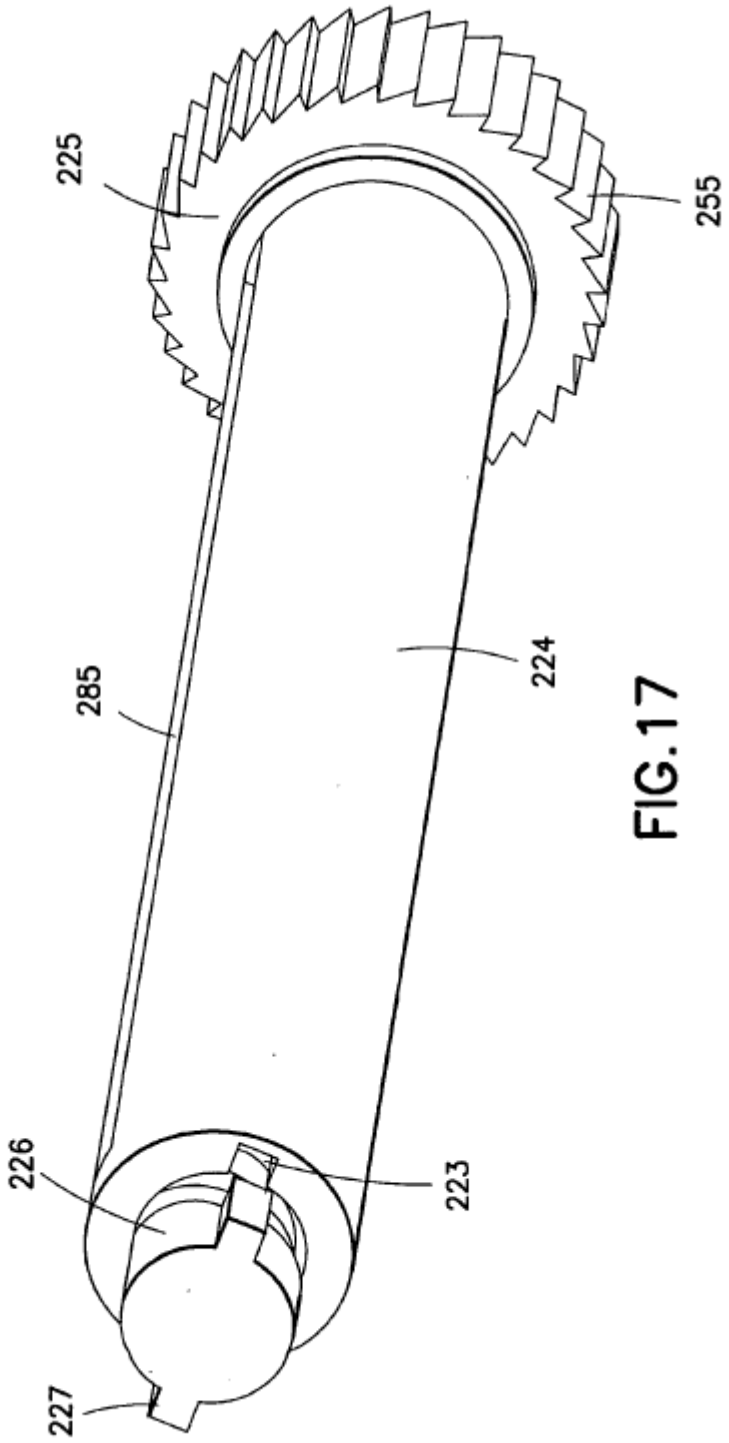

FIG. 17

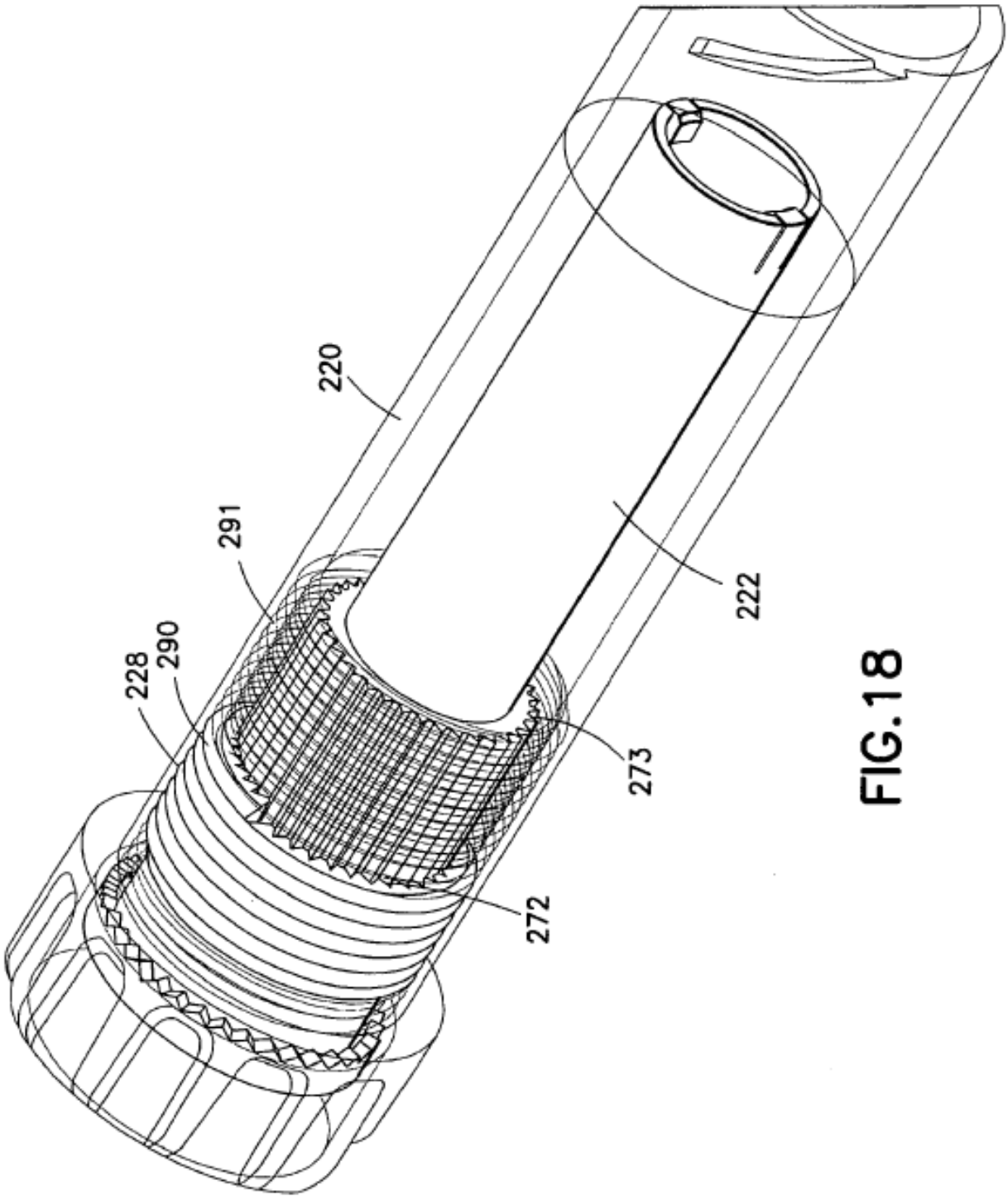

FIG.18

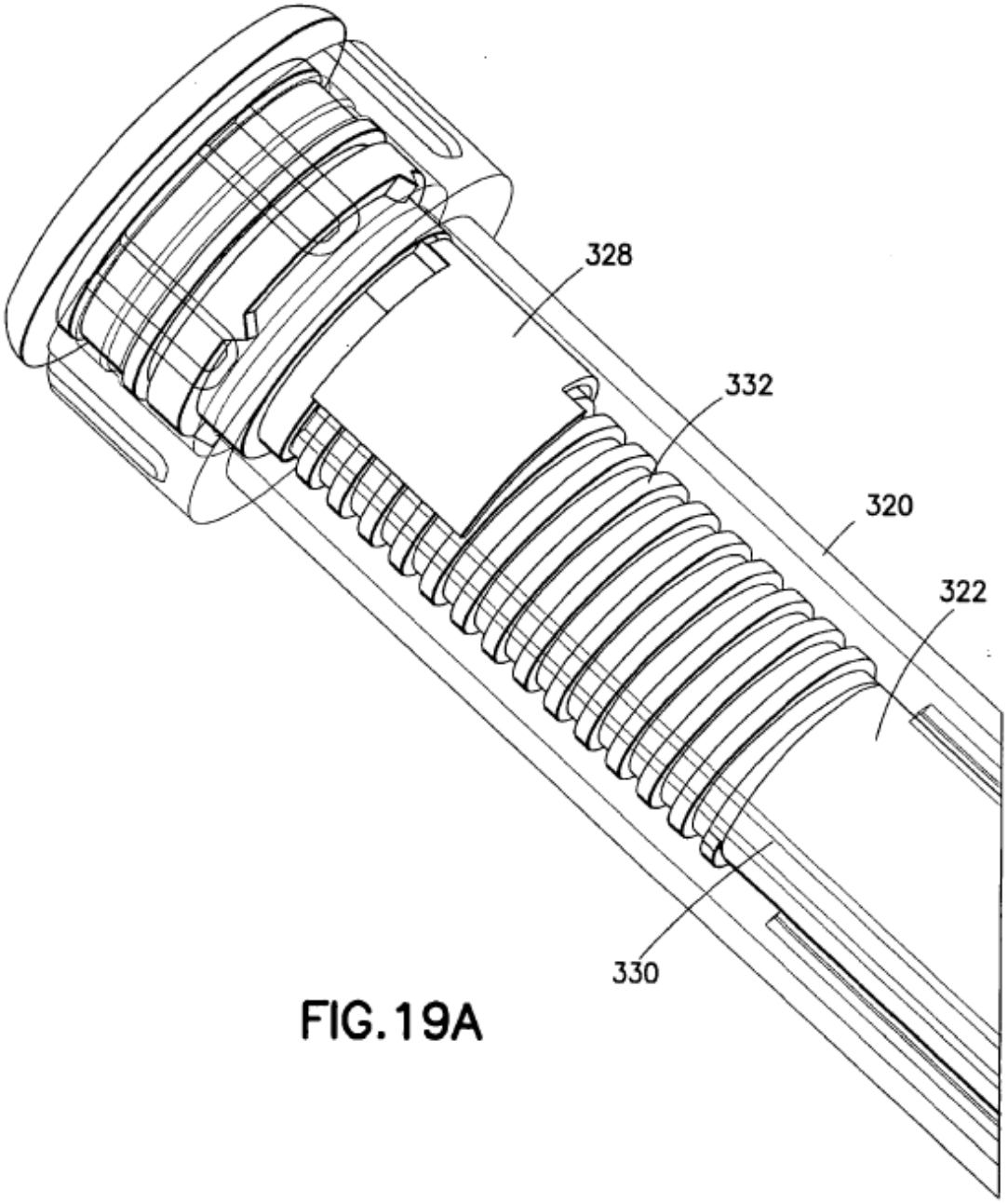

FIG. 19A

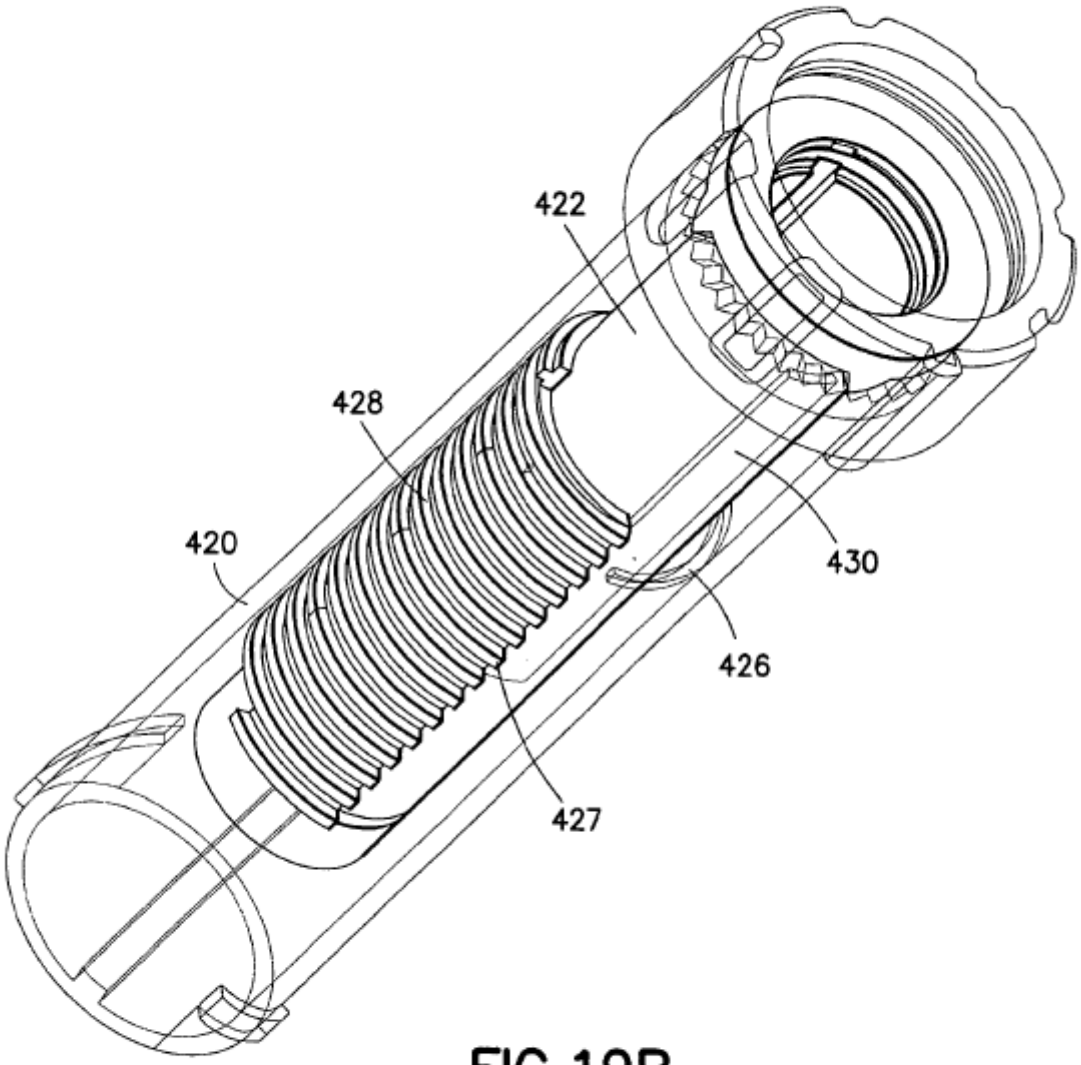

FIG. 19B

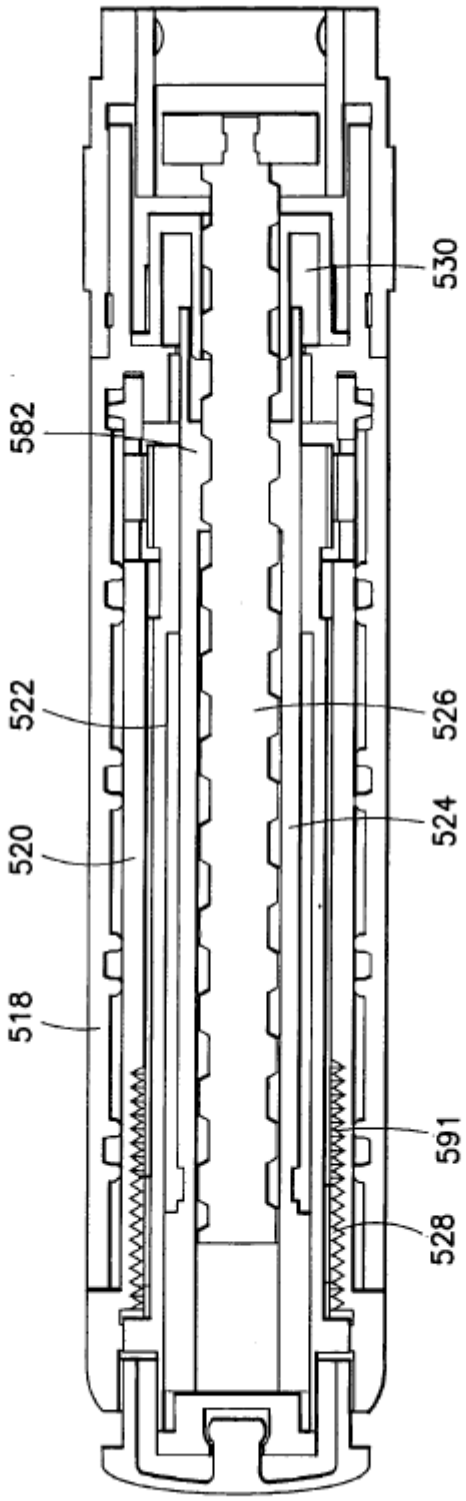

FIG.20

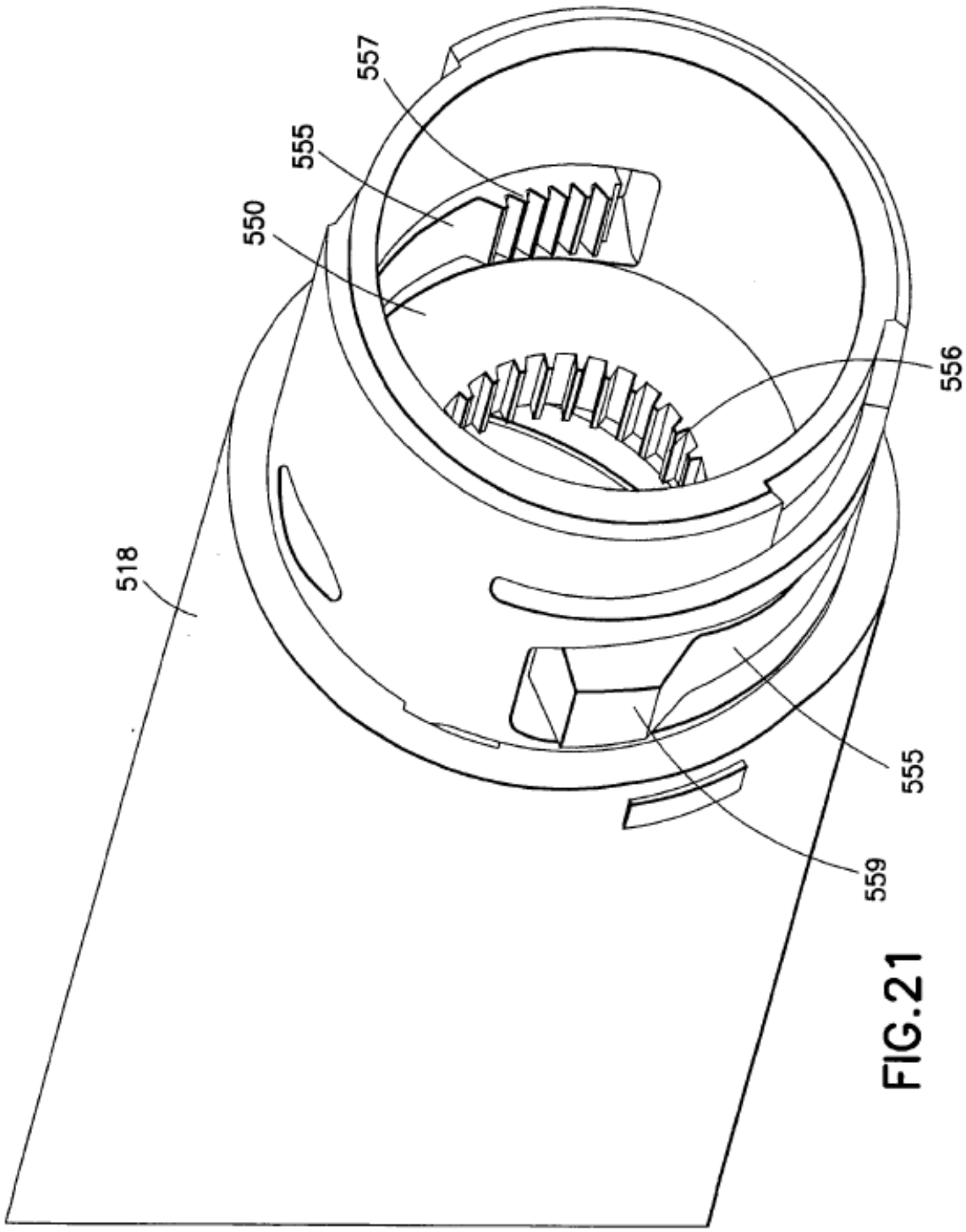

FIG.21

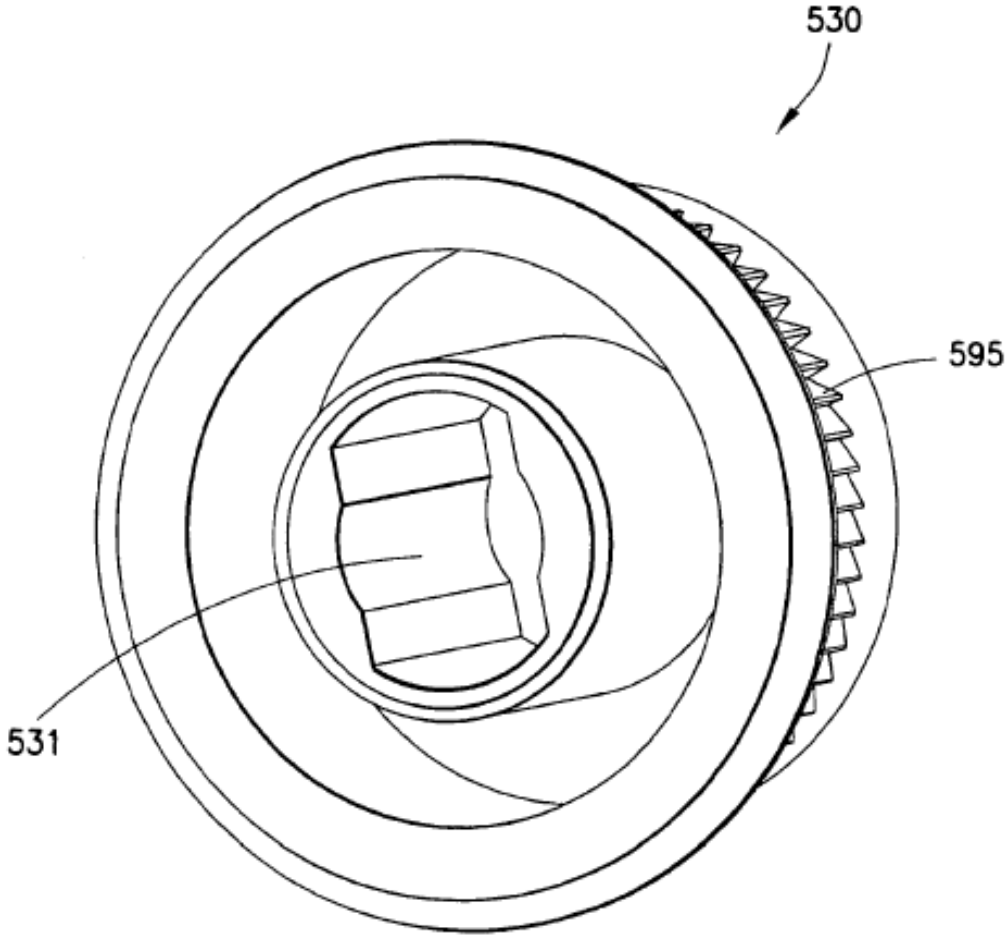

FIG.22

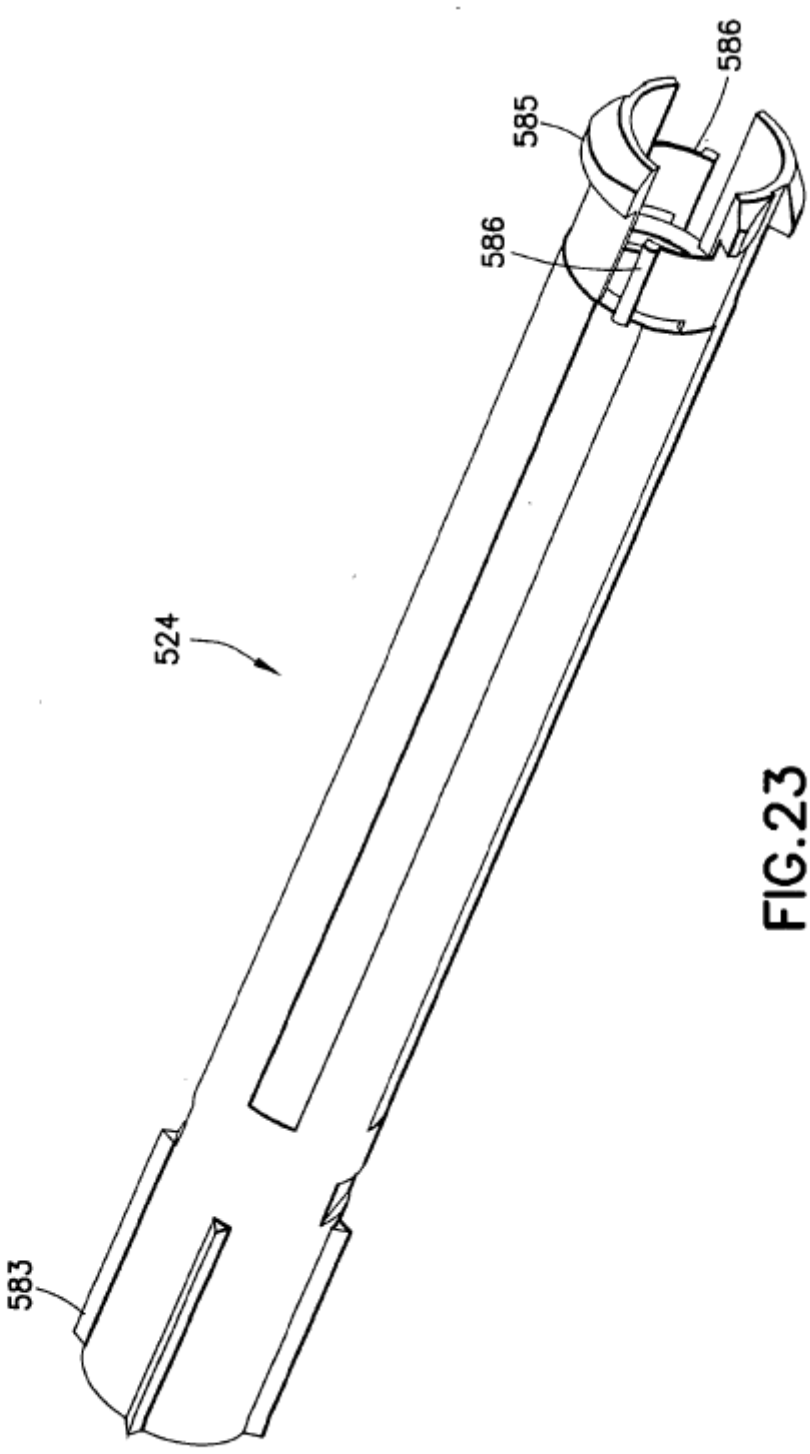

FIG.23

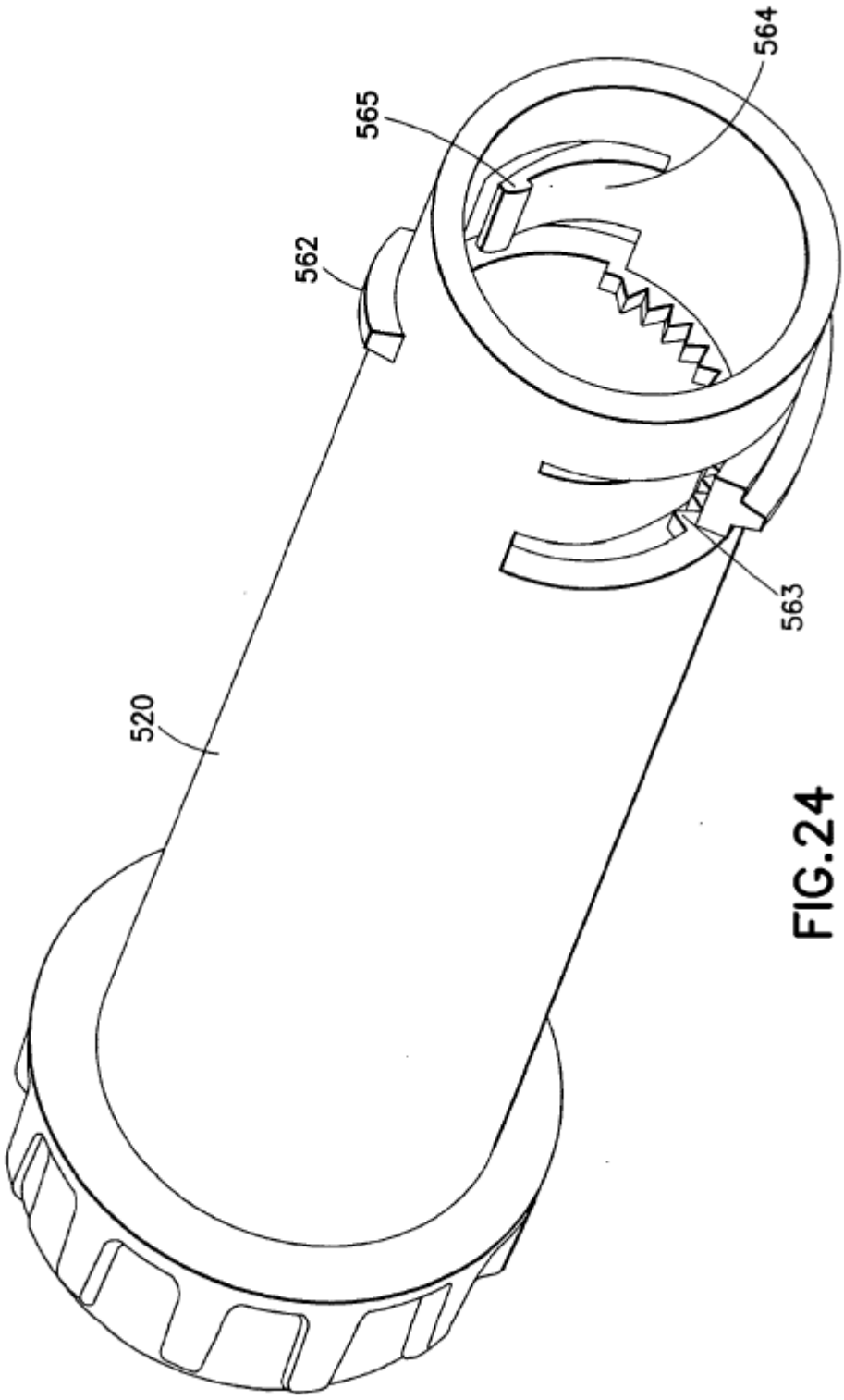

FIG.24

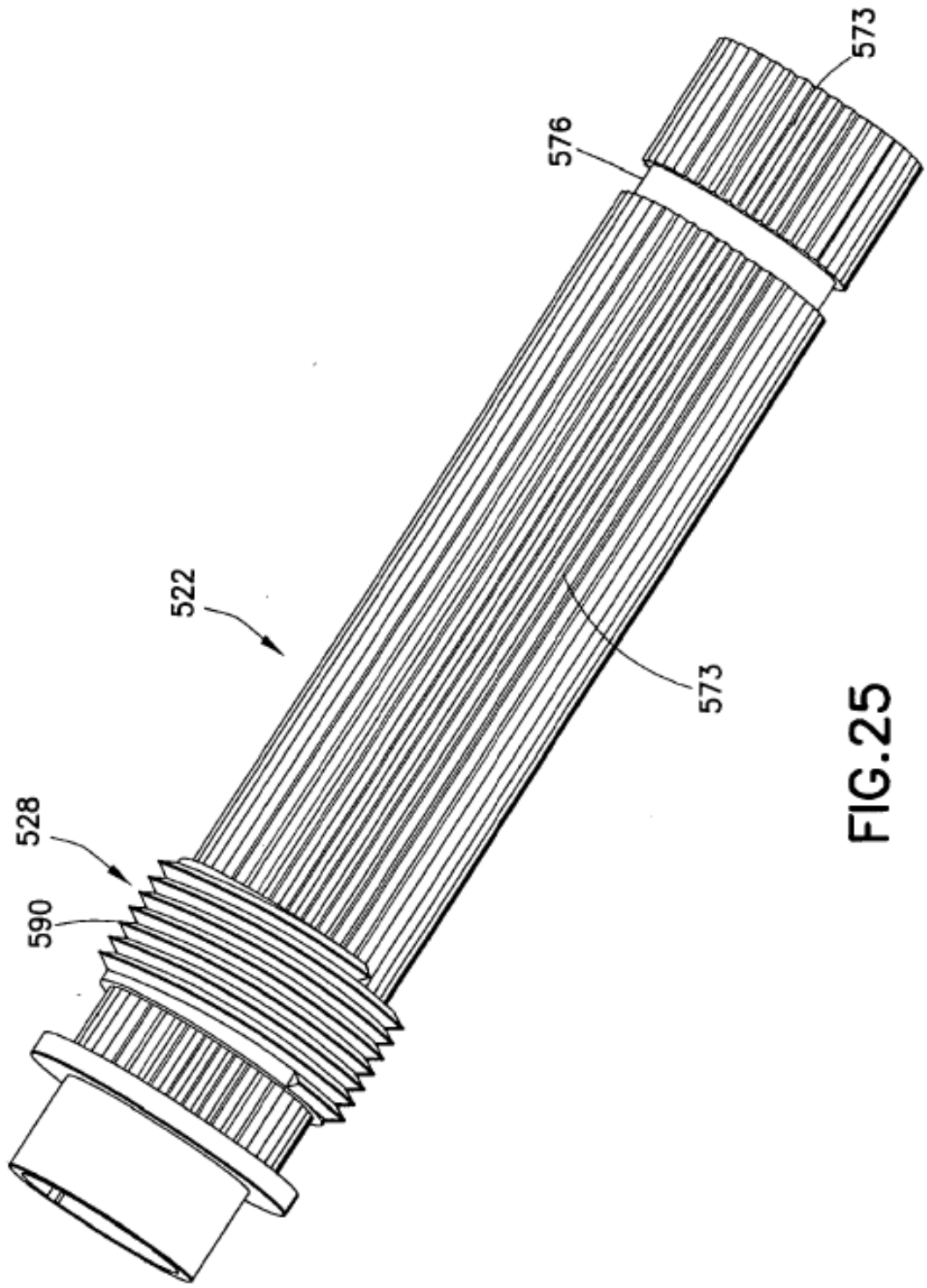

FIG.25