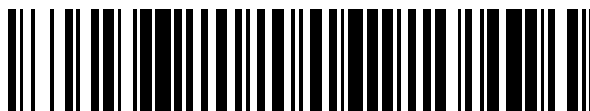


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 818 178**

51 Int. Cl.:

G09B 23/28

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.06.2016** **PCT/EP2016/064227**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.12.2016** **WO16203058**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2016** **E 16730850 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2020** **EP 3311374**

54 Título: **Dispositivos y métodos para la administración y mezclado de fármacos, y capacitación en técnicas apropiadas para los mismos**

30 Prioridad:

19.06.2015 US 201562182426 P
22.06.2015 WO PCT/US2015/036969

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.04.2021

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse , BE

72 Inventor/es:

SCRIMGEOUR, IAN;
MARTIN, SCOTT;
MCLUSKY, JAMES;
GLENCROSS, JAMES;
HUTTON, BLAIR;
FOLEY, NICK;
KRULEVITCH, PETER y
BURÓN VIDAL, JOSÉ ANTONIO

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 818 178 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

Dispositivos y métodos para la administración y mezclado de fármacos, y capacitación en técnicas apropiadas para los mismos

Antecedentes

Los productos farmacéuticos destinados a la administración por inyección pueden almacenarse en viales o jeringuillas precargadas. En cualquier caso, cuando tales productos consisten de dos o más fases líquidas y/o sólidas, deben agitarse antes de la administración para obtener un resultado óptimo, habitualmente mediante agitación manual. Los profesionales de la salud (HCP) y, en algunos casos, pacientes o cuidadores, pueden no proporcionar una agitación constante por una serie de razones. Puede que no estén familiarizados con el producto farmacéutico; pueden haberse habituado a la experiencia de productos farmacéuticos similares que presumen de tener los mismos pasos o unos similares de preparación; o pueden calcular mal la duración de la agitación o el vigor de agitación requerido, subestimando por error el tiempo o el vigor requeridos para agitar apropiadamente el dispositivo y mezclar adecuadamente el producto.

La US 9022988 B1 describe un dispositivo de autoinyección controlado por ordenador basado en cartuchos que regula automáticamente el tiempo y la dosificación administrada a un paciente. Los cartuchos pueden etiquetarse electrónicamente de tal manera que el dispositivo de inyección puede determinar el contenido, volumen, fecha de caducidad, y el programa de dosificación prescrito por el médico. La autenticación verifica el dispositivo y asegura que el paciente apropiado está usando el dispositivo con el inyectable terapéutico apropiado. La autenticación proporciona además información que controla el funcionamiento del dispositivo incluyendo las fechas de caducidad y la sincronización de reloj. Las estadísticas de administración del inyectable terapéutico, como la fecha y hora de administración de un inyectable terapéutico se almacenan y proporcionan al profesional de la salud para monitorización. A los pacientes se les pueden notificar administraciones cercanas u olvidadas.

Resumen de la divulgación

Hemos identificado una necesidad de un dispositivo que proporcione a los HCP con el conocimiento y la experiencia de la duración y vigor de agitación mínimos requeridos para la preparación de varios productos farmacéuticos como, por ejemplo, INVEGA TRINZA™, que consiste de partículas en suspensión. También hemos identificado una necesidad de un dispositivo que alerte al usuario, por ejemplo, cuando ha pasado demasiado tiempo después del mezclado y debe repetirse el paso de mezclado. Otra necesidad más que hemos identificado es asegurar que el dispositivo solo funcione con la jeringuilla especificada para un producto en particular, y no, por ejemplo, una jeringuilla de la competencia. Esto garantiza que las personas no usen el dispositivo por error con el producto farmacológico erróneo, y también puede usarse como un medio para diferenciar un producto con respecto al de un competidor.

Por consiguiente, se divulgan varias realizaciones de dispositivos y métodos para manejar dichos dispositivos para satisfacer las necesidades y/o mitigar las deficiencias. La presente invención está definida por las reivindicaciones adjuntas.

Por ejemplo, en un aspecto de la invención, se proporciona un dispositivo para capacitar a los usuarios sobre cómo mezclar adecuadamente los componentes farmacéuticos. En otro aspecto, se proporciona un dispositivo para mezclar componentes farmacéuticos y ayudar con la administración de componentes farmacéuticos mezclados apropiadamente. En otro aspecto, se divulga un dispositivo para mezclar y administrar componentes farmacéuticos apropiadamente mezclados. En otro aspecto, se divulga un dispositivo para la unión a un dispositivo de administración farmacéutica y para ayudar con la administración de componentes farmacéuticos apropiadamente mezclados. Todos estos dispositivos son referidos en la presente (tanto en la descripción como en las reivindicaciones) como el "dispositivo". El dispositivo puede incluir una carcasa, por ejemplo una carcasa que se extiende a lo largo de un eje longitudinal, por ejemplo con una fuente de alimentación dispuesta en la carcasa. Un microcontrolador también puede estar dispuesto en la carcasa y alimentado eléctricamente por la fuente de alimentación, así como un dispositivo de notificación al usuario y un dispositivo de detección de movimiento u orientación ("dispositivo de detección de movimiento/orientación), por ejemplo, un acelerómetro, dispuesto en la carcasa y conectado eléctricamente al microcontrolador. En este dispositivo, el microcontrolador está configurado para detectar un movimiento y/u orientación de la carcasa e indicar a través del dispositivo de notificación del usuario en cuanto a si el movimiento y/u orientación de la carcasa (por ejemplo, cuando se agita) durante una administración de fármacos o un evento de capacitación es suficiente con respecto a umbrales predeterminados, incluyendo la magnitud de la fuerza aplicada durante la agitación, la aceleración de la carcasa durante la agitación, la orientación de la carcasa y/o la duración de la agitación.

Otro aspecto de la invención incluye un método para manejar dicho dispositivo. El método puede lograrse mediante la determinación del dispositivo de detección de movimiento/orientación, por ejemplo acelerómetro, si la magnitud del movimiento y/o la orientación de la carcasa son suficientes con respecto a umbrales predeterminados,

incluyendo la magnitud de la fuerza aplicada durante la agitación, la aceleración, la orientación de la carcasa y la duración de dicha agitación; y anunciando a través del dispositivo de notificación del usuario si el movimiento u orientación de la carcasa que se está agitando durante uno de una administración de fármacos o un evento de capacitación cumple con los umbrales predeterminados.

Además de los varios aspectos descritos anteriormente, pueden utilizarse otras características enumeradas a continuación junto con los mismos para llegar a diferentes permutaciones de la invención. Por ejemplo, el dispositivo puede incluir un interruptor de inicio conectado eléctricamente al microcontrolador; el acelerómetro puede incluir un acelerómetro de 3 ejes; el acelerómetro está configurado para activar el microcontrolador tras detectar movimientos de la carcasa durante uno de una administración de fármacos o un evento de capacitación; el microcontrolador está configurado para detectar cuando la agitación de la carcasa ha terminado prematuramente, o si el nivel de vigor de la agitación se ha reducido a un nivel por debajo del umbral preestablecido, para entrar en un modo de pausa para permitir al usuario reiniciar la agitación durante uno de una administración de fármacos o un evento de capacitación; el microcontrolador está configurado para establecer un temporizador y determinar cuándo ha transcurrido un tiempo máximo permitido después de agitar la carcasa para avisar al usuario de que vuelva a agitar el dispositivo durante uno de una administración de fármacos o un evento de capacitación; la carcasa puede incluir un elemento de cilindro de jeringuilla con brida de dedo y un extremo y una punta de cilindro separada a lo largo del eje longitudinal; la carcasa puede incluir un cuerpo con una ranura dimensionada para aceptar un cilindro de jeringuilla; la carcasa puede incluir una carcasa provista de un compartimento y una tapa para recibir una jeringuilla completa; la carcasa puede incluir un cuerpo alargado de aproximadamente la misma longitud que el cilindro de una jeringuilla, de tal manera que se inserte una jeringuilla en un orificio de recepción de la jeringuilla en el cuerpo y se retenga por la fuerza de compresión aplicada por los miembros en forma de dedo entre una brida de dedo de la jeringuilla y una base del cuerpo; la carcasa puede incluir un cuerpo con una jeringuilla que acepta una ranura dimensionada para aceptar un cilindro de jeringuilla; la carcasa puede incluir un cuerpo con forma de disco con un orificio de aceptación de la jeringuilla de tal manera que en uso la jeringuilla se inserta en el orificio de aceptación de la jeringuilla y se mantiene en su sitio con el pulgar de un usuario en un agarre de dedo del lado inferior.

Los expertos en la técnica comprenderán estas y otras realizaciones, características y ventajas cuando se tomen con referencia a la siguiente descripción más detallada de las realizaciones ejemplares de la invención junto con los dibujos acompañantes que se describen primero brevemente.

Breve descripción de las figuras

Las características y ventajas anteriores y otras de la invención se entenderán a partir de la siguiente descripción más particular de las realizaciones preferidas de la invención, como se ilustra en los dibujos acompañantes.

La Figura 1A es un diagrama de bloques esquemático del sistema/dispositivo electrónico de la presente divulgación;

La Figura 1B ilustra una realización de entrenador por imitación independiente, vista general;

La Figura 2 ilustra una realización de entrenador por imitación independiente, vistas ortográficas;

La Figura 3 ilustra una realización de accesorio de cilindro de jeringuilla, que muestra un dispositivo separado y unido a la jeringuilla;

La Figura 4 ilustra una realización de accesorio de cilindro de jeringuilla, lado frontal, izquierdo y derecho;

La Figura 5 ilustra una realización de accesorio de cilindro de jeringuilla, lado frontal, superior e inferior;

La Figura 6 ilustra una realización de caja de jeringuilla, vista general que muestra la jeringuilla junto a la caja abierta;

La Figura 7 ilustra una realización de caja de jeringuilla, vista general que muestra la jeringuilla dentro de la caja abierta;

La Figura 8 ilustra una realización de caja de jeringuilla, vista general que muestra la caja cerrada;

La Figura 9 ilustra una realización de caja de jeringuilla, vista general que muestra una vista frontal, superior y lateral;

La Figura 10 ilustra una realización de recipiente de jeringuilla con la jeringuilla dentro, que muestra vistas frontal y lateral;

La Figura 11 ilustra una realización de recipiente de jeringuilla sin la jeringuilla que muestra vistas frontal y lateral;

La Figura 12 ilustra una realización de accesorio de reposa dedos con jeringuilla, sin la jeringuilla;

La Figura 13 ilustra una realización de jeringuilla con y sin accesorio de reposa dedos de jeringuilla, con vista lateral;

La Figura 14 ilustra una realización de jeringuilla con y sin accesorio de reposa dedos de jeringuilla, con vista frontal;

La Figura 15 ilustra una realización de disco de jeringuilla, con la jeringuilla;

La Figura 16 ilustra una realización de disco de jeringuilla, sin la jeringuilla

La Figura 17 ilustra una realización que representa el entrenador;

La Figura 18 ilustra una realización de accesorio de embalaje A, unido a la jeringuilla mientras está en la bandeja;

La Figura 19 ilustra una realización de accesorio de embalaje A, separado de la jeringuilla;

La Figura 20 ilustra una realización de accesorio de embalaje B, unido a la bandeja de jeringuilla;

La Figura 21 ilustra una realización de accesorio de embalaje B, separado de la bandeja de jeringuilla;

La Figura 22 es un gráfico que ilustra el requisito de umbral para un dispositivo que contiene sedimento;

La Figura 23 es un gráfico que ilustra cómo una proporción de usuarios no logrará proporcionar suficiente vigor para mezclar adecuadamente el producto sin ayuda;

La Figura 24 es un gráfico que ilustra el papel de un dispositivo o ayuda, para modificar el comportamiento del usuario de manera que todos se agiten con suficiente vigor para superar el umbral requerido;

La Figura 25 ilustra una realización de caja de jeringuilla con pantalla LCD - mezcla de sedimentación representada usando la pantalla;

La Figura 26 ilustra las condiciones de la pantalla LCD que muestran las etapas de mezcla desde el sedimento a la izquierda hasta la mezcla a la derecha;

La Figura 27 es un diagrama de un método de mezclado y administración para componentes farmacéuticos o fármacos de acuerdo con la presente divulgación; y

La Figura 28 es un diagrama que muestra un método de funcionamiento del sistema/dispositivo implementado de la presente divulgación.

Los dibujos acompañantes, que se incorporan en la presente y constituyen parte de esta especificación, ilustran realizaciones actualmente preferidas de la invención y, junto con la descripción general proporcionada anteriormente y la descripción detallada proporcionada a continuación, sirven para explicar las características de la invención (en donde números similares representan elementos similares).

Lista de referencias

La siguiente es una lista de números de referencia basados en las figuras:

100 Realización del entrenador por imitación, reemplazo del émbolo

101 Brida de dedo

102 Ventana de retroalimentación de emisión de luz

103 Cilindro

104 Punta de cilindro

105 Varilla del émbolo de la jeringuilla

106 Tope trasero de jeringuilla

107 Cilindro de jeringuilla

108 Tapón de goma

109 Cuerpo de realización de unión de cilindro

110 Ventana de retroalimentación de emisión de luz

111 Ranura de sujeción de jeringuilla

112 Clip de resorte de retención de jeringuilla

113 Tapa de la caja

114 Cuerpo de la caja

115 Revestimiento de la caja

116 Bisagra de la caja

117 Jeringuilla

118 Pinza Springe

119 Panel emisor de luz

120 Cierre de la tapa

121 Cuerpo alargado

122 Banda emisora de luz

123 Orificio receptor de jeringuilla

124 Base del cuerpo

125 Ranura de aceptación de jeringuilla

126 Panel de luz

127 cuerpo

128 Orificio de aceptación de jeringuilla

129 Banda emisora de luz

130 Agarre del pulgar

131 Agarre de dedo

132 agarre del pulgar

133 Ventana emisora de luz

134 Cuerpo

135 Cuerpo

136 embalaje de bandeja de blíster

- 137 Jeringuilla
- 138 Clips de interferencia lateral
- 139 Ranura para jeringuilla
- 140 Banda emisora de luz
- 141 Dispositivo conectado a la bandeja de la ampolla
- 142 Bandeja de blíster
- 143 Película de la bandeja de blíster
- 144 Jeringuilla
- 145 Clips de retorno
- 146 Tira emisora de luz
- 147 Cuerpo del dispositivo
- 148 Base de la caja
- 149 Parte superior de la caja
- 150 Acelerómetro de 3 ejes
- 151 Batería
- 152 Pestillo de batería
- 153 Interruptor de inicio
- 154 Microcontrolador
- 155 Notificación de usuario
- 200 Dispositivo
- 202 Carcasa
- 301 LCD
- 302 Primer estado
- 303 Segundo estado
- 304 Tercer estado
- 305 Estado final
- Paso 401: el usuario aplica un movimiento de agitación
- Paso 402: Detecta movimiento y/u orientación
- Paso 403: Comparar la magnitud del movimiento y/u orientación con uno o más umbrales
- Paso 404: ¿El movimiento y/u orientación cumplen con los umbrales? Sí/No
- Paso 405: Notificar al usuario que el movimiento y/u orientación cumple con los umbrales
- Paso 406: Notificar al usuario que el movimiento y/u orientación no cumple con los umbrales

Divulgación detallada

La siguiente divulgación detallada debe leerse con referencia a los dibujos, en los que elementos similares en diferentes dibujos están numerados de manera idéntica. Los dibujos, que no están necesariamente a escala, representan realizaciones seleccionadas y no se pretende que limiten el alcance de la invención. Esta divulgación detallada ilustra a modo de ejemplo, no a modo de limitación, los principios de la invención. Esta divulgación claramente permite a un experto en la técnica hacer y usar la invención, y describe varias realizaciones, adaptaciones, variaciones, alternativas y usos de la invención, incluyendo lo que actualmente se cree que es el mejor modo de llevar a cabo la invención.

Como se usa en la presente, los términos "alrededor de", "aproximadamente" o "sustancialmente" para cualquier valor o intervalo numérico indica una tolerancia dimensional adecuada que permita que la parte o colección de componentes funcione para su propósito previsto como se describe en la presente. Más específicamente, "alrededor de", "aproximadamente" o "sustancialmente" pueden referirse al intervalo de valores $\pm 10\%$ del valor enumerado, por ejemplo, "aproximadamente el 90%" puede referirse al intervalo de valores del 81% al 99%. Además, como se usa en la presente, los términos "paciente", "huésped", "usuario" y "sujeto" se refieren a cualquier sujeto humano o animal y no se pretende que limiten los sistemas o métodos al uso humano, animal o médico, aunque el uso de la presente invención en un paciente humano representa una realización preferida. La referencia a "g" en términos de aceleración significa 9.81 ms^{-2} , aproximadamente 10 ms^{-2} .

Las realizaciones ejemplares mostradas y descritas aquí pueden utilizar un sistema electrónico como un circuito electrónico montado en una placa de circuito impreso (PCB), que puede incluir medios para suministrar y controlar energía eléctrica, medios para medir la aceleración espacial, medios para medir la duración de la agitación y los medios para comunicar el estado del dispositivo al usuario como se muestra en la Figura 1A.

La Figura 1A muestra los componentes de un dispositivo 200 para capacitar o ayudar a los usuarios en un mezclado apropiado de componentes farmacéuticos. El dispositivo incluye una carcasa 202, un microcontrolador 154 dispuesto dentro o sobre la carcasa 202 y un acelerómetro 150 dispuesto dentro o sobre la carcasa 202 y conectado eléctricamente al microcontrolador 154 de modo que el microcontrolador 154 esté configurado para detectar un movimiento y/u orientación de la carcasa 202. El microcontrolador 154 puede estar dispuesto dentro de la carcasa 202, de tal manera que esté contenido por la carcasa 202. Alternativamente, el microcontrolador 154 puede estar dispuesto sobre la carcasa 202 de tal manera que esté unido a la carcasa 202. De manera similar, el acelerómetro

150 puede estar dispuesto dentro de la carcasa 202 de tal manera que esté contenido por la carcasa 202, o alternativamente el acelerómetro 150 puede estar dispuesto sobre la carcasa 202. El movimiento de la carcasa 202 puede incluir agitar la carcasa 202 por un usuario. La agitación puede incluir un movimiento oscilante de la carcasa 202, por ejemplo, en una dirección hacia arriba y hacia abajo, o en un movimiento oscilante de lado a lado, o una combinación de ambos, con respecto al suelo. La orientación de la carcasa 202 puede medirse con referencia a una aceleración de aproximadamente 1 g en la dirección de la gravedad. La orientación también puede determinarse en base a la integración de las fuerzas de aceleración experimentadas por el acelerómetro 150 con respecto al tiempo.

En referencia todavía a la realización de la Figura 1A, el dispositivo 200 comprende una fuente de alimentación 151 dispuesta en la carcasa 202 y conectada eléctricamente al microcontrolador 154. La fuente de alimentación 151 puede estar dispuesta o contenida en la carcasa 202 y puede comprender, por ejemplo, una batería 151 o cualquier otra fuente de alimentación adecuada, como un condensador. La fuente de alimentación 151 puede estar conectada al microcontrolador 154 para alimentar el microcontrolador 154. Se apreciará que pueden proporcionarse varios tipos de fuente de alimentación.

Específicamente, el microcontrolador 154 puede ser alimentado por la fuente de alimentación 151. El microcontrolador 154 puede ser alimentado opcionalmente por la fuente de alimentación 151, por ejemplo, la batería. Esto puede ser útil mientras el dispositivo 200 está en tránsito o si el dispositivo 200 no se va a usar durante un período de tiempo prolongado.

El microcontrolador 154 puede configurarse para detectar la baja disponibilidad de energía restante de la fuente de alimentación 151. En este caso, el microcontrolador 154 puede detectar cuándo la fuente de alimentación 151 es insuficiente para lograr todas las funciones del dispositivo 200, o si la fuente de alimentación 151 será insuficiente en el futuro cercano, por ejemplo, para alimentar el microcontrolador 154 o el acelerómetro 150 de manera que puedan funcionar según lo previsto o de la manera habitual. Esto puede hacerse monitorizando el voltaje suministrado por la fuente de alimentación 151, cómo varía el voltaje bajo diferentes cargas, qué potencia está disponible, o como de estable es la alimentación. Si se usa una batería recargable, entonces el microcontrolador 154 puede además monitorizar la salud de la batería.

En referencia todavía a la realización de la Figura 1A, el microcontrolador 154 puede configurarse para detectar un error o fallo en el funcionamiento del dispositivo 200. Por ejemplo, el fallo puede estar en uno o más del dispositivo de movimiento/orientación 150, la carcasa 202 o su unión a o contención de un dispositivo de administración farmacéutica. Como ejemplo, en el caso de un acelerómetro 150 o cualquier otro dispositivo de movimiento/orientación, el microcontrolador 154 puede recibir una señal inesperada, o puede no recibir ninguna señal. Si esto es detectado por el microcontrolador 154, la señal inesperada o la falta de señal pueden detectarse como un error en el dispositivo 200. De manera similar, el microcontrolador 154 puede ser capaz de detectar el estado de la carcasa 202 o de un dispositivo de administración farmacéutica contenido, por ejemplo, si la carcasa 202 está cerrada y/o el dispositivo de administración está insertado de manera adecuada o suficiente en la carcasa 202. De manera similar, el microcontrolador 154 puede ser capaz de detectar una señal inesperada o ninguna señal, por ejemplo, del microcontrolador 154 o acelerómetro 150, cuando debería haberla y registrar esto como un error o fallo.

En un dispositivo 200, como se ha descrito anteriormente, en el que el microcontrolador 154 detecta una baja disponibilidad de energía restante de la fuente de alimentación 151 o cuando el microcontrolador 154 detecta el fallo o error, puede realizar uno o más de: emitir una alerta representativa de la baja disponibilidad de energía restante al usuario (por ejemplo, a través del dispositivo de notificación del usuario 155), y/o evitar la activación del dispositivo de administración farmacéutica para la administración de los componentes farmacéuticos a un usuario. El dispositivo 200 puede emitir una alerta al usuario de que hay poca disponibilidad de energía. Esto permite al usuario tomar medidas rectificadoras o saber que el dispositivo 200 puede no ser utilizable ahora o en el futuro. Si la energía cae a un cierto punto, es posible que el circuito, el microcontrolador 154 o cualquier otro componente no sea fiable. Por ejemplo, una fuente de alimentación inestable a un microcontrolador 154 podría llevar a resultados inesperados del microcontrolador 154. Si este es el caso, entonces es posible que el dispositivo 200 pueda alentar un comportamiento incorrecto del usuario, como no requerir la finalización de un evento de agitación o no detectar correctamente un umbral. Esto podría llevar al uso de componentes farmacéuticos que no se mezclan adecuadamente. En este caso, el microcontrolador 154 puede evitar la activación del dispositivo de administración farmacéutica para la administración de componentes farmacéuticos a un usuario. La prevención de la activación del dispositivo de administración puede lograrse de varias maneras. En donde el dispositivo de agitación 200 es también el dispositivo de administración de fármacos, el microcontrolador 154 puede estar conectado a un bloqueo activable que actúa contra el mecanismo de administración del dispositivo de administración o activador para evitar la expulsión de los componentes farmacéuticos, por ejemplo, a través de un tope que puede moverse a una posición bloqueada desde una posición desbloqueada y viceversa. El bloqueo puede ser un dispositivo que obstruye el flujo de los componentes farmacéuticos fuera del dispositivo a través de una boquilla, como una válvula. Alternativamente, en el caso en el que el dispositivo de administración de fármacos comprende un accionador para accionar la administración de los componentes farmacéuticos, el bloqueo puede ser un componente que obstruya el accionador para que no expulse los componentes. En el caso de que un accionador sea accionado automáticamente

por un resorte, el bloqueo también puede ser un componente que desacople el resorte del accionador, de tal manera que no pueda expulsar los componentes del dispositivo de administración de fármacos. En el caso en que el dispositivo agitador de la presente invención se acopla con un dispositivo de administración de fármacos separado, de tal manera que sujete o contenga el dispositivo, entonces el dispositivo agitador puede evitar la activación del dispositivo de administración de fármacos por otros medios. En un ejemplo, el dispositivo de administración de fármacos comprende un circuito que puede comunicarse con el microcontrolador 154 del dispositivo agitador. La comunicación puede lograrse por conexión eléctrica cuando los dos dispositivos están conectados, o alternativamente por comunicación inalámbrica. El circuito del dispositivo de administración de fármacos puede estar activo o puede ser pasivo, también puede comprender su propia fuente de alimentación o compartir la fuente de alimentación 151 del dispositivo agitador. En este aspecto, el dispositivo de administración de fármacos puede lograr la prevención de la activación del dispositivo de administración farmacéutica por los mismos medios que se han descrito anteriormente. Alternativamente, el dispositivo agitador puede comprender un bloqueo accionable que interactúa con un bloqueo correspondiente en el dispositivo de administración de fármacos. El bloqueo accionable del dispositivo agitador 200 puede acoplarse mecánicamente con un bloqueo correspondiente en el dispositivo de administración de fármacos para evitar el accionamiento del dispositivo de administración de fármacos. Alternativamente, el bloqueo accionable del dispositivo agitador 200 puede ser un imán móvil. Cuando el dispositivo de administración de fármacos se conecta con el dispositivo agitador 200, el imán móvil puede moverse entre una primera posición, en la que el dispositivo de administración no puede activarse, y una segunda posición en la que el dispositivo de administración puede activarse. Por ejemplo, para evitar la activación del dispositivo de administración, el imán móvil se puede mover de tal manera que una bola magnética en el dispositivo de administración obstruya la expulsión de los componentes farmacéuticos. Alternativamente a un imán móvil, el dispositivo agitador 200 puede comprender un electroimán que puede activarse o desactivarse para proporcionar un campo magnético en movimiento que puede evitar selectivamente la activación del dispositivo de administración.

El dispositivo 200 puede comprender una unidad de identificación de dispositivos de administración en comunicación con el microcontrolador 154. En este caso, el dispositivo 200 puede tener medios para identificar los dispositivos de administración. El dispositivo 200 puede ser capaz de leer una etiqueta RFID, un código de barras o un texto en el dispositivo de administración. En este caso, el dispositivo 200 puede ser capaz de detectar si se está usando el dispositivo de administración correcto. La unidad de identificación de dispositivos de administración puede configurarse para leer datos en medios de almacenamiento de datos de un dispositivo de administración contenido en uso en la carcasa 202, en donde los datos de lectura son característicos de los componentes farmacéuticos contenidos en el dispositivo 200 y/o el propio dispositivo de administración. En este caso, el microcontrolador 154 puede identificar los componentes farmacéuticos en el dispositivo de administración. Los datos pueden comprender uno o más de: una fecha de caducidad de los componentes farmacéuticos, mediante la cual el microcontrolador 154 está configurado para alertar a un usuario a través de un dispositivo de notificación de usuario 155 del dispositivo 200 si la fecha actual determinada por el microcontrolador 154 excede la fecha de caducidad, y/o los datos que identifican los componentes farmacéuticos contenidos dentro del dispositivo de administración, por ejemplo, datos indicativos del fabricante o composición de los componentes farmacéuticos, mediante lo cual el microcontrolador 154 está configurado para alertar a un usuario a través de un dispositivo de notificación de usuario 155 del dispositivo 200 si los datos que identifican los componentes farmacéuticos no coinciden o corresponden lo suficiente a los componentes farmacéuticos permitidos almacenados en el microcontrolador 154 o en la memoria conectada al mismo. El microcontrolador 154 puede incluir un reloj que realiza un seguimiento de la fecha y/o hora actual, o el microcontrolador 154 puede configurarse para recibir la fecha y/o hora actuales desde una fuente externa, como una señal de radio. En cualquier caso, la fecha actual puede compararse con una fecha de caducidad de los componentes farmacéuticos. Los datos leídos del medio de almacenamiento pueden incluir la fecha de caducidad específica o información que permita calcular la fecha de caducidad. Por ejemplo, los datos leídos del almacenamiento pueden incluir una fecha de producción y una indicación de cuánto tiempo pueden almacenarse los componentes farmacéuticos. Los datos pueden incluir datos que identifican los propios componentes. Estos datos pueden ser el nombre de un componente que puede estar o no codificado. El nombre codificado de los componentes puede correlacionarse con los componentes reales. Los datos que identifican los componentes farmacéuticos también pueden usarse para identificar el nivel correcto de vigor y/o tiempo de agitación para mezclar los componentes antes de agitar. El dispositivo de notificación de usuario 155 puede indicarle al usuario instrucciones para mezclar apropiadamente los componentes farmacéuticos. El microcontrolador 154 puede alertar adicionalmente al usuario si los datos que identifican los componentes no coinciden o no corresponden suficientemente a los componentes farmacéuticos permitidos. Ventajosamente, esto alerta al usuario en los casos en que están a punto de usarse componentes farmacéuticos incorrectos. Los componentes correctos a usar pueden almacenarse en el microcontrolador 154 o en la memoria antes del uso del dispositivo 200.

Los datos mencionados anteriormente pueden comprender uno o más de: fecha de caducidad de los componentes farmacéuticos, por lo que el microcontrolador 154 está configurado para evitar la activación del dispositivo de administración farmacéutica para la administración de los componentes farmacéuticos a un usuario si la fecha actual determinada por el microcontrolador 154 excede de la fecha de caducidad, y/o los datos que identifican los componentes farmacéuticos contenidos dentro del dispositivo de administración, por ejemplo datos indicativos del fabricante o composición de los componentes farmacéuticos, por lo que el microcontrolador 154 está configurado para evitar la activación del dispositivo de administración farmacéutica para la administración de

componentes farmacéuticos a un usuario si los datos que identifican los componentes farmacéuticos no coinciden o corresponden suficientemente a los componentes farmacéuticos permitidos tal como están almacenados en el microcontrolador 154 o en la memoria conectada al mismo. En estos ejemplos, el microcontrolador 154 es capaz de evitar el uso del dispositivo de administración en los casos en los que los componentes farmacéuticos han caducado o no son los pretendidos para el uso. Esto puede lograrse mediante el mecanismo descrito anteriormente.

Como se muestra en la Figura 1B, que muestra una realización específica de esta divulgación, la carcasa 202 puede extenderse a lo largo de un eje longitudinal L-L. La carcasa 202 puede ser alargada de tal manera que imite o tenga una forma adecuada para soportar un recipiente para componentes farmacéuticos.

La carcasa 202 comprende un eje longitudinal principal L-L. Los dispositivos de administración de fármacos pueden ser alargados o tener un eje longitudinal principal, como se muestra, por ejemplo, en la Figura 1B. Tal dispositivo 200 también puede ser alargado o tener un eje longitudinal principal. Esto puede ser para imitar o contener un dispositivo de administración de fármacos u otro recipiente para componentes farmacéuticos, por ejemplo, un vial.

La carcasa 202 puede adaptarse para recibir un dispositivo de administración de fármacos que tiene un eje longitudinal principal, y para alinear adicionalmente su eje longitudinal principal a lo largo del eje longitudinal principal del dispositivo de administración de fármacos, como se muestra, por ejemplo, en la Figura 3. Ventajosamente, dicho dispositivo 200 puede permitir que el dispositivo de administración de fármacos se reciba en una orientación particular. Como los ejes del dispositivo 200 y del dispositivo de administración de fármacos están alineados, se conoce la alineación del dispositivo de administración de fármacos con respecto a cualquier otro componente que pueda fijarse a la carcasa 202. Si, por ejemplo, se conoce la orientación del microcontrolador 154 con respecto a la carcasa 202, y los ejes longitudinales principales de los dos dispositivos están alineados, entonces se conoce la orientación del microcontrolador 154 con respecto al dispositivo de administración de fármacos.

El microcontrolador 154 puede estar configurado para detectar un movimiento y/u orientación de la carcasa 202 con respecto al movimiento a lo largo o alrededor del eje longitudinal, en cuyo caso el acelerómetro 150 puede distinguir entre las fuerzas de aceleración a lo largo del eje longitudinal de la carcasa 202 y las fuerzas de aceleración alrededor del eje longitudinal. Un eje de un acelerómetro 150 puede estar alineado con el eje longitudinal de la carcasa 202 de tal manera que las mediciones por ese eje correspondan al movimiento a lo largo del eje longitudinal de la carcasa 202. Alternativamente, el acelerómetro 150 puede tener por lo menos dos ejes que no están alineados con el eje longitudinal de la carcasa 202 y las fuerzas pueden resolverse para determinar el movimiento a lo largo del eje longitudinal. El acelerómetro 150 también puede detectar movimiento en cualquier otra dirección, o la rotación alrededor de cualquier otro eje. El acelerómetro 150 también puede detectar la orientación de la carcasa 202 con respecto al movimiento que se le está aplicando. El método de funcionamiento del dispositivo 200 controlado por el microcontrolador 154, por ejemplo, a través de instrucciones ejecutables que se ejecutan en el mismo, se muestra en la Figura 28.

Con referencia ahora a la Figura 28, en un evento de agitación, un usuario aplica 401 un movimiento de agitación al dispositivo. El dispositivo detecta 402 el movimiento y/o la orientación del dispositivo. El dispositivo compara 403 la magnitud del movimiento y/o la orientación del dispositivo con respecto a uno o más umbrales. En 404, si el movimiento y/u orientación del dispositivo cumple con el umbral o umbrales, entonces el proceso pasa a 405 notificar al usuario que el movimiento y/u orientación cumple con el umbral o umbrales. En 404, si el movimiento y/u orientación del dispositivo no alcanza el umbral o umbrales, entonces el proceso pasa a notificar 406 al usuario que el movimiento y/u orientación no alcanza el umbral o umbrales.

Como se muestra en la Figura 1A, el dispositivo 200 puede incluir un dispositivo de notificación de usuario 155 en comunicación con el microcontrolador 154. El dispositivo de notificación de usuario 155 puede proporcionar notificaciones de usuario según las instrucciones del microcontrolador 154. El dispositivo de notificación de usuario 155 puede comprender uno o más de: una pantalla, una unidad de retroalimentación táctil, un dispositivo emisor de luz y/o una unidad de alerta vibratoria. Las notificaciones del usuario pueden incluir una o varias notificaciones de que el dispositivo 200 está encendido, el dispositivo 200 está apagado, ha comenzado la agitación, se ha pausado la agitación, se ha detenido la agitación, se está aplicando la frecuencia incorrecta de agitación, se está aplicando la frecuencia correcta de agitación, se ha producido una agitación suficiente o ha transcurrido demasiado tiempo después de la agitación completada. El dispositivo de notificación de usuario 155 puede indicar notificaciones al usuario por medios visuales como un componente emisor de luz o una pantalla LCD. Por ejemplo, puede usarse una pantalla LCD que comprende una serie de píxeles u otros elementos. La pantalla puede ser de un tipo que refleje la luz, un tipo que transmita una luz de fondo, o de un tipo que emita luz. Un dispositivo emisor de luz puede incluir un diodo emisor de luz. El diodo emisor de luz puede configurarse para emitir luz de un color particular, o de varios colores. El dispositivo emisor de luz también puede comprender una bombilla. Opcionalmente, el dispositivo de notificación de usuario 155 puede indicarle al usuario por medios audibles, como un timbre o un altavoz. Opcionalmente, el dispositivo de notificación de usuario 155 puede ser táctil mediante vibración o el movimiento físico de un componente por motor. Beneficiosamente, la retroalimentación permite al usuario modificar su comportamiento en respuesta a la retroalimentación del dispositivo 200. En un ejemplo, en uso, si el usuario

comienza a agitar el dispositivo 200 a un nivel adecuado de vigor pero luego deja de mantener el nivel suficiente de vigor medido por el acelerómetro 150, el dispositivo notificará al usuario para que aplique más vigor. Esto podría ser por una alarma audible, una señal visual o por vibración táctil. Alternativamente, el dispositivo 200 puede proporcionar una retroalimentación positiva mientras alcanza un nivel suficiente de vigor y luego eliminar la retroalimentación cuando el usuario cae por debajo de esto. Por ejemplo, la retroalimentación táctil puede confirmar que la agitación es suficiente, lo que cesará cuando el usuario ya no alcance este nivel. Alternativamente, una luz puede estar encendida cuando el usuario está agitando lo suficiente y puede apagarse cuando el nivel de agitación es insuficiente. El dispositivo de notificación de usuario 155 puede montarse en una superficie externa de la carcasa 202 para notificar al usuario sobre su estado. Esto puede ser particularmente útil en el caso de dispositivos de notificación de usuario que proporcionan retroalimentación visual, ya que los coloca en una posición en la que pueden ser vistos más fácilmente por el usuario. Aunque cualquier dispositivo de notificación de usuario puede beneficiarse de estar colocado de esta manera, más cerca del usuario.

En el caso de que el dispositivo de notificación de usuario 155 sea una pantalla, el microcontrolador 154 puede configurarse para indicar a través de la pantalla un estado de mezclado o mezclado simulado de los componentes farmacéuticos en tiempo real. De esta manera, el usuario recibe retroalimentación que le permite comprender hasta dónde han progresado los eventos de agitación. Esto puede ser una indicación de cuánto tiempo ha estado agitando el usuario en condiciones satisfactorias. Esto también puede ser una indicación de como de bien se han mezclado o se habrían mezclado los componentes. Por ejemplo, agitar a una intensidad más alta puede promover el mezclado de los componentes, en cuyo caso la pantalla puede configurarse para indicar que el mezclado ha progresado aún más después de la misma duración de agitación a una intensidad más baja. Como indicación adicional, el microcontrolador 154 puede configurarse para cambiar progresivamente el color y/o el patrón de uno o más elementos de visualización en la pantalla a medida que se produce la agitación hasta que haya tenido lugar una agitación suficiente para un mezclado satisfactorio o un mezclado simulado satisfactorio de los componentes farmacéuticos para administración. Esto permite que el usuario sea consciente de la progresión del evento de agitación o del mezclado de los componentes farmacéuticos mediante el cambio del color de uno o más elementos de visualización. Por ejemplo, un elemento de visualización puede cambiar de rojo a verde, de verde a rojo, o incluso cualquier otro cambio de color, para indicar que la mezcla ha progresado. La pantalla también puede cambiar el patrón de los elementos de visualización. Por ejemplo, esto podría ser un gráfico de barras que progresa, o puede ser una disposición de elementos de visualización que indican una disposición más dispersa a medida que progresa el mezclado. La pantalla también puede usar cualquier combinación de estos cambios en los elementos de visualización para indicar a un usuario que se está produciendo un mezclado satisfactorio o un mezclado simulado satisfactorio.

Además, en el caso en el que el dispositivo incluye una pantalla 301, y con referencia a la Figura 26, el microcontrolador 154 puede configurarse para mostrar por lo menos dos tipos de elementos de visualización en la pantalla 301 que se agrupan juntos en por lo menos dos partes discretas de la pantalla 301 antes del comienzo de la agitación, y que progresivamente se mezclan entre sí en la pantalla 301 mientras continúe la agitación a una fuerza suficiente o predefinida y/o durante una duración suficiente o predefinida, hasta el momento que se ha determinado que ha tenido lugar una agitación suficiente para el mezclado satisfactorio y/o el mezclado simulado satisfactorio de los componentes farmacéuticos para administración, en cuyo momento los por lo menos dos tipos de elementos de visualización están completamente integrados entre sí en un patrón regular a través de la pantalla 301. De esta manera se proporciona al usuario con una pantalla intuitiva del progreso de la mezcla. En un evento de capacitación, puede que no haya componentes farmacéuticos para que el usuario los vea. En este caso, la pantalla 301 proporciona una retroalimentación visual capaz de representar como de bien mezclados están los componentes. En el caso de un evento de capacitación en el que los componentes farmacéuticos están presentes o un evento de mezclado real, el usuario puede no ser capaz de ver los componentes farmacéuticos in situ o puede ser difícil ver el grado de mezclado debido a las propiedades visuales de los componentes farmacéuticos. En cualquier caso, la pantalla 301 proporciona retroalimentación al usuario que puede identificarse fácilmente como mezclado de componentes. También puede haber más de dos tipos de elementos de visualización que pueden lograr un efecto similar al de los dos tipos de elementos de visualización.

En un dispositivo 200 en el que solo hay dos tipos de componentes farmacéuticos para mezclar o simular el mezclado, y en el que solo hay dos tipos de elementos de visualización, uno de los tipos de los elementos de visualización puede corresponder a uno de los componentes farmacéuticos y el otro tipo de elemento de visualización pueden corresponder al otro tipo de elemento de visualización. Los elementos de visualización correspondientes con componentes farmacéuticos de esta manera proporcionan una visualización intuitiva que representa un estado de mezclado para el usuario o una progresión del evento de mezclado. Esto puede extenderse a otras composiciones que incluyen más de dos componentes en donde cada componente corresponde a un tipo diferente de elemento de visualización. Además de esto, pueden usarse dos tipos de elementos de visualización para representar más de dos componentes farmacéuticos. Alternativamente, pueden usarse más de dos tipos de elementos de visualización para representar dos componentes farmacéuticos.

El microcontrolador 154 puede configurarse para detectar en un evento de agitación si el movimiento y/o la orientación de la carcasa 202 que se está agitando durante una administración farmacéutica o un evento de

capacitación es suficiente con respecto a uno o más umbrales predeterminados que incluyen uno o más de: magnitud de la fuerza aplicada al dispositivo 200 durante la agitación, orientación de la carcasa 202, aceleración del dispositivo 200 y duración de dicha agitación. Una serie de factores pueden afectar a la eficacia de la agitación para lograr el mezclado de los componentes farmacéuticos. Por ejemplo, un usuario que agita el dispositivo 200 "más fuerte" puede estar provocando una mayor aceleración del dispositivo 200 en cualquier extremo del movimiento de balanceo. Esta mayor aceleración y una agitación más fuerte pueden provocar un mezclado más rápido de los componentes, ya que las fuerzas que experimentan serán mayores, provocando una mejor dispersión. Aunque la agitación "más fuerte" puede llevar a una mezcla mejor, también es posible que para una composición particular de productos farmacéuticos el beneficio adicional de la agitación "más fuerte" por encima de un cierto umbral pueda estar disminuyendo. Por lo tanto, el dispositivo 200 puede requerir solo que se cumpla un cierto umbral y luego registrar la actividad de agitación desde ese umbral. En algunos casos, la orientación de la carcasa 202 puede afectar al mezclado de los componentes farmacéuticos, en cuyo caso el dispositivo 200 detectará por el acelerómetro 150 en qué dirección se aplica la acción de oscilación de la agitación y proporcionará retroalimentación en consecuencia. Por ejemplo, el usuario puede estar agitando el dispositivo 200 a través del eje longitudinal en lugar de a lo largo de él. En este caso, el dispositivo 200 puede ignorar este movimiento de agitación ya que no beneficia al mezclado de los productos farmacéuticos. Alternativamente, puede ser conocido que la agitación a través del eje longitudinal puede beneficiar aún el mezclado de los productos farmacéuticos y el dispositivo 200 puede incluir esta agitación en la monitorización de la actividad de agitación. La agitación del dispositivo 200 a través del eje longitudinal puede contribuir a registrar la actividad de agitación en un grado menor, igual o incluso mayor que la agitación a lo largo del eje longitudinal. En un aspecto adicional, si el dispositivo 200 incluye un dispositivo de notificación de usuario 155, el microcontrolador 154 puede indicar al usuario si el movimiento u orientación de la carcasa 202 que se está agitando es suficiente con respecto al uno o más umbrales predeterminados.

Los umbrales suficientes aplicables para mezclar dos componentes farmacéuticos pueden estar en uno de los siguientes intervalos: de 2g a 15g, de 5g a 12g, y de 7g a 10g o en un umbral de 3g, 4g, 5g, 6g, 7g, 8g, 9g o 9,3g. La orientación de movimiento adecuada a lo largo del eje longitudinal para mezclar puede ser sustancialmente a lo largo del eje longitudinal, o verticalmente con respecto al suelo, o en el intervalo de +/- 2 grados a cada lado del eje longitudinal, +/- 2 grados a cada lado del eje longitudinal, +/- 10 grados a cada lado del eje longitudinal, +/- 20 grados a cada lado del eje longitudinal, +/- 30 grados a cada lado del eje longitudinal. Estos umbrales pueden ser adecuados para mezclar los componentes de INVEGA TRINZA™ como se describe con más detalle a continuación.

En referencia de nuevo a la Figura 1A, el dispositivo 200 comprende un dispositivo de inicio 153 en comunicación con el microcontrolador 154. El dispositivo de inicio 153 puede configurarse para comenzar la detección del evento de agitación por el microcontrolador 154. Ventajosamente, el dispositivo de inicio 153 proporciona una entrada al dispositivo 200 para indicar con precisión cuando se va a usar el dispositivo 200. Esto puede permitir que el dispositivo 200 conserve energía, ya que puede entrar en un modo de baja energía, en el que el microcontrolador 154 y/u otros componentes del dispositivo 200 están configurados para extraer menos energía de una fuente de alimentación 151. El dispositivo de inicio 153 puede estar uno de un interruptor de inicio en comunicación con el microcontrolador 154, un botón de inicio en una interfaz de usuario mostrada por una pantalla de visualización táctil del dispositivo, o el dispositivo de inicio 153 puede ser un dispositivo sensible al movimiento que puede indicar que la detección del evento de agitación debería comenzar cuando la carcasa 202 se mueve. El uso de un dispositivo de inicio 153 permite al usuario elegir cuándo puede estar preparado el dispositivo 200 para detectar el evento de agitación. Esto puede ser útil si, por ejemplo, el dispositivo 200 debe transportarse o enviarse a otra ubicación y ayudará a conservar la fuente de alimentación 151 para uso real en lugar de la activación accidental del dispositivo 200.

Cuando el dispositivo de inicio 153 es un interruptor de inicio, el interruptor de inicio puede configurarse para activar el microcontrolador 154 desde un modo de conservación de energía a un modo activo tras detectar el movimiento de la carcasa 202 durante uno de un evento de mezclado y administración de fármacos o un evento de capacitación. Esto permite que el dispositivo 200 conserve energía cuando no está en uso o cuando no está a punto de usarse. El interruptor de inicio 153 puede configurarse para activar el microcontrolador 154 en uno de una serie de niveles de umbral de movimiento de la carcasa 202. Por ejemplo, el interruptor de inicio 153 puede configurarse de tal manera que un usuario que recoge el dispositivo 200 active el microcontrolador 154. Alternativamente, el interruptor de inicio 153 puede configurarse de tal manera que se requiera que un usuario dé al dispositivo 200 un impulso agudo para activar el microcontrolador 154. Alternativamente el interruptor de inicio 153 puede configurarse de tal manera que el usuario deba agitar el dispositivo 200 más de una vez para activar el microcontrolador 154.

Durante dicho modo de conservación de energía, el microcontrolador 154 puede configurarse durante el modo de conservación de energía, para extraer energía reducida con respecto al modo activo, o ninguna energía, de la fuente de alimentación 151. De esta manera, el dispositivo 200 puede ahorrar energía cuando no se está usando. Esto ahorra ventajosamente el uso de una fuente de alimentación 151 para cuando sea necesaria. En un caso en el que la fuente de alimentación 151 es una batería, la carga de la batería puede conservarse durante los períodos de inactividad para prolongar la vida útil de la batería en el dispositivo 200. Otras fuentes de alimentación también pueden beneficiarse de la conservación de su uso.

Alternativa o adicionalmente a un interruptor de inicio, el acelerómetro 150 puede configurarse para comenzar la detección del evento de agitación tras la detección de movimiento de la carcasa 202 en exceso de un nivel predeterminado durante uno de un evento de administración farmacéutica o de capacitación. Beneficiosamente en este aspecto, el usuario puede simplemente comenzar a agitar el dispositivo 200 y el dispositivo 200 comenzará a registrar la agitación automáticamente. Ventajosamente, dicho dispositivo no necesita componentes físicos como interruptores o una pantalla táctil en el exterior del dispositivo 200. Esto puede permitir que el dispositivo 200 esté libre de componentes físicos externos o reduzca el número de componentes físicos externos en el dispositivo 200. Esto puede mejorar la usabilidad del dispositivo 200 o hacerlo más fácil de manejar.

El microcontrolador 154 puede configurarse para detectar mediante el acelerómetro 150 cuando la agitación de la carcasa 202 ha finalizado prematuramente. El microcontrolador 154 recibe una señal del acelerómetro 150 y mide durante cuánto tiempo se ha producido el agitación. Si cesa la agitación, el microcontrolador 154 recibe una señal del acelerómetro 150 que indica que la agitación se ha detenido y el microcontrolador 154 puede comparar la duración real de la agitación con el tiempo requerido de agitación. El microcontrolador 154 también puede configurarse para detectar mediante el acelerómetro 150 si el nivel de vigor de la agitación se ha reducido a un nivel por debajo del uno o más umbrales preestablecidos. Incluso si el usuario no ha dejado de agitar el dispositivo 200, el grado de agitación puede no ser suficiente para cumplir con los requisitos para el mezclado de los componentes farmacéuticos. En este caso, el microcontrolador 154 está configurado para detectar que la fuerza no es lo suficientemente alta como para alcanzar el umbral. El microcontrolador 154 también puede configurarse para detectar si el nivel medio de vigor de la agitación durante un tiempo predeterminado del evento de agitación se reduce a un nivel por debajo de uno o más umbrales predefinidos. En este aspecto, se consigue un mayor grado de flexibilidad mediante la medición de la agitación. Puede establecerse más de un umbral para determinar con mayor precisión si se ha producido el grado correcto de agitación. Puede establecerse un umbral que requiera una menor intensidad de agitación durante un tiempo más largo, mientras que otro umbral puede ser de mayor intensidad durante un período de tiempo más corto, o viceversa. Esto permite que el dispositivo 200 determine con mayor precisión como de bien se ha agitado el dispositivo 200. El microcontrolador 154 también puede configurarse para detectar mediante el acelerómetro 150 si el componente de agitación en una dirección predeterminada es insuficiente con respecto a un nivel predeterminado. Ventajosamente en dicho dispositivo, el microcontrolador 154 es capaz de diferenciar entre agitar en varias direcciones, ya sea a lo largo del eje longitudinal o en cualquier otra dirección. El microcontrolador 154 también puede determinar si se está aplicando una rotación en cualquier dirección al dispositivo 200. El microcontrolador 154 puede dar una cierta ponderación a los diferentes componentes de la acción de agitación y/o puede combinar todas las lecturas en el diferentes direcciones para determinar si se ha producido un grado total de mezclado.

El microcontrolador 154 puede configurarse para notificar a un usuario de agitaciones insatisfactorias cuando se detecta uno o más de los eventos. La notificación al usuario puede lograrse por medio del dispositivo de notificación de usuario 155. Esto puede ser una retroalimentación positiva como encender o parpadear una luz como un LED, un mensaje que se muestra en una pantalla, una vibración como retroalimentación táctil, un sonido emitido desde un dispositivo de emisión de sonidos, o alternativamente una retroalimentación negativa como eliminando la presencia de cualquiera de estas notificaciones.

El microcontrolador 154 puede configurarse para notificar a un usuario de una agitación satisfactoria después o en un momento dado de paso del evento de agitación, de tal manera que la agitación satisfactoria se indica por uno o más de los eventos que no se detectan. La notificación proporcionarse al usuario encendiendo o parpadear un LED, cambiando el color de un LED, mostrando un mensaje en una pantalla, proporcionando retroalimentación táctil como vibración, emitiendo un sonido desde un altavoz o un timbre, o dejando de proporcionar cualquiera de estas notificaciones como retroalimentación positiva. Además de esto, el tiempo de paso dado puede ser al finalizar el evento de agitación, de tal manera que los componentes se mezclan o los componentes simulados se mezclan.

El microcontrolador 154 puede configurarse para entrar en un modo de pausa para pausar la detección por el microcontrolador 154 y, posteriormente, permitir al usuario reiniciar la agitación y continuar la detección durante el evento de agitación. Un usuario puede necesitar dejar de agitar el dispositivo 200 momentáneamente para que su agarre pueda ajustarse, por ejemplo, o para descansar durante un momento. En cualquier caso, el dispositivo 200 está configurado de tal manera que una interrupción en la agitación de un tiempo suficientemente corto no significa que la agitación no pueda continuar. Si el usuario deja de agitar para reajustar su agarre, puede continuar agitando el dispositivo 200 y el microcontrolador 154 saldrá del modo de pausa y continuará midiendo el tiempo transcurrido y la agitación.

El microcontrolador 154 puede configurarse para iniciar un temporizador y determinar cuándo ha transcurrido un tiempo máximo permitido después de agitar la carcasa 202 para avisar al usuario a través del dispositivo de notificación de usuario 155 para que agite el dispositivo 200 de nuevo durante uno de un evento de administración de fármacos o de capacitación. Después de un procedimiento de mezclado de una composición farmacéutica, los componentes pueden comenzar a separarse. Después de que haya transcurrido suficiente tiempo después de la mezcla, la composición ya no estará en un estado en el que el usuario debería estar administrando la

composición, por ejemplo, la suspensión de partículas puede haber formado un sedimento. Ventajosamente, cuando se usa un dispositivo 200 en el que el microcontrolador 154 determina el tiempo máximo permitido, se notifica al usuario cuando ha transcurrido demasiado tiempo y el dispositivo 200 debe agitarse de nuevo antes de la administración del medicamento. En el caso de un dispositivo de administración de fármacos o ayuda, se notificará al usuario y deberá agitar el dispositivo de nuevo para mezclar los componentes. En el caso de un evento de capacitación, se notificará al usuario el tiempo después del cual el fármaco debería haberse administrado y las ayudas en la capacitación.

Como se muestra en la realización de la Figura 1A, el acelerómetro 150 puede comprender un acelerómetro de 3 ejes 150 que está configurado para detectar un componente de aceleración de agitación en cada una de las tres direcciones tangenciales y proporcionar datos indicativos de los componentes al microcontrolador 154. Ventajosamente, este dispositivo no requiere que el acelerómetro 150 se coloque en una cierta orientación en el dispositivo 200 para ser capaz de detectar la agitación longitudinal del dispositivo 200, o de hecho cualquier otra dirección de agitación. Además, el microcontrolador 154 puede indicar al usuario que no se está agitando en la dirección correcta para mezclar los componentes farmacéuticos. Además de esto, el microcontrolador 154 también puede tener en cuenta la acción de agitación en varias direcciones y usar cada una de ellas para determinar si el evento de agitación ha tenido éxito.

Con referencia a las realizaciones de las Figuras 1B y 2, la carcasa 202 comprende componentes con forma de jeringuilla ubicados o formados por la carcasa 202. Ventajosamente, estos componentes proporcionan los componentes en un dispositivo de capacitación que imitan los presentes en una jeringuilla real. En este dispositivo, la carcasa 202 proporciona retroalimentación táctil al usuario que es similar a la que se experimentaría con el uso de una jeringuilla real y ayuda en la capacidad de capacitar a un usuario.

Específicamente, los componentes con forma de jeringuilla pueden comprender un elemento de cilindro similar a una jeringuilla 103 con la brida de dedo 101 en un extremo y una punta de cilindro 104 espaciados a lo largo del eje longitudinal. Estos componentes son miméticos de las características clave de una jeringuilla que el usuario puede experimentar manipulando con el propósito de mezclar componentes farmacéuticos.

La carcasa 202 puede configurarse para recibir un dispositivo de administración farmacéutica que contiene los componentes farmacéuticos. El dispositivo de administración farmacéutica puede ser una jeringuilla que el usuario puede accionar manualmente presionando un émbolo, o el dispositivo de administración puede ser un inyector automático. En cualquier caso, la carcasa tiene una forma que permite que el dispositivo de administración se reciba por lo menos parcialmente. En el resto de esta divulgación se proporcionan ejemplos adicionales.

Con referencia a la Figura 3, la carcasa 202 comprende un cuerpo 109 dimensionado y/o conformado para aceptar un cilindro de jeringuilla 107 o un vial. La carcasa 202 coopera con el cilindro de jeringuilla 107 o el vial para que el usuario pueda agitar y mezclar los componentes farmacéuticos reales mientras todavía recibe la retroalimentación del dispositivo. Alternativamente, el dispositivo 200 todavía puede usarse para capacitar al usuario en la técnica adecuada antes de aplicarlo a los componentes farmacéuticos reales antes de la administración. Cuando el dispositivo 200 se une al cilindro de la jeringuilla 107 o al vial, es capaz de medir la agitación del cilindro de la jeringuilla 107 o al vial por proxy.

Con referencia a la Figura 6, la carcasa 202 comprende un compartimento para recibir una jeringuilla 117 completa o un vial completo. En este caso, el dispositivo 200 puede contener completamente la jeringuilla 117 o el vial. Esto puede ayudar a los usuarios que encuentran difícil sostener el tamaño o la forma de la jeringuilla 117 o del vial. Alternativa o adicionalmente, este dispositivo 200 puede proporcionar un grado de protección a la jeringuilla 117. Recibir completamente la jeringuilla 117 o el vial también puede disfrazar la jeringuilla 117 o el vial de tal manera que el contenido no pueda ser visto fácilmente por personas distintas del usuario. En los casos en los que puede percibirse un estigma social con respecto a las jeringuillas, esto puede beneficiar al usuario.

Además, la carcasa puede comprender una cubierta o tapa móvil 113 que puede moverse desde una posición cerrada, como se muestra en la Figura 7, completa o parcialmente sobre el compartimento a una posición abierta, como se muestra en la Figura 8, en la que la jeringuilla 117 o el vial puede insertarse en el compartimento. Proporcionar una tapa 113 para la carcasa permite al usuario encerrar selectivamente la jeringuilla 117 o el vial en la carcasa de tal manera que pueda encerrarse durante el tránsito o durante un evento de agitación, y luego abrirse cuando se pretende la administración del fármaco.

Adicionalmente, el compartimento puede dimensionarse para recibir la jeringuilla 117 completa o el vial de manera ajustada y mantenerlo asegurado dentro de la carcasa. En este caso, el compartimento se ajusta a la forma de la jeringuilla 117 o vial de tal manera que se mantiene de manera segura en la carcasa. Esto puede permitir que la jeringuilla 117 o el vial encajen con precisión en la carcasa de tal manera que se conozca la orientación de la jeringuilla 117 o el vial con respecto a la carcasa.

Con referencia a la Figura 10, la carcasa comprende un cuerpo alargado 121 aproximadamente de la

misma longitud que un cilindro de jeringuilla de tal manera que una jeringuilla pueda insertarse en un orificio de recepción de la jeringuilla 123 en el cuerpo 121 y retenerse por la fuerza de compresión aplicada por los miembros similares a dedos entre una brida de dedo de jeringuilla y una base del cuerpo 124. En dicho dispositivo, el cuerpo 121 de la carcasa puede recibir la jeringuilla a través de un orificio 123 en el cuerpo. La jeringuilla puede insertarse hasta una posición de parada. En la posición de parada, el usuario puede retener la jeringuilla en la carcasa reteniendo la brida del dedo hacia una base 124 del cuerpo. Esto puede hacerse sosteniendo la brida de dedo entre dos dedos y la base del cuerpo con un pulgar.

La carcasa 202 puede comprender una abertura a través de la cual puede extenderse una boquilla de descarga de una jeringuilla o vial, o comprende una abertura a través de la cual puede extenderse por lo menos una parte del cilindro de jeringuilla adyacente a la boquilla de descarga de la jeringuilla. En este aspecto, solo una parte de la jeringuilla o vial está contenida en la carcasa 202. La jeringuilla o vial puede insertarse en un extremo de la carcasa 202 que puede proporcionar una forma que sea más fácil de agarrar por el usuario.

Con referencia a las realizaciones de las Figuras 4, 6 y 12, la carcasa 202 comprende un cuerpo con una ranura de aceptación de jeringuilla 125 dimensionada para aceptar un cilindro de jeringuilla o un vial que contiene el componentes farmacéuticos. En tal caso, la ranura 125 puede extenderse a través del cuerpo del dispositivo 200 de tal manera que cualquier extremo del cilindro de la jeringuilla o el vial pueda sobresalir de cualquier extremo de la ranura 125. La ranura puede permitir que un eje longitudinal de la jeringuilla o el vial se alinee con el dispositivo 200 en una orientación relativa conocida, permitiendo por tanto que la orientación del cilindro de jeringuilla 107 o el vial se conozca con respecto al suelo o con respecto a la dirección de agitación durante un evento de agitación.

Todavía en referencia a las realizaciones de las Figuras 4, 6 y 12, el dispositivo puede comprender además un clip liberable 112, 118 en la ranura configurada para retener la jeringuilla. El clip 112, 118 puede estar desplazado de tal manera que el cilindro de la jeringuilla 107 pueda pasar sobre él, pero se requiere una fuerza umbral sobre la jeringuilla para desplazar el clip 112, 118 de nuevo para retirar la jeringuilla. Esto puede permitir que el dispositivo 200 se mantenga con la jeringuilla para su almacenamiento. Esto también puede ayudar al usuario a mantener el dispositivo 200 unido a la jeringuilla 117 de forma segura durante un evento de agitación. El clip liberable 112, 118 puede estar desplazado por un miembro elástico, como un resorte, o puede estar desplazado por un componente móvil, como un interruptor o palanca manejados por el usuario, lo que permite al usuario bloquear selectivamente la jeringuilla en la ranura del dispositivo 200.

En referencia ahora a la Figura 15, la carcasa 202 comprende un cuerpo con forma de disco 127 con un orificio de aceptación de jeringuilla 128 de tal manera que, en uso, se inserta una jeringuilla en el orificio de aceptación de jeringuilla y se mantiene en su sitio con el pulgar de un usuario en un agarre de pulgar inferior 130. En este aspecto, el usuario puede sostener el dispositivo con el pulgar sobre el cuerpo con forma de disco 127. Algunos usuarios pueden encontrar este agarre más fácil de mantener mientras agitan el dispositivo 200 en un evento de agitación.

Con referencia ahora a una jeringuilla como la que se muestra en la Figura 3, la jeringuilla puede comprender un miembro de descarga adaptado tras la aplicación de fuerza al mismo para descargar el contenido de la jeringuilla. Dicho miembro de descarga puede ser un tapón contenido dentro del cuerpo de la jeringuilla y proporcionar un sello dentro de la jeringuilla para contener los componentes farmacéuticos. La aplicación de presión al miembro de descarga o al tapón aumenta la presión de los componentes farmacéuticos y hace que se descarguen a través de una abertura.

El dispositivo 200 puede comprender un activador adaptado para actuar sobre el miembro de descarga de la jeringuilla para expulsar su contenido a través de la boquilla de descarga. Dicho activador puede ser un émbolo 105 que puede ser presionado manualmente por un usuario para actuar sobre el miembro de descarga para descargar los componentes farmacéuticos. Alternativamente, el activador puede ser un émbolo sobre el que actúa un miembro de accionamiento automático, como un resorte.

Con referencia a las Figuras 3 y 12, la carcasa 202 puede comprender además una abertura activadora a través de la cual el miembro de descarga de la jeringuilla puede extenderse para la aplicación de fuerza directamente por el usuario desde el exterior de la carcasa. En este aspecto, la carcasa puede contener en gran medida la jeringuilla, pero la jeringuilla no necesita necesariamente ser retirada de la carcasa para que el usuario administre los componentes farmacéuticos. Esto puede reducir el tiempo que le lleva a un usuario administrar los componentes farmacéuticos después de completar con éxito un evento de mezclado.

El dispositivo 200 puede ser un accesorio para una jeringuilla en el que la carcasa 202 está adaptada para ajustarse contra un cilindro de la jeringuilla. En este aspecto, el dispositivo puede unirse a la jeringuilla y asentarse contra el cilindro. Tal dispositivo puede tener un tamaño pequeño y puede ser fácil de conectar a una jeringuilla.

Alternativamente, el dispositivo 200 puede ser un accesorio para una jeringuilla y la carcasa 202 está adaptada para ajustarse alrededor de un cilindro 107 de la jeringuilla. De manera similar, este dispositivo 200 puede

tener un tamaño pequeño y ser fácil de conectar a una jeringuilla, pero puede rodear por lo menos parcialmente el cilindro 107 de una jeringuilla para ajustarse más ajustadamente. La carcasa 202 puede estar adaptada para ajustarse alrededor de solo una parte del cilindro 107 de la jeringuilla, o la carcasa 202 puede estar adaptada para ajustarse alrededor de todo el cilindro 107 de la jeringuilla.

Alternativamente, la carcasa 202 puede estar formada por dos partes articuladas que rotan de manera articulada una con respecto a la otra de tal manera que las partes articuladas puedan cerrarse alrededor del cilindro y asegurarse al mismo. Las partes articuladas pueden estar conectadas por una bisagra rotatoria o por una bisagra viva. Por lo menos una de las dos partes puede incluir una ranura para recibir el cilindro de la jeringuilla. Las dos partes pueden mantenerse juntas mediante la aplicación de una fuerza por parte del usuario o pueden mantenerse unidas mediante una sujeción mecánica, como un miembro de sujeción.

Alternativamente a requerir una jeringuilla que incorpora una boquilla de descarga, la carcasa 202 puede comprender una boquilla de descarga que está adaptada para estar en comunicación fluida con el contenido de un vial cuando dicho vial se inserta en la carcasa 202. En dicho dispositivo la carcasa 202 puede aceptar un vial de tal manera que la carcasa 202 proporcione la boquilla de descarga para expulsar los componentes farmacéuticos. Además de esto, el dispositivo 200 puede comprender además un activador 105 adaptado para actuar sobre un miembro de descarga para expulsar el contenido del vial a través de la boquilla de descarga. En esta realización, el vial puede reemplazarse mientras que los componentes del dispositivo pueden reutilizarse.

Ahora con referencia a los dispositivos mostrados en las Figuras 18 a 21, el dispositivo 200 está configurado para unirse al embalaje 136, 142 que contiene una jeringuilla 144. La jeringuilla 144 puede suministrarse en el embalaje 136, 142 que puede retirarse antes de que se administren los componentes farmacéuticos. El evento de mezclado puede llevarse a cabo con la ayuda del dispositivo 200 antes de retirar el embalaje. Usando dicho dispositivo 200, la jeringuilla 144 no necesita ser retirada de su embalaje 136, 142 hasta que los componentes farmacéuticos se vayan a administrar realmente.

Aún con referencia a las Figuras 18 a 21, el dispositivo 200 puede comprender además por lo menos un miembro de retención 138, 145 configurado para retener el dispositivo 200 contra el embalaje 136, 142 que contiene una jeringuilla 144. El dispositivo 200 puede incluir un elemento tal como un pestillo, un clip de interferencia lateral 138 o un clip de retorno 145 que están configurados para acoplarse con una parte correspondiente del embalaje 136, 142 de la jeringuilla 144, por ejemplo un retenedor o un borde del embalaje 136, 142. Alternativa o adicionalmente, el dispositivo 200 puede comprender un adhesivo para retener el dispositivo 200 contra el embalaje 136, 142. Además, el dispositivo 200 puede mantenerse contra el embalaje 136, 142 mediante la aplicación de una fuerza por parte del usuario.

Los componentes farmacéuticos para mezclar comprenden por lo menos dos fases. Las por lo menos dos fases pueden separarse después de un tiempo de inactividad. Los componentes pueden incluir más de dos fases. Como ejemplo, en un caso donde hay dos fases, ambas fases pueden ser fases líquidas o una fase puede ser una fase líquida mientras que la otra es una fase sólida. En cualquier caso, los componentes pueden mezclarse agitando el recipiente en el que están encerrados. En el caso de que haya tres fases, puede haber una combinación de dos fases líquidas y una fase sólida, una fase líquida y dos fases sólidas, o tres fases líquidas. Una fase líquida puede comprender un componente para la suspensión de una fase sólida en donde la fase sólida comprende un componente farmacéuticamente activo. Alternativa o adicionalmente cualquier fase líquida también puede comprender un componente farmacéuticamente activo.

Ahora se describe una divulgación adicional de varias características con referencia a las figuras. En particular, la Figura 1A ilustra una vista general esquemática del sistema electrónico que puede utilizarse con varias realizaciones descritas e ilustradas en la presente. Cabe señalar que para estas realizaciones, las fuerzas se miden preferiblemente usando un acelerómetro de 3 ejes 150 ya que el movimiento de agitación del usuario será probablemente en más de una dirección y además la aceleración suficiente puede ser un factor de aceleraciones en múltiples direcciones. Por lo tanto, puede determinarse que un umbral es una función de una o más direcciones de aceleración.

Además, el sistema puede incluir un interruptor de inicio 153, que puede ser un interruptor activado manualmente, o preferiblemente un interruptor activado por aceleración para activar el circuito, conservando por tanto la energía de la batería cuando el dispositivo no está en uso. La ventaja del interruptor activado por aceleración es que el usuario solo necesita comenzar a agitar el dispositivo para encenderlo. En algunas realizaciones, puede ser preferible requerir que el usuario tome una decisión consciente de encender el dispositivo y llevar a cabo una acción explícita específica para encender el dispositivo, por lo tanto, el interruptor manual puede ser preferible. Una vez que el dispositivo se ha despertado, el pestillo de la batería 152 asegura que se suministre energía desde la batería 151 durante el tiempo suficiente para completar el ciclo de agitación y proporcionar retroalimentación al usuario.

Un desarrollo adicional de esta realización se describe como sigue. El tiempo se mide usando un

microcontrolador 154, microprocesador o temporizador; desde el momento en que se detecta la agitación por primera vez. El sistema electrónico está programado con un algoritmo que compara la aceleración y duración de la agitación medida con un umbral preestablecido. El sistema electrónico compara el tiempo transcurrido registrado y las mediciones de fuerza y devuelve una señal de comunicación correspondiente al estado del dispositivo 155. El estado del dispositivo se comunica usando uno o preferiblemente una combinación de lo siguiente: retroalimentación visual como diodo emisor de luz (LED), pantalla gráfica como una pantalla de cristal líquido (LCD); retroalimentación audible, como un timbre audible o un altavoz polifónico; retroalimentación táctil como motor de vibración. Tal circuito electrónico requiere una fuente de alimentación, como una batería, que puede ser recargable o no. Si no es recargable, la batería puede ser reemplazable o no, en cuyo caso el dispositivo debe desecharse en su totalidad al final de su vida útil, definido por el final de la vida de la batería. Si la batería es recargable, puede ser reemplazable o no, en cuyo caso el dispositivo debe desecharse en su totalidad al final de su vida, definido por el final de la vida de la batería cuando ya no tiene suficiente carga para alimentar útilmente el dispositivo. Esto puede definirse por una serie de ciclos de carga.

El circuito electrónico está contenido dentro del dispositivo, con medios de retroalimentación visual visibles para el usuario a través de una ventana o elemento transmisor de luz. El circuito electrónico ofrece características de diseño adicionales:

Función de pausa. El programa puede permitir que el sistema detecte cuando la agitación ha terminado prematuramente, o si el nivel de vigor de la agitación se ha reducido a un nivel por debajo del umbral preestablecido, usando el acelerómetro o el interruptor activado por aceleración. Si se detectan tales eventos, el dispositivo puede entrar en un modo de pausa, que pausa el proceso de sincronización y puede indicar al usuario que el dispositivo ha entrado en el modo de pausa. La indicación para el usuario puede ser una pausa en la retroalimentación que se proporciona, como una pausa en el tono audible o una pausa en la vibración táctil; o puede ser por otros medios, como un cambio de estado en una luz o pantalla. El usuario, tras recibir la indicación de pausa, puede corregir sus acciones, recomenzando la acción de agitación o aumentando el vigor de la acción de agitación, en cuyo momento el dispositivo cambia del modo de pausa y se reinicia con el proceso de sincronización y monitorización de fuerza, comenzando desde el recuento de tiempo en que se pausó. Si el dispositivo está en modo de pausa durante un período de tiempo significativo, de tal manera que las partículas pueden haber comenzado a volver a formar un sedimento, el temporizador se reiniciará. El reinicio del temporizador puede o no indicarse al usuario a través de un dispositivo de notificación de usuario. Por ejemplo, esto podría notificarse al usuario mediante un mensaje en una pantalla, la emisión de un tono audible, una vibración táctil o como un cambio de estado en una luz o pantalla.

Temporizador de administración de jeringuilla. Puede usarse un temporizador para advertir al usuario que ha transcurrido demasiado tiempo desde que se agitó el dispositivo. Después de la agitación, las partículas volverán lentamente a un estado de sedimento; por lo tanto, hay un límite de tiempo máximo entre la agitación del dispositivo y la administración de la inyección. En algunos escenarios, el usuario puede agitar el dispositivo correctamente, pero luego puede distraerse durante suficiente tiempo como para que las partículas en la jeringuilla se vuelvan a sedimentar. Puede configurarse un temporizador de tal manera que cuando haya transcurrido el tiempo máximo permitido después de agitar la carcasa, se advierta al usuario de que agite el dispositivo de nuevo antes de la administración. Esta advertencia podría comunicarse usando varios métodos. Como ejemplos, un timbre audible podría sonar cuando haya transcurrido el tiempo máximo, o una luz verde que se iluminó para indicar que se había completado la agitación podría apagarse.

Advertencia de batería baja. Dicho sistema electrónico requiere una fuente de alimentación, preferiblemente una celda de batería. Cuando la energía restante en la batería se ha reducido a un punto en el que la funcionalidad del dispositivo puede verse deteriorada pronto, el dispositivo puede indicarle al usuario que es inminente un fallo de la batería y que la batería debe reemplazarse. El dispositivo podría apagarse en tal caso para que no pueda usarse hasta que la batería haya sido reemplazada. Esto evitaría un posible mal funcionamiento del dispositivo. El estado de la batería puede medirse como la carga o potencia restante en la batería, el voltaje suministrado al circuito, la corriente suministrada al circuito o la estabilidad de la batería bajo cargas variables. Alternativamente, en el caso de una batería recargable, puede monitorizarse el estado de la batería para indicar cuándo puede verse deteriorada la funcionalidad del dispositivo. Si el dispositivo notifica al usuario que un fallo de la fuente de alimentación es inminente, entonces el usuario puede tomar medidas para reemplazar la batería o el dispositivo completo. En el caso de que la batería no sea reemplazable, la vida útil limitada de la batería puede ser inferior a la vida útil de los otros componentes, y puede indicar beneficiosamente al usuario de que el dispositivo debe reemplazarse antes de que otros componentes alcancen su vida útil.

Advertencia de error. Dicho sistema electrónico puede realizar autocomprobaciones en el sistema y los componentes principales para que cuando se detecten errores, el usuario pueda recibir una advertencia. Puede realizar tales autocomprobaciones siempre que el dispositivo se despierte para un ciclo de agitación e inmediatamente comunique que ha entrado en un modo de error. Esto evita que el usuario use un dispositivo defectuoso y le indica que tome medidas correctoras, por ejemplo, devolver el dispositivo al fabricante y usar un dispositivo de reemplazo.

Información que distingue fuerza y tiempo. En primera instancia, esta invención se describe como que

proporciona al usuario información sobre el éxito de la acción de agitación como una sola pieza de información, cuando se han logrado tanto un tiempo suficiente como un vigor suficiente. Una disposición alternativa de dicho sistema electrónico puede proporcionar retroalimentación al usuario sobre los elementos constitutivos; en el que se proporcionan dos piezas de información, el tiempo transcurrido y el nivel de vigor durante ese tiempo. De esa manera, si un usuario no logra la combinación de tiempo y vigor suficientes, puede consultar la información provista y determinar la razón por la que no pudo tener éxito, puede determinar si no pudo agitar durante el tiempo suficiente o si no pudo agitar con suficiente vigor.

Alerta de caducidad del fármaco. Un desarrollo de dicho sistema electrónico incorpora medios para leer los datos de caducidad en la jeringuilla y advertir al usuario si ha caducado. Si se informara al usuario que la fecha de caducidad ha expirado, podría deshacerse de la jeringuilla caducada y usar otra que no haya caducado. Dicho sistema utiliza componentes de escaneo que leen un código de barras o texto en la jeringuilla para recopilar la fecha de caducidad, o pueden comunicarse con un chip en la jeringuilla que contiene información del lote y de la caducidad, y compara la fecha con un reloj interno y calendario programado en el procesador y emite una alerta si la fecha recogida es anterior a la del reloj interno y el calendario.

Las características descritas e ilustradas anteriormente pueden incorporarse en las siguientes Realizaciones 1-8 resaltando las variaciones y diferencias entre cada realización descrita con referencia a las figuras de los dibujos que se indican a continuación.

Realización 1. IMITACION. La realización de capacitación (Figura 1B y Figura 2) usa un factor de forma para una carcasa que imita la de una jeringuilla. Puede incluir un elemento de cilindro de jeringuilla 103, con la brida de dedo 100 en un extremo y una punta de cilindro 104 en el otro. La distancia entre la brida de dedo 100 y la punta del cilindro 104 es similar a la de una jeringuilla, de tal manera que puede sostenerse de manera similar. En la parte superior de la forma hay una parte cilíndrica 100 que representa una varilla del émbolo de la jeringuilla. El cilindro 103 incluye una ventana de retroalimentación de emisión de luz 102, a través de la cual se emite luz para comunicar el estado del dispositivo. En la realización preferida, se usa luz ámbar para indicar que el dispositivo está funcionando a través de un ciclo de agitación y está monitorizando el nivel de agitación que se le imparte; la luz verde se usa para indicar que el ciclo de agitación se ha completado y se ha producido una agitación suficiente. Cuando no está en uso, la luz se apaga para conservar la energía de la batería y también para indicar que el ciclo de agitación aún no ha comenzado.

Realización 2-ACCESORIO. La realización mostrada en la Figura 3-Figura 5 se une a la jeringuilla y proporciona retroalimentación al usuario mientras está agitando la jeringuilla. La carcasa del dispositivo puede incluir un cuerpo 109 con una ranura 111 dimensionada para aceptar un cilindro de jeringuilla 107. Un clip 112 (Figura 4) en la ranura 111 retiene la jeringuilla. Una vez que la carcasa del dispositivo se ha unido a una jeringuilla, el movimiento de agitación se mide usando el sistema electrónico interno, y el estado del dispositivo se comunica de dos maneras simultáneas. El primer método de comunicación es con luz emitida desde la ventana de retroalimentación de emisión de luz 110. Una luz ámbar indica que un ciclo de agitación está en progreso, y una luz verde indica que se ha completado. El segundo método de retroalimentación simultánea es audible. Un zumbido audible intermitente indica que el ciclo de agitación está en progreso, que cambia a un tono continuo cuando se ha completado el ciclo de agitación. Además, el tono intermitente emitido durante el ciclo de vibración se establece a una frecuencia de aproximadamente 3 Hz para reforzar la frecuencia y la velocidad de la vibración requeridas para un mezclado óptimo, explotando la tendencia de los humanos a combinar el comportamiento repetitivo con los tonos audíbles de percusión.

Realización 3-CAJA. La realización mostrada en la Figura 6-Figura 9 contiene la jeringuilla y proporciona retroalimentación al usuario mientras está agitando la jeringuilla. La carcasa del dispositivo se abre presionando el cierre de la tapa 120; se coloca una jeringuilla 117 en el revestimiento de la caja 115 donde es retenida por un clip de resorte 118 como se muestra en la Figura 7. Alternativamente, la tapa de la caja 113 podría retener la jeringuilla cuando la carcasa del dispositivo está cerrada. La tapa de la caja 113 pivota alrededor de la jeringuilla de la caja 116 que encierra la jeringuilla como se muestra en la Figura 8. La caja incluye superficies planas en la base de la caja 148 y la parte superior de la caja 149 (Figura 9), de tal manera que cuando se coloca sobre una mesa o sobre una superficie de trabajo no rodara. La caja se cierra y se retiene en una posición cerrada por el cierre de la tapa 120. La forma exterior de la caja está diseñada para permitir a los usuarios sostenerla de manera cómoda y segura cuando se agita. El movimiento de agitación se mide usando el sistema electrónico interno, y el estado del dispositivo se comunica de dos maneras simultáneas. El primer método de comunicación es con luz emitida desde el panel emisor de luz 119, y la luz ámbar indica que un ciclo de agitación está en progreso; y una luz verde indica que se ha completado. El segundo método de retroalimentación simultánea es táctil. Una vibración intermitente transmitida a la mano que la sostiene indica que el ciclo de agitación está en progreso y que cambia a una vibración continua cuando el ciclo de agitación se ha completado. Además, la vibración intermitente emitida durante el ciclo de agitación se ajusta a una frecuencia de aproximadamente 3 Hz para reforzar la frecuencia y la velocidad de agitación requeridas para un mezclado óptimo, explotando la tendencia de los humanos a combinar el comportamiento repetitivo con los estímulos de percusión. El panel emisor de luz que se vuelve verde indica al usuario que retire la jeringuilla y continúe con el proceso de administración de fármacos. Esta realización puede desarrollarse

adicionalmente con una función de bloqueo de jeringuilla. Esta característica detectaría la presencia de la jeringuilla en el interior, bloquearía la caja en el estado cerrado y solo desbloquearía la caja cuando se haya alcanzado el tiempo suficiente y el vigor de agitación. Además, si el usuario no abre la caja para retirar la jeringuilla para inyección dentro de un período de tiempo especificado, la caja podría volver a cerrarse y/o la luz podría volverse ámbar de nuevo, indicando que la carcasa del dispositivo debe agitarse de nuevo para volver a suspender las partículas antes de que pueda usarse la jeringuilla.

Realización 4-RECIPIENTE. La realización mostrada en la Figura 10 y la Figura 11 incluye una carcasa de cuerpo alargado de aproximadamente la misma longitud que el cilindro de la jeringuilla. La jeringuilla se inserta en un orificio de recepción de jeringuilla 123 en la carcasa del cuerpo y es retenida por la fuerza de compresión aplicada por los dedos entre la brida de dedo de la jeringuilla 101 y la base de la carcasa del cuerpo del dispositivo 124. Cuando se agitan el dispositivo acoplado y la jeringuilla, el movimiento se mide usando el sistema electrónico interno, y el estado del dispositivo se comunica de dos maneras simultáneas. El primer método de comunicación es con luz emitida desde la banda emisora de luz 122, y la luz ámbar indica que está en curso un ciclo de agitación; y una luz verde indica que se ha completado. El segundo método de retroalimentación simultánea es táctil. Una vibración intermitente transmitida a la mano que sostiene indica que el ciclo de agitación está en progreso y cambia a un tono continuo cuando se ha completado el ciclo de agitación. Además, la vibración intermitente emitida durante el ciclo de agitación se ajusta a una frecuencia de aproximadamente 3 Hz para reforzar la frecuencia y la velocidad de agitación necesarias para un mezclado óptimo, explotando la tendencia de los humanos a combinar el comportamiento repetitivo con los estímulos de percusión. El panel emisor de luz que se vuelve verde indica al usuario que retire la jeringuilla y continúe con el proceso de administración del medicamento. Como con otras realizaciones, pueden incluirse medios adicionales de comunicación suplementaria, como retroalimentación vibratoria audible o táctil, y puede usarse una función de sincronización para indicar al usuario si la jeringuilla no se ha retirado del dispositivo antes de un período de tiempo especificado, indicando que el dispositivo debe agitarse de nuevo para volver a suspender las partículas antes de realizar la inyección. Se usaría un interruptor interno para el orificio de retención 123 para detectar cuándo se conecta la jeringuilla al dispositivo.

Realización 5-ACCESORIO DE REPOSO DE DEDO. La realización mostrada en la Figura 12, Figura 13 y Figura 14 es similar a la realización 2, ya que se une a la jeringuilla. Se muestra en la jeringuilla en la Figura 13 y en la Figura 14. La jeringuilla se ajusta y queda retenida en la ranura de aceptación de jeringuilla 125. El sistema electrónico está alojado dentro y se comunica con el usuario a través del panel de luz 126 en la cara frontal. Un color naranja indica cuando el dispositivo está detectando y esto se vuelve verde cuando se ha agitado suficientemente. Al igual que con otras realizaciones, pueden incluirse medios adicionales de comunicación suplementaria, como retroalimentación vibratoria audible o táctil.

Realización 6-DISCO. La realización mostrada en la Figura 15 y la Figura 16 es similar a la realización 4, ya que se ajusta al fondo de la jeringuilla pero tiene un diseño mucho más compacto. Puede incluir una carcasa de cuerpo 127 con un orificio de aceptación de jeringuilla 128. La interfaz es proporcionada por una banda de emisión de luz circunferencial 129 alrededor del diámetro de la base de la forma. En uso, la jeringuilla se inserta en el orificio de aceptación de la jeringuilla 128 y se mantiene en su sitio con el pulgar del usuario en el agarre inferior del pulgar 130. Al igual que con otras realizaciones, pueden incluirse medios adicionales de comunicación suplementaria, como retroalimentación vibratoria audible o táctil.

Realización 7-SUGERIR. La realización mostrada en la Figura 17 es similar a la realización 1 de la Figura 1B y 2. Es un dispositivo independiente, que no interactúa con la jeringuilla, destinado a ser usado antes del proceso de administración. El usuario puede practicar la agitación antes de agitar la jeringuilla real. Puede incluir la carcasa del cuerpo del dispositivo 134, en cada extremo del agarre del dedo 131 y del agarre del pulgar 132. La distancia entre el agarre del dedo y el agarre del pulgar es similar a la distancia entre el agarre del dedo de la jeringuilla y el tapón de goma, para garantizar que se sienta similar en la mano. Cuando el usuario agita el dispositivo, el dispositivo detecta las fuerzas aplicadas y emite una luz ámbar desde la ventana emisora de luz 133. La luz se vuelve verde cuando se ha producido una agitación suficientemente fuerte durante un tiempo suficiente. Como con otras realizaciones, pueden incluirse medios adicionales de comunicación suplementaria, como retroalimentación vibratoria audible o táctil.

Realización 8-Embalaje B. Con referencia a la Figura 20 y la Figura 21, esta realización es similar a la realización 8, en que el dispositivo 141 se une al embalaje del blíster de la jeringuilla 142 mientras la jeringuilla 144 está contenida dentro. En esta realización, la película protectora 143 todavía está en su sitio en la parte superior de la bandeja del blíster 142. Con referencia a la Figura 21, el dispositivo se une a la bandeja del blíster deslizando a lo largo de la bandeja del blíster y se retiene contra la bandeja de blíster por medio de los clips de retorno 145 en la parte inferior del dispositivo. La carcasa del cuerpo del dispositivo 147 incluye medios de comunicación, una tira emisora de luz 146. Al igual que con otras realizaciones, el sistema electrónico en el dispositivo detecta el inicio de la agitación y comienza a monitorizar el vigor y la duración de la agitación. Mientras lo hace, la tira emisora de luz 146 emite luz ámbar. Una vez que se ha logrado suficiente vigor y duración, la luz cambia a verde. Después de que se haya completado la agitación, el dispositivo se retira de la bandeja del blíster 142; la película de la bandeja del blíster 143 se despega y el dispositivo se usa normalmente según las instrucciones de administración de la jeringuilla. Al

igual que con otras realizaciones, pueden incluirse medios adicionales de comunicación suplementaria, como retroalimentación vibratoria audible o táctil.

Se observa que durante el desarrollo de la formulación para Invega Sustenna Three Month, la duración y el vigor requeridos se identificaron y cuantificaron como 15 segundos de agitación vigorosa. La agitación vigorosa se definió inicialmente mediante un video de capacitación en el que un experto con experiencia en la preparación correcta del producto farmacéutico agita una jeringuilla durante los 15 segundos requeridos al nivel requerido de vigor. El análisis de video se usó para estimar la amplitud y frecuencia de la agitación demostrada, descubriendo que se usó una amplitud de agitación de 40 cm a una frecuencia de 3,4 hercios. Suponiendo un movimiento armónico simple, se calculó que la jeringuilla estaba experimentando una aceleración máxima de 9,3 g. Esto proporciona una indicación de las aceleraciones requeridas impartidas en el fluido para lograr un mezclado suficiente según lo recomendado por un experto en la preparación de dicha formulación.

El modo de fallo asociado con no mezclar suficientemente la jeringuilla es un fallo en la administración de la dosis completa de la jeringuilla. Esto ocurre porque las jeringuillas agitadas insuficientemente contienen sedimento residual que puede bloquear, o bloquear parcialmente, la jeringuilla o la aguja durante la administración. Por lo tanto, las jeringuillas que contienen fluidos con diferentes propiedades de sedimento, como masa, densidad, y la concentración pueden cuantificarse en términos del vigor de mezclado requerido aplicando niveles controlados y conocidos de aceleración (por medios experimentales) midiendo la fuerza requerida para expulsar el fluido de una jeringuilla. Usando tales métodos, pueden determinarse diferentes umbrales de vigor de agitación para diferentes fluidos con diferentes propiedades. La Figura 22 ilustra el requisito del dispositivo para un umbral que excede la variabilidad intrínseca en la población del dispositivo.

Una vez que se ha determinado el umbral requerido, también debe entenderse el comportamiento de los usuarios. Diferentes usuarios tendrán diferentes capacidades, fortalezas, hábitos y expectativas; por lo tanto, existe una variabilidad inherente en la forma en que cada uno interpreta la instrucción "agitar vigorosamente" y algunos, naturalmente, no alcanzarán el umbral requerido, como se ilustra en el cuadro de la Figura 23. Además, diferentes usuarios emplean diferentes técnicas de agitación, algunas de las cuales serán más vigorosas que otras. Reconocer esta variabilidad y que se requiere un tiempo y vigor mínimos de agitación lleva a la conclusión de que existe la necesidad del dispositivo descrito en esta divulgación. El dispositivo puede comunicar el tiempo y el vigor requeridos al usuario y modificar el comportamiento, aumentando la probabilidad de que el usuario logre el nivel mínimo requerido de mezclado. El efecto posterior del dispositivo en el comportamiento de una población de usuarios se ilustra en la Figura 24.

Una vez que se entienden los requisitos de umbral y los objetivos de modificación de comportamiento, pueden considerarse las varias realizaciones de forma y función que podrían provocar la modificación de comportamiento deseada. Dichas realizaciones pueden usarse como un dispositivo independiente o como un dispositivo de proceso.

Un dispositivo independiente se usa de forma aislada del proceso de administración, proporcionando al usuario la oportunidad de agitar un dispositivo y aprender qué nivel de vigor se requiere cuando se trata de agitar el dispositivo real. Tal dispositivo independiente puede tener un factor de forma cercano al de la jeringuilla, por lo que puede representar la experiencia de agitar la jeringuilla real lo más cerca posible. También pueden usarse otros factores de forma. Por ejemplo, si el fármaco viene en un vial, un dispositivo con forma de vial sería más apropiado.

Se requiere un dispositivo de asistencia para acoplarse, unirse o encapsular la jeringuilla real. Como tal se requieren medios de acoplamiento, unión o cierre. Esto lleva a oportunidades variadas para varios factores de forma ilustrados en las Figuras 1-21. Son posibles varios medios para comunicar el estado del dispositivo al usuario. Como se ha descrito anteriormente, pueden incluir luces de diferentes colores o estados (intermitentes o estables); pueden incluir medios audibles como timbres y altavoces; y pueden incluir medios táctiles como vibraciones. Otros medios son posibles como se muestra en la Figura 25, como una pantalla LCD 301 (pantalla de cristal líquido) o similar, que puede usar medios gráficos para comunicar el estado del dispositivo. Puede usarse una pantalla LCD como pantalla de segmento para comunicar el estado del dispositivo a través de palabras e iconos, o puede usarse como una indicación metafórica del estado de mezcla de la solución, como se describe en la Figura 26. En este caso, los segmentos o píxeles de la pantalla LCD se activan o desactivan para crear una indicación visual de partículas que se mezclan con la solución. En el lado izquierdo 302 de la Figura 26, con píxeles de color oscuro en la parte inferior de la pantalla representan la presencia de sedimento en el fondo de la jeringuilla. Cuando el sistema electrónico detecta agitación, se activan y desactivan diferentes píxeles en toda la pantalla para indicar que la mezcla está en progreso, y cuando se ha logrado un mezclado suficiente, la pantalla LCD puede mostrar un color homogéneo uniforme en toda la pantalla, lo que indica que la solución también está en un estado homogéneo uniforme. En orden, a medida que se agita el dispositivo y la mezcla progresa desde el primer estado 302, indicando que habrá sedimento, progresa el encendido y apagado de diferentes píxeles por la pantalla a través del segundo estado 303. A medida que continua la agitación y el mezclado, se encienden y apagan menos píxeles y la pantalla parece más escasa de píxeles en el tercer estado 304, hasta que toda la pantalla es homogénea en un estado final 305.

En virtud de las varias realizaciones de la invención, se obtuvieron ciertos beneficios cuando la invención se configura como un dispositivo de capacitación independiente: (a) hace que el usuario sepa cuál es el tiempo de agitación requerido; aprenden a través de la experiencia, (b) permite al usuario experimentar cuál es el nivel requerido de vigor de agitación, (c) le enseña al usuario qué duración y nivel de vigor se requiere para el dispositivo real sin impedir el flujo normal del proceso de administración (d), permite que un dispositivo tenga un factor de forma muy cercano al de la jeringuilla real, (e), permite al usuario desarrollar sus habilidades para que pueda agitar la jeringuilla lo suficiente sin tener que depender de ayudas de asistencia, y (f) es independiente del proceso de inyección real y, por tanto, no lo complica demasiado.

También se obtuvieron otros beneficios cuando la invención se configura como un dispositivo real o "en proceso": (a) hace que el usuario sepa cuál es el tiempo de agitación requerido; aprenden a través de la experiencia, (b) permite al usuario experimentar cuál es el nivel requerido de vigor de la agitación, (c) cuando se une a la jeringuilla, permite que la jeringuilla se agite, lo que proporciona al usuario la seguridad en tiempo real de que se ha agitado adecuadamente y (d) si se usa correctamente, reduce la posibilidad de que una jeringuilla real se agite insuficientemente.

Se observa que se han hecho prototipos de estas realizaciones para probar con soluciones farmacéuticas inyectables multifase. De tales pruebas, se ha seleccionado una versión para comercialización con un producto con la marca registrada de INVEGA TRINZA™, cuyo producto está planificado para su distribución por Janssen Pharmaceuticals, Inc. Titusville, NJ 08560. También se observa que se pretende que la versión comercial propuesta de la invención sea utilizada con INVEGA TRINZA™, que se describe con más detalle a continuación.

En una realización particular, se proporciona un dispositivo para capacitar a los usuarios en un mezclado apropiado de componentes farmacéuticos que incluye una carcasa que se extiende a lo largo de un eje longitudinal y que contiene un sistema electrónico como se muestra en la figura 1A. Una batería está dispuesta en la carcasa para proporcionar alimentación al dispositivo. El dispositivo incluye un acelerómetro de 3 ejes para medir la aceleración espacial o las fuerzas aplicadas al dispositivo. El acelerómetro de 3 ejes permite la medición del movimiento de agitación de un usuario en más de una dirección. Adicionalmente, se proporciona un interruptor de inicio activado por aceleración para activar el dispositivo cuando un usuario ha comenzado a agitarlo. Se conecta un pestillo de la batería a la batería para garantizar que una vez que el dispositivo se haya activado, la batería suministra energía durante el tiempo suficiente para completar un ciclo de agitación y proporcionar retroalimentación al usuario. Se proporciona un microcontrolador en el dispositivo y se conecta al interruptor activado por aceleración, al acelerómetro de 3 ejes y al pestillo de la batería. El tiempo se mide usando el microcontrolador, desde el momento en que se detecta la agitación por primera vez. El sistema electrónico está programado con un algoritmo que compara la aceleración y duración de la agitación medidas con un umbral preestablecido. El sistema electrónico compara el tiempo transcurrido registrado y las mediciones de fuerza y devuelve una señal de comunicación correspondiente al estado del dispositivo. Además, el dispositivo está provisto de por lo menos un diodo emisor de luz (LED) para retroalimentación visual y un motor de vibración para retroalimentación táctil. El sistema electrónico está contenido dentro del dispositivo, y la retroalimentación visual se hace visible al usuario por medio de una ventana o elemento de transmisión de luz.

En uso, el usuario activa el dispositivo comenzando a agitarlo. El microcontrolador mide el tiempo transcurrido. Mientras el usuario está agitando el dispositivo, las aceleraciones se miden usando el acelerómetro de 3 ejes. El microcontrolador determina mediante el algoritmo si el nivel de vigor de agitación está por encima de un umbral preestablecido. Mientras un ciclo de agitación está en progreso, una luz ámbar emitida por el LED lo indica. Además, durante un ciclo de agitación, el motor de vibración emite un zumbido audible intermitente. El tono intermitente se configura a una frecuencia de aproximadamente 3 Hz para reforzar la frecuencia y la velocidad de agitación necesarias para un mezclado óptimo.

Si el nivel de vigor de agitación aplicado por el usuario cae a un nivel por debajo del umbral preestablecido, entonces el sistema electrónico lo detecta usando el acelerómetro de 3 ejes. Si se ha detectado este evento, el dispositivo entra en un modo de pausa, que pausa el proceso de temporización e indica al usuario que el dispositivo ha entrado en el modo de pausa. Esta indicación al usuario se proporciona pausando la vibración táctil del motor de vibración. Tras recibir la indicación de pausa, el usuario puede corregir sus acciones, recomenzando la acción de agitación o aumentando el vigor de la acción de agitación de tal manera que el nivel de vigor de agitación esté por encima de un umbral predeterminado. En este momento, el dispositivo sale del modo de pausa y se reinicia con el proceso de monitorización de tiempo y aceleración. En este caso, el recuento de tiempo comienza desde el recuento de tiempo en el que se detuvo el dispositivo. Si el dispositivo está en modo de pausa durante un período de tiempo significativo, de tal manera que las partículas pueden haber comenzado a volver a formar un sedimento, el temporizador se reiniciará.

Una vez que el usuario ha alcanzado suficiente vigor y tiempo de agitación, el sistema electrónico determina que el ciclo de agitación se ha completado. La finalización del ciclo de agitación se indica al usuario emitiendo una luz verde desde el LED. La finalización del ciclo de agitación también se indica al usuario mediante el motor de vibración que emite un tono continuo.

Una vez que el ciclo de agitación se ha completado con éxito, un temporizador comienza a contar para garantizar que no transcurra demasiado tiempo entre la agitación del dispositivo y la administración de la inyección. El temporizador se configura de tal manera que cuando haya transcurrido un tiempo máximo permitido después de agitar la carcasa, se advierte al usuario que agite el dispositivo de nuevo antes de la administración. El temporizador puede configurarse, por ejemplo, para advertir al usuario después de cinco minutos desde el inicio después de agitar la carcasa. Se da una indicación al usuario de que ha transcurrido el tiempo máximo apagando la luz verde del LED que indicaba previamente que el ciclo de agitación se había completado.

Cuando la energía restante en la batería alcanza un nivel lo suficientemente bajo, de tal manera que la funcionalidad del dispositivo puede verse afectada pronto, el dispositivo está configurado para indicar al usuario que es inminente un fallo de la batería. En este punto, el usuario puede reemplazar la batería. En el caso de que el sistema electrónico haya detectado que el nivel de energía de la batería es demasiado bajo, el dispositivo se apaga, de tal manera que no puede usarse hasta que se haya reemplazado la batería.

Tras ser despertado por el usuario en preparación para un ciclo de agitación, el sistema electrónico realiza autocomprobaciones en el sistema y los componentes principales, como el acelerómetro de 3 ejes. Si el sistema electrónico determina que el dispositivo es defectuoso, se introduce un modo de error que se comunica al usuario a través del LED o el motor de vibración. Esto evita que el usuario use un dispositivo defectuoso y le indica que tome medidas correctivas.

En referencia a la Figura 27, a continuación se proporciona información adicional sobre el mezclado de componentes farmacéuticos que forman parte de esta divulgación.

1 INDICACIONES Y USO

INVEGA TRINZA™ (paliperidona palmitato), una inyección de 3 meses, está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes después de que han sido tratados adecuadamente con INVEGA SUSTENNA® (suspensión inyectable de liberación prolongada de paliperidona palmitato de 1 mes) durante por lo menos cuatro meses [ver Dosificación y administración (2.2) y Estudios clínicos (14)].

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Instrucciones de administración

INVEGA TRINZA™ debe administrarse una vez cada 3 meses.

Cada inyección debe ser administrada solo por un profesional de la salud.

Los productos farmacológicos originales deben inspeccionarse visualmente para detectar materias extrañas y decoloración antes de la administración. **Es importante agitar la jeringuilla vigorosamente durante por lo menos 15 segundos para garantizar una suspensión homogénea. Inyectar INVEGA TRINZA™ en el plazo de 5 minutos después de agitar vigorosamente** [consultar Dosificación y administración (2.8)].

INVEGA TRINZA™ está destinado solo para uso intramuscular. No administrar por ninguna otra vía. Evitar la inyección accidental en un vaso sanguíneo. Administrar la dosis en una única inyección; No administrar la dosis en inyecciones divididas. Inyectar lentamente, profundamente en el músculo deltoides o glúteo.

INVEGA TRINZA™ debe administrarse usando solo las agujas de pared delgada que se proporcionan en el paquete INVEGA TRINZA™. No usar agujas del paquete de suspensión inyectable de liberación prolongada de paliperidona palmitato de 1 mes u otras agujas disponibles comercialmente para reducir el riesgo de bloqueo.

Inyección en deltoides

El tamaño de aguja recomendado para la administración de INVEGA TRINZA™ en el músculo deltoides está determinado por el peso del paciente:

- Para pacientes que pesen menos de 90 kg, se recomienda la aguja de pared delgada de calibre 22 de 1 pulgada.
- Para pacientes que pesen 90 kg o más, se recomienda la aguja de pared delgada de calibre 22 de 1½ pulgadas.

Administrar en el centro del músculo deltoides. Las inyecciones en el deltoides deben alternarse entre los dos músculos deltoides.

Inyección en el glúteo

Independientemente del peso del paciente, el tamaño de aguja recomendado para la administración de INVEGA TRINZA™ en el músculo glúteo es la aguja de pared delgada de calibre 22 de 1½ pulgadas. Administrar en el cuadrante superior-externo del músculo glúteo. Las inyecciones glúteas deben alternarse entre los dos músculos glúteos.

Administración incompleta

Para evitar una administración incompleta de INVEGA TRINZA™, asegurarse de que la jeringuilla precargada se **agite vigorosamente durante por lo menos 15 segundos en el plazo de los 5 minutos previos a la administración para garantizar una suspensión homogénea y garantizar que la aguja no se obstruya durante la inyección** [consultar Dosificación y administración (2.8)].

Sin embargo, en el caso de una dosis administrada de manera incompleta, **no** reinyectar la dosis restante en la jeringuilla y **no** administrar otra dosis de INVEGA TRINZA™. Monitorizar de cerca y tratar al paciente con suplementos orales como sea clínicamente apropiado hasta la próxima inyección programada de 3 meses de INVEGA TRINZA™.

2.2 Esquizofrenia

Adultos

INVEGA TRINZA™ debe usarse solo después de que INVEGA SUSTENNA® (suspensión inyectable de paliperidona palmitato de liberación prolongada de 1 mes) se haya establecido como tratamiento adecuado durante por lo menos cuatro meses. Para establecer una dosis de mantenimiento consistente, se recomienda que las dos últimas dosis de INVEGA SUSTENNA® sean a la misma concentración de dosificación antes de comenzar INVEGA TRINZA™.

Iniciar INVEGA TRINZA™ cuando la siguiente dosis de paliperidona palmitato de 1 mes se programe con una dosis de INVEGA TRINZA™ en base a la dosis de inyección previa de 1 mes, usando la dosis equivalente de 3,5 veces más alta como se muestra en la Tabla 1. INVEGA TRINZA™ puede administrarse hasta 7 días antes o después del punto de tiempo mensual de la siguiente dosis de 1 mes de paliperidona palmitato programada.

Tabla 1. Dosis de INVEGA TRINZA™ para pacientes adultos tratados adecuadamente con INVEGA SUSTENNA®

Si la última dosis de INVEGA SUSTENNA® es:	Iniciar INVEGA TRINZA™ a la Dosis Siguiente:
78 mg	273 mg
117 mg	410 mg
156 mg	546 mg
234 mg	819 mg
La conversión de la dosis de 39 mg de INVEGA SUSTENNA® no se estudió.	

Después de la dosis inicial de INVEGA TRINZA™, INVEGA TRINZA™ debe administrarse cada 3 meses. Si es necesario, puede realizarse un ajuste de dosis cada 3 meses en incrementos dentro del intervalo de 273 mg a 819 mg en base a la tolerabilidad y/o eficacia del paciente individual. Debido a la naturaleza de acción prolongada de INVEGA TRINZA™, la respuesta del paciente a una dosis ajustada puede no ser evidente durante varios meses [consultar Farmacología clínica (12.3)].

2.3 Dosis olvidadas

Ventana de dosificación

Deben evitarse las dosis olvidadas de INVEGA TRINZA™. Si es necesario, los pacientes pueden recibir la inyección hasta 2 semanas antes o después del punto de tiempo de 3 meses.

Dosis perdidas 3½ meses a 4 meses desde la última inyección

Si han transcurrido más de 3½ meses (hasta menos de 4 meses) desde la última inyección de INVEGA TRINZA™, la dosis de INVEGA TRINZA™ administrada previamente debe administrarse lo antes posible, luego continuar con las inyecciones de 3 meses después de esto dosis.

Dosis olvidadas de 4 meses a 9 meses desde la última inyección

Si han transcurrido 4 meses hasta 9 meses inclusive desde la última inyección de INVEGA TRINZA™, **NO** administre la siguiente dosis de INVEGA TRINZA™. En su lugar, usar el régimen de reinicio mostrado en la Tabla 2.

Tabla 2. Régimen de reinicio después de pasar de 4 meses a 9 meses de INVEGA TRINZA™

Si la última dosis de INVEGA TRINZA™ fue:	Administrar INVEGA SUSTENNA®, dos dosis separadas una semana (en músculo deltoides)		Luego administrar INVEGA TRINZA™ (en músculo deltoides ^a o glúteo)
	Día 1	Día 8	1 mes después del Día 8
273 mg	78 mg	78 mg	273 mg
410 mg	117 mg	117 mg	410 mg
546 mg	156 mg	156 mg	546 mg
819 mg	156 mg	156 mg	819 mg
^a Ver instrucciones de uso para selección de aguja para inyección en deltoides en base al peso corporal.			

Dosis olvidadas más de 9 meses desde la última inyección

Si han transcurrido más de 9 meses desde la última inyección de INVEGA TRINZA™, reiniciar el tratamiento con la suspensión inyectable de liberación prolongada de paliperidona palmitato de 1 mes como se describe en la información de prescripción de ese producto. INVEGA TRINZA™ puede reanudarse luego después de que el paciente haya sido tratado adecuadamente con la suspensión inyectable de liberación prolongada de paliperidona palmitato de 1 mes durante por lo menos 4 meses.

2.4 Uso con risperidona o con paliperidona oral

Como la paliperidona es el principal metabolito activo de la risperidona, debe tenerse precaución cuando INVEGA TRINZA™ se coadministra con risperidona o paliperidona oral durante períodos prolongados. Los datos de seguridad relacionados con el uso concomitante de INVEGA TRINZA™ con otros antipsicóticos son limitados.

2.5 Ajuste de dosificación en insuficiencia renal

INVEGA TRINZA™ no se ha estudiado sistemáticamente en pacientes con insuficiencia renal [consultar Farmacología clínica (12.3)]. Para pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina ≥ 50 ml/min a < 80 ml/min [Fórmula Cockcroft-Gault], ajustar la dosificación y estabilizar al paciente usando la suspensión inyectable de liberación prolongada de paliperidona palmitato de 1 mes, luego pasar a INVEGA TRINZA™ [ver Tabla 1, Dosificación y administración (2.2)]. [Ver también Uso en poblaciones específicas (8.6) y Farmacología clínica (12.3)].

INVEGA TRINZA™ no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (depuración de creatinina < 50 ml/min) [ver Uso en poblaciones específicas (8.6) y Farmacología clínica (12.3)].

2.6 Cambio de INVEGA TRINZA™ a la suspensión inyectable de liberación prolongada de paliperidona palmitato de 1 mes

Para cambiar de INVEGA TRINZA™ a INVEGA SUSTENNA® (suspensión inyectable de liberación prolongada de paliperidona palmitato de 1 mes), la suspensión inyectable de liberación prolongada de paliperidona palmitato de 1 mes debe iniciarse 3 meses después de la última dosis de INVEGA TRINZA™, usando el equivalente de dosis 3,5 veces menor como se muestra en la Tabla 3. La suspensión inyectable de liberación prolongada de paliperidona palmitato de 1 mes debe continuar, dosificada a intervalos mensuales.

Tabla 3. Conversión de INVEGA TRINZA™ a INVEGA SUSTENNA®

Si la última dosis de INVEGA TRINZA™ es:	Iniciar ^a INVEGA SUSTENNA® 3 Meses Después a la Dosis Siguierte:
273 mg	78 mg
410 mg	117 mg
546 mg	156 mg
819 mg	234 mg
^a El inicio de la dosificación como se describe en la información de prescripción para INVEGA SUSTENNA® no se requiere	

2.7 Cambio de INVEGA TRINZA™ a comprimidos de liberación prolongada de paliperidona oral

Para cambiar de INVEGA TRINZA™ a comprimidos de liberación prolongada de paliperidona oral, la dosificación diaria de los comprimidos de liberación prolongada de paliperidona debe comenzarse 3 meses después de la última dosis de INVEGA TRINZA™ y pasar durante los próximos meses después de la última dosis de INVEGA TRINZA™ como se describe en la Tabla 4. La Tabla 4 proporciona regímenes de conversión de dosis para permitir que los pacientes previamente estabilizados con diferentes dosis de INVEGA TRINZA™ alcancen una exposición de paliperidona similar con comprimidos de liberación prolongada de paliperidona una vez al día.

Tabla 4. Dosis de INVEGA TRINZA™ y regímenes de conversión de liberación prolongada de Paliperidona una vez al día necesarios para alcanzar exposiciones a Paliperidona similares

	Semanas desde la última dosis de INVEGA TRINZA™		
	3 meses a 18 semanas	Más de 18 semanas a 24 semanas	Más de 24 semanas
Última dosis de INVEGA TRINZA™	Dosis de comprimidos de liberación prolongada de paliperidona oral		
273 mg	3 mg	3 mg	3 mg
410 mg	3 mg	3 mg	6 mg
546 mg	3 mg	6 mg	9 mg
819 mg	6 mg	9 mg	12 mg

2.8 Instrucciones de uso

Administrar cada 3 meses.

Agitar la jeringuilla vigorosamente durante por lo menos 15 segundos (consultar la Figura 27)

Solo para inyección intramuscular. No administrar por ninguna otra vía.

INVEGA TRINZA™ debe administrarse por un profesional de la salud como una inyección única. **NO** dosis divida en múltiples inyecciones.

INVEGA TRINZA™ está destinado para uso intramuscular solamente. Inyectar lentamente, profundamente en el músculo con cuidado para evitar la inyección en un vaso sanguíneo.

Leer las instrucciones completas antes del uso.

Dosificación

Esta medicación debe administrarse **una vez cada 3 meses**.

Preparación

Despegar la etiqueta de la pestaña de la jeringuilla y colocarla en el registro del paciente.

INVEGA TRINZA™ requiere más tiempo y agitación más vigorosa que INVEGA SUSTENNA® (suspensión inyectable de liberación prolongada de paliperidona palmitato de 1 mes). Agitar la jeringuilla vigorosamente, con la punta de la jeringuilla apuntando hacia arriba, **durante por lo menos 15 segundos en el plazo de 5 minutos antes de la administración** (consultar el Paso 2).

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo (200) para capacitar o ayudar a los usuarios en un mezclado apropiado de componentes farmacéuticos, el dispositivo comprendiendo:

una carcasa (202);
un microcontrolador (154) dispuesto dentro o sobre la carcasa; y
un dispositivo de detección de movimiento/orientación (150) dispuesto dentro o sobre la carcasa y conectado eléctricamente al microcontrolador de tal manera que el microcontrolador esté configurado para detectar un movimiento y/u orientación de la carcasa, y en donde el microcontrolador está configurado para detectar en un evento de agitación si la orientación de la carcasa que se está agitando durante uno de un evento de administración farmacéutica o de capacitación es suficiente con respecto al uno o más umbrales predeterminados;
un dispositivo de notificación de usuario (155) configurado para estar en comunicación con el microcontrolador y para generar notificaciones de usuario bajo instrucciones del microcontrolador, caracterizado porque el uno o más umbrales predeterminados incluyen orientación de la carcasa y porque el microcontrolador está configurado para notificar a un usuario a través del dispositivo de notificación de usuario si la orientación de la carcasa que se está agitando durante uno de un evento de administración farmacéutica o de capacitación es suficiente con respecto al umbral predeterminado de la orientación de la carcasa.

2. El dispositivo (200) de la reivindicación 1, en el que la carcasa se extiende a lo largo de un eje longitudinal (L-L), y opcionalmente en donde la carcasa comprende un eje longitudinal principal, y además opcionalmente en donde la carcasa está adaptada para recibir un dispositivo de administración de fármacos que tiene un eje longitudinal principal, y además para alinear su eje longitudinal principal a lo largo del eje longitudinal principal del dispositivo de administración de fármacos.

3. El dispositivo (200) de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el microcontrolador (154) está configurado para detectar un movimiento y/u orientación de la carcasa con respecto al movimiento a lo largo o alrededor del eje longitudinal.

4. El dispositivo (200) de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el microcontrolador (154) está configurado para notificar a un usuario a través del dispositivo de notificación de usuario (155) si el movimiento u orientación de la carcasa que se está agitando durante uno de un evento de administración farmacéutica o capacitación es suficiente con respecto a uno o más umbrales predeterminados que incluyen uno o más de: magnitud de la fuerza aplicada durante la agitación; y duración de tal agitación.

5. El dispositivo (200) de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el microcontrolador (154) está configurado para detectar en un evento de agitación si el movimiento de la carcasa que se está agitando durante uno de un evento de administración farmacéutica o de capacitación es suficiente con respecto a uno o más umbrales predeterminados que incluyen uno o ambos de: magnitud de la fuerza aplicada durante la agitación y duración de tal agitación.

6. El dispositivo (200) de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un dispositivo de inicio (153) en comunicación con el microcontrolador (154), en donde el dispositivo de inicio está configurado para iniciar la detección para el evento de agitación por el microcontrolador (154), opcionalmente en donde el dispositivo de inicio es uno de: un interruptor de inicio en comunicación con el microcontrolador; y un botón de inicio en una interfaz de usuario mostrada por una pantalla de visualización táctil del dispositivo.

7. El dispositivo (200) de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6, en el que el dispositivo de detección de movimiento/orientación (150) está configurado para comenzar la detección para el evento de agitación tras la detección del movimiento de la carcasa en exceso de un nivel predeterminado durante uno de un evento de administración farmacéutica o de capacitación.

8. El dispositivo (200) de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que el microcontrolador (154) está configurado para detectar a través del dispositivo de detección de movimiento/orientación (150) uno o más de los eventos siguientes durante el evento de agitación: cuando la agitación de la carcasa ha finalizado prematuramente; si el nivel de vigor de agitación se ha reducido a un nivel por debajo de uno o más umbrales preestablecidos; si el nivel medio de vigor de agitación durante un tiempo predeterminado del evento de agitación se reduce a un nivel por debajo de uno o más umbrales preestablecidos; si el componente de agitación en una dirección predeterminada es insuficiente con respecto a un nivel predeterminado.

9. El dispositivo (200) de la reivindicación 8 cuando depende de la reivindicación 4, en el que el microcontrolador (154) está configurado para notificar a un usuario de la agitación insatisfactoria cuando se detecta uno o más de los eventos.

- 5 **10.** El dispositivo (200) de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9 cuando depende de la reivindicación 4, en el que el microcontrolador (154) está configurado para notificar a un usuario sobre una agitación satisfactoria después o en un momento dado de pasar el evento de agitación, de tal manera que la agitación satisfactoria se indica mediante uno o más de los eventos que no se detectan y opcionalmente en el que el tiempo dado es la finalización del evento de agitación.
- 10 **11.** El dispositivo (200) de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en el que el microcontrolador (154) está configurado para entrar en un modo de pausa para pausar la detección por el microcontrolador y, posteriormente, permitir al usuario reiniciar la agitación y continuar la detección durante el evento de agitación.
- 15 **12.** El dispositivo (200) de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10 cuando depende de la reivindicación 4, en el que el microcontrolador (154) está configurado para iniciar un temporizador y determinar cuándo ha transcurrido un tiempo máximo permitido después de que ha transcurrido la agitación de la carcasa para advertir al usuario a través del dispositivo de notificación de usuario para agitar el dispositivo de nuevo durante un evento de administración de fármacos o de capacitación.
- 20 **13.** El dispositivo (200) de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el dispositivo de detección de movimiento/orientación (150) comprende un acelerómetro de 3 ejes que está configurado para detectar un componente de aceleración de agitación en cada una de las tres direcciones tangenciales y proporcionar datos indicativos de los componentes al microcontrolador
- 25 **14.** El dispositivo (200) de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la carcasa comprende componentes con forma de jeringuilla localizados o formados por la carcasa.
- 30 **15.** El dispositivo (200) de la reivindicación 13, en el que los componentes con forma de jeringuilla comprenden un elemento cilíndrico similar a una jeringuilla (103) con brida de dedo (101) en un extremo y una punta de cilindro (104) separados a lo largo del eje longitudinal.
- 35 **16.** El dispositivo (200) de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la carcasa comprende un cuerpo dimensionado y/o conformado para aceptar un cilindro de jeringuilla (107) o un vial, y opcionalmente en el que la carcasa comprende un compartimento para recibir una jeringuilla completa o un vial completo, y además opcionalmente, en el que la carcasa comprende una cubierta o tapa móvil (113) que puede moverse desde una posición cerrada total o parcialmente sobre el compartimento hasta una posición abierta en la que la jeringuilla o vial puede insertarse en el compartimento.
- 40 **17.** El dispositivo (200) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que la carcasa comprende un cuerpo alargado de aproximadamente la misma longitud que un cilindro de jeringuilla, de tal manera que puede insertarse una jeringuilla en un orificio de recepción de jeringuilla en el cuerpo y retener por la fuerza de compresión aplicada por los miembros con forma de dedo entre una brida de dedo de la jeringuilla y una base del cuerpo.
- 45 **18.** El dispositivo (200) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que la carcasa comprende un cuerpo con una ranura de aceptación de la jeringuilla (109) dimensionada para aceptar un cilindro de jeringuilla.
- 50 **19.** El dispositivo (200) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que la carcasa comprende un cuerpo con forma de disco (127) con un orificio de aceptación de la jeringuilla (128) de tal manera que, en uso, se inserta una jeringuilla en el orificio de aceptación de la jeringuilla y se mantiene en su sitio con el pulgar del usuario en un agarre de pulgar inferior (130).
- 55 **20.** El dispositivo (200) de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una fuente de alimentación (151) dispuesta en la carcasa y conectada eléctricamente al microcontrolador, opcionalmente en donde en uso el microcontrolador es alimentado eléctricamente por la fuente de alimentación.
- 21.** El dispositivo (200) de cualquier reivindicación anterior, en el que el dispositivo de detección de movimiento/orientación es un acelerómetro.
- 60 **22.** Un método para dirigir a un usuario sobre el mezclado de componentes farmacéuticos con un dispositivo (200), que incluye:
una carcasa (200);
un microcontrolador (154) dispuesto dentro o sobre la carcasa; y
un dispositivo de detección de movimiento/orientación (150) dispuesto dentro o sobre la carcasa y conectado eléctricamente al microcontrolador para detectar el movimiento y/u orientación de la carcasa,
el método comprendiendo:
- 65

determinar desde el dispositivo de detección de movimiento/orientación (150) si la magnitud del movimiento y la orientación de la carcasa son suficientes con respecto a uno o más de los umbrales predeterminados; el método caracterizado porque el uno o más umbrales predeterminados incluyen la orientación de la carcasa y caracterizado además por el paso de

5 notificar al usuario a través del dispositivo de notificación de usuario si la orientación de la carcasa que se está agitando durante uno de un evento de administración farmacéutica o de capacitación es suficiente con respecto a un umbral predeterminado de la orientación de la carcasa.

23. El método de la reivindicación 22, en el que la carcasa se extiende a lo largo de un eje longitudinal (L-L).

24. El método de la reivindicación 23, que comprende además el paso de determinar desde el dispositivo de detección de movimiento/orientación (150) si la magnitud del movimiento y/u orientación de la carcasa con respecto al movimiento a lo largo o alrededor del eje longitudinal del dispositivo son suficientes con respecto a uno o más de los umbrales predeterminados que incluyen la magnitud de la fuerza aplicada a lo largo o alrededor del eje longitudinal de la carcasa, la orientación de la carcasa y la duración de dicha agitación.

25. El dispositivo o el método de cualquier reivindicación anterior, en donde los componentes farmacéuticos comprenden por lo menos dos fases, en donde por lo menos una de las dos fases es una fase sólida y por lo menos una de las dos fases es una fase líquida, o en donde dos de las por los menos dos fases son fases líquidas.

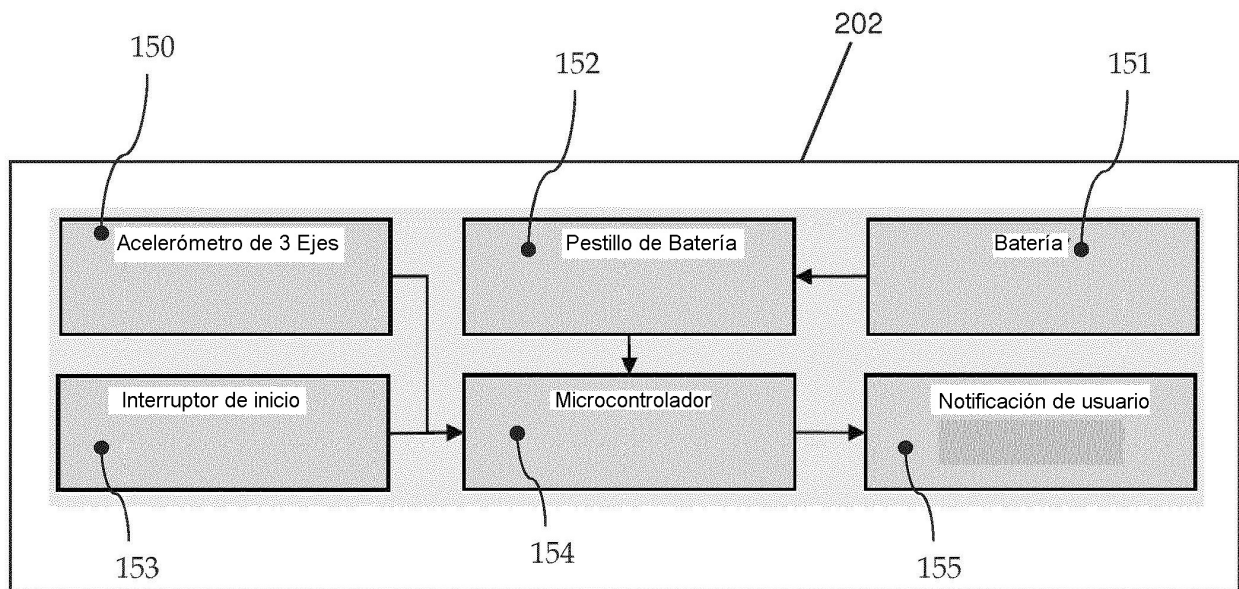
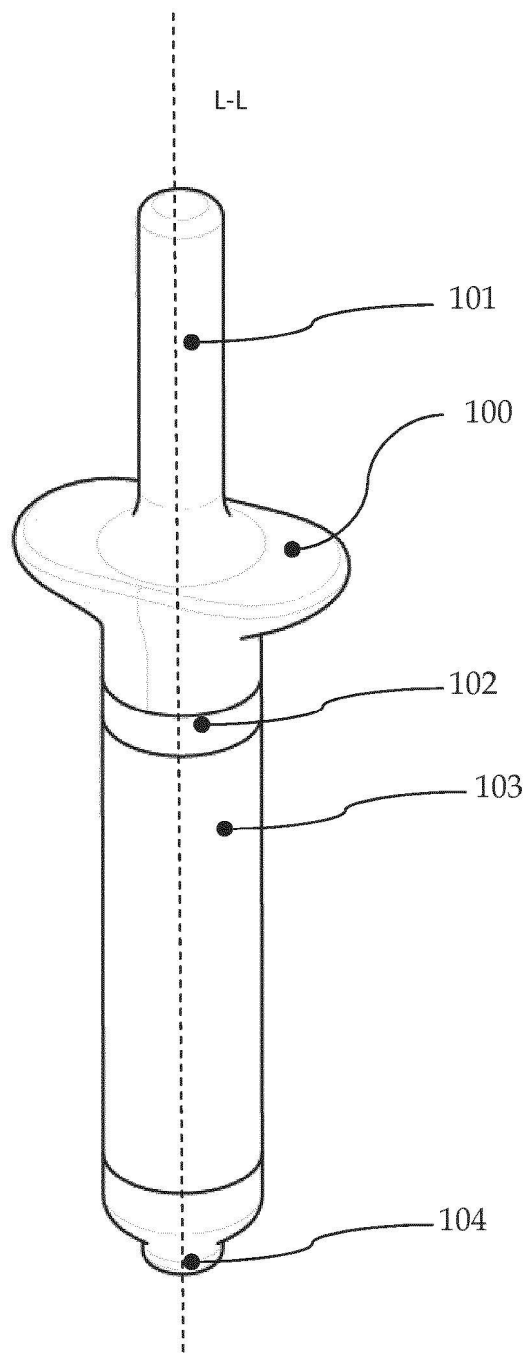


Figura 1A

200



**Figura
1B**

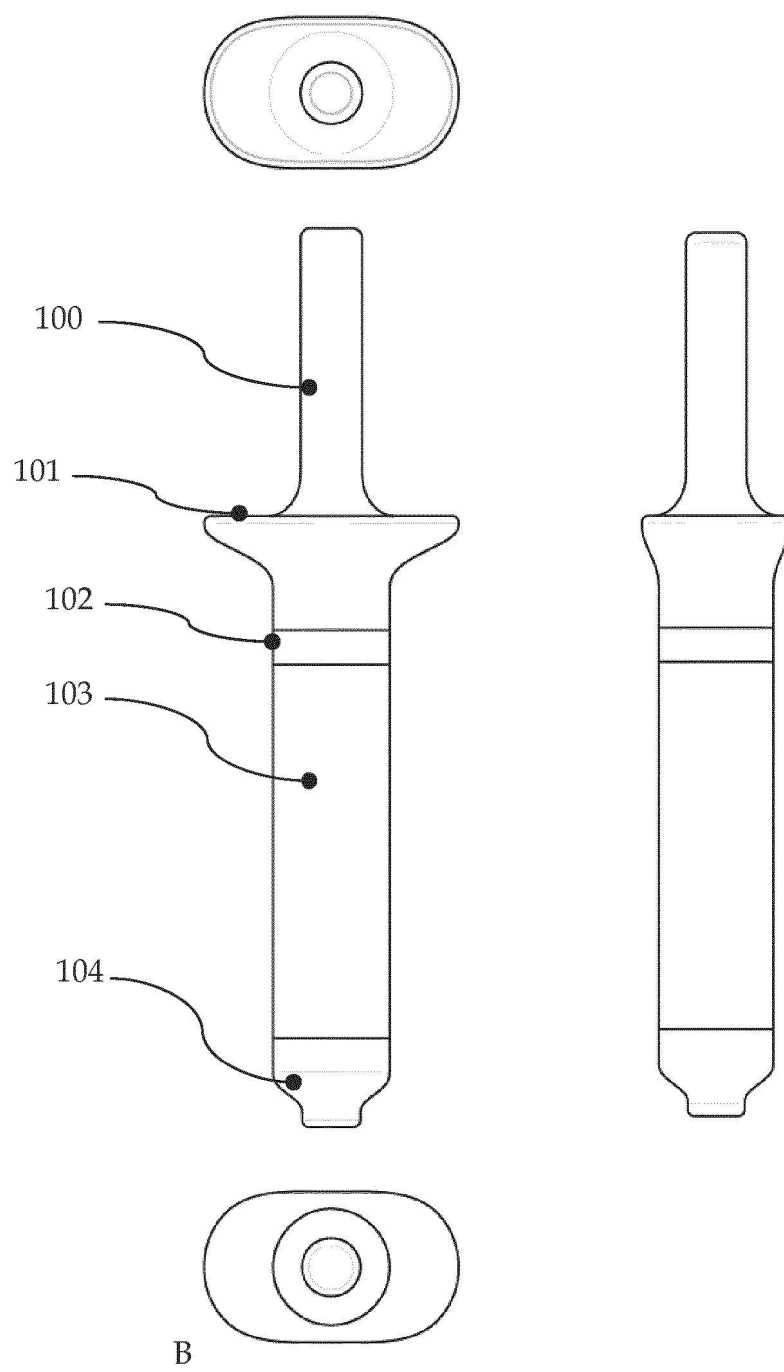


Figura 2

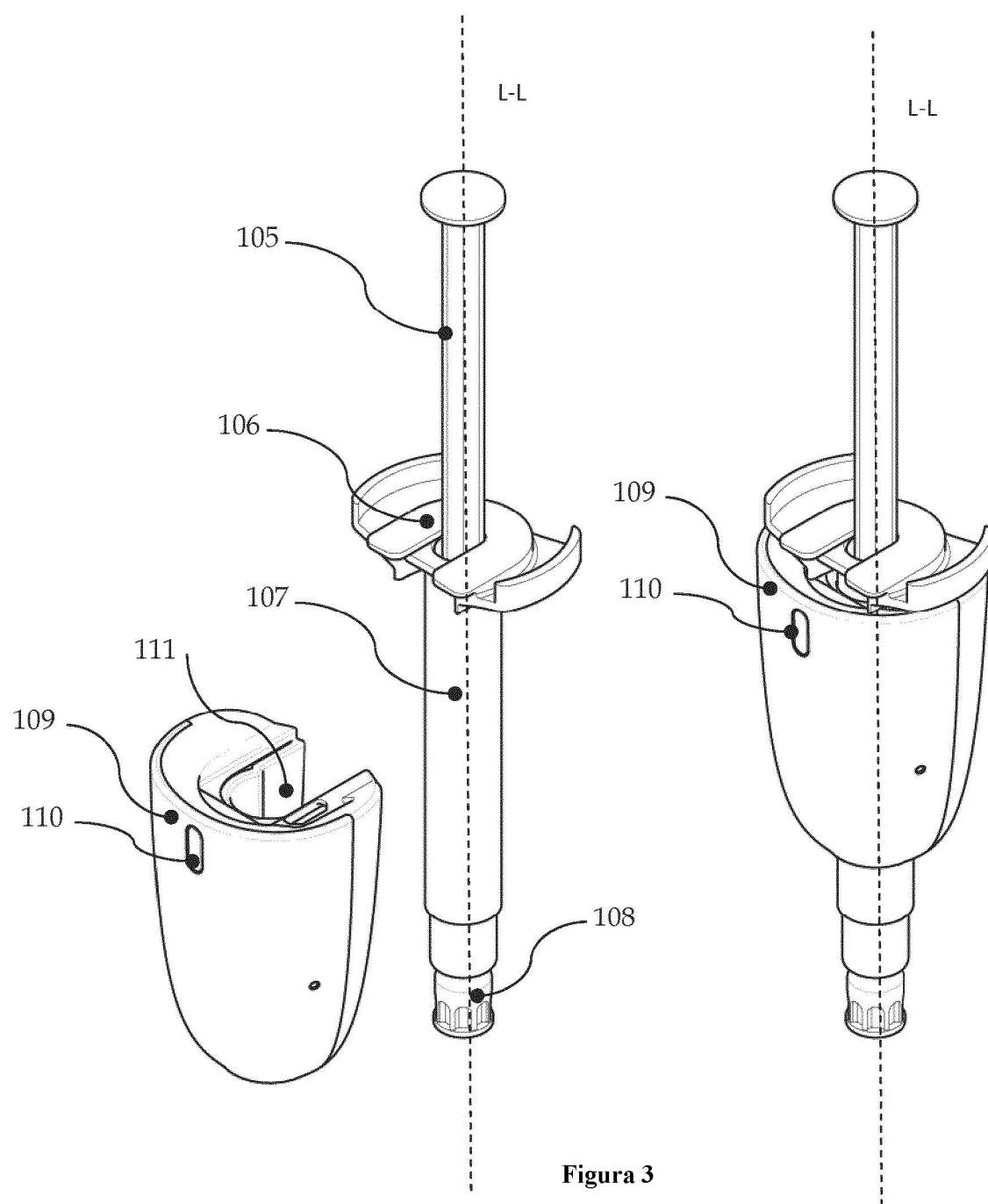


Figura 3

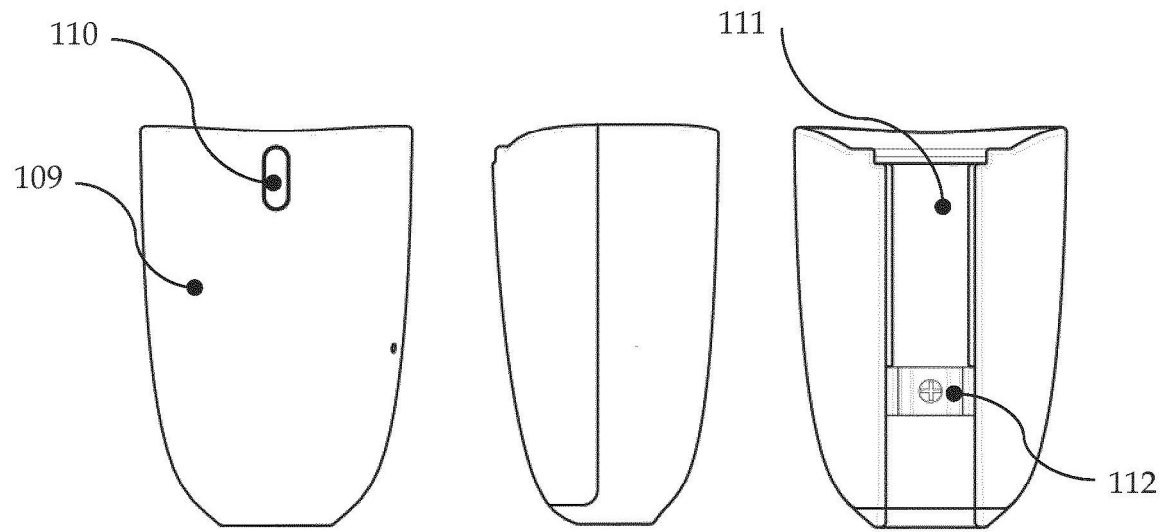


Figura 4

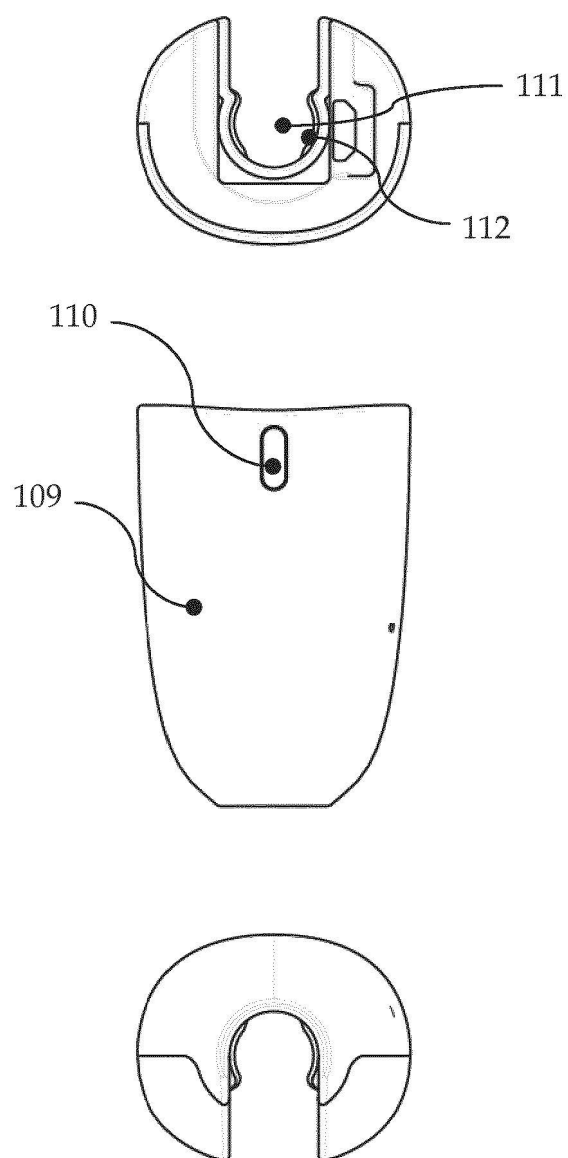


Figura 5

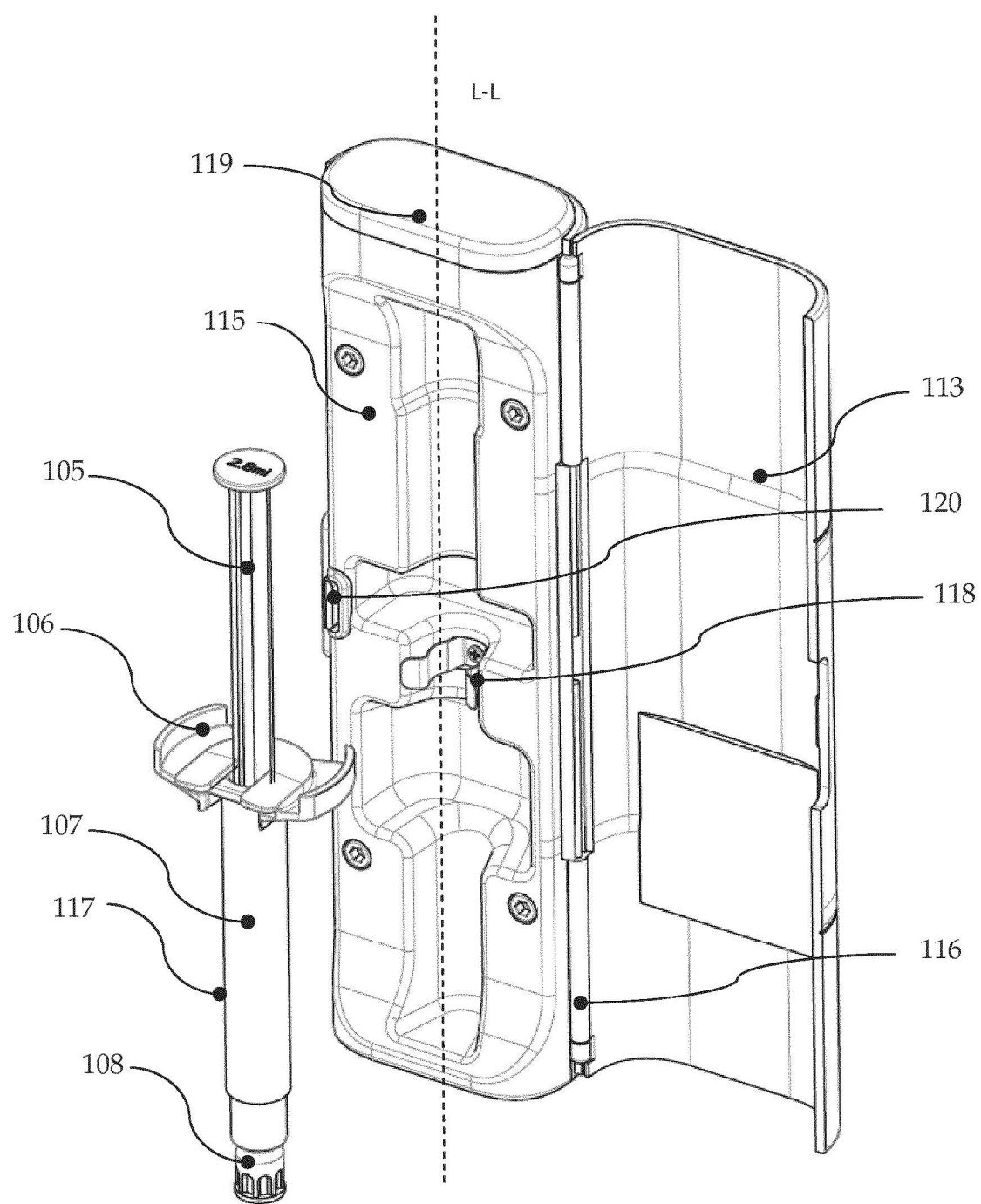


Figura 6

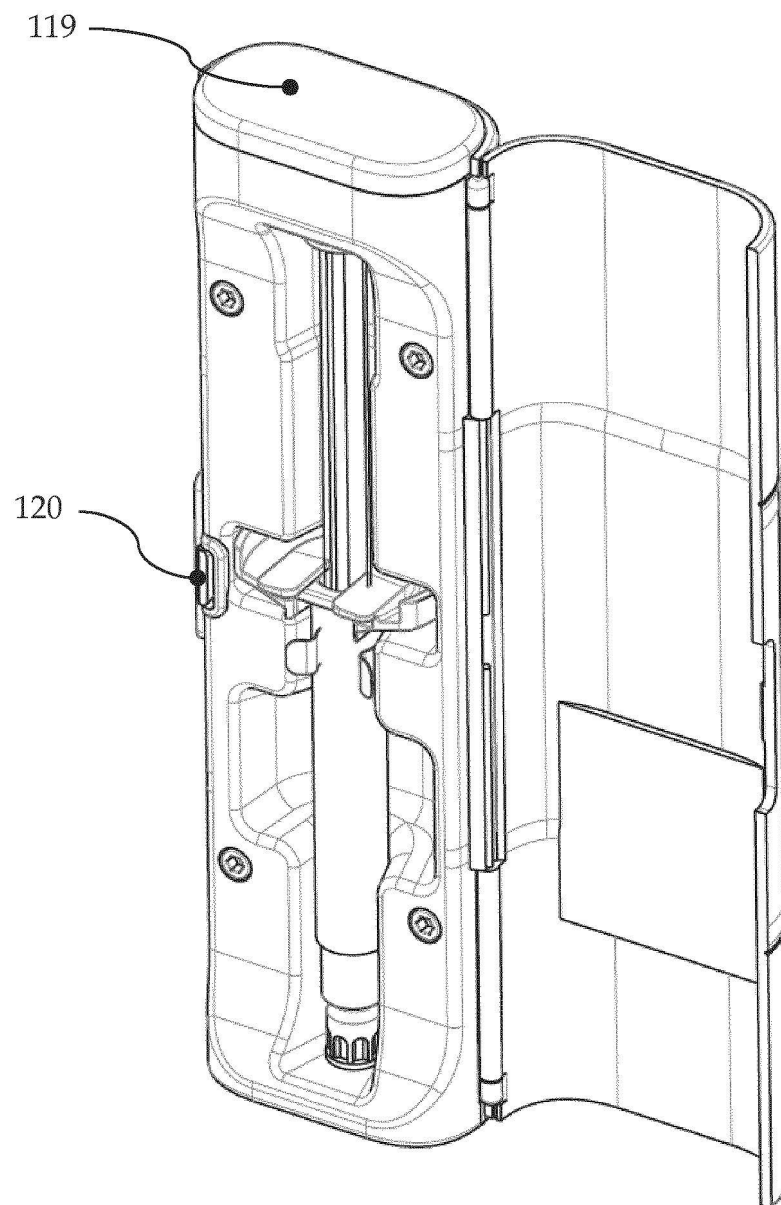


Figura 7

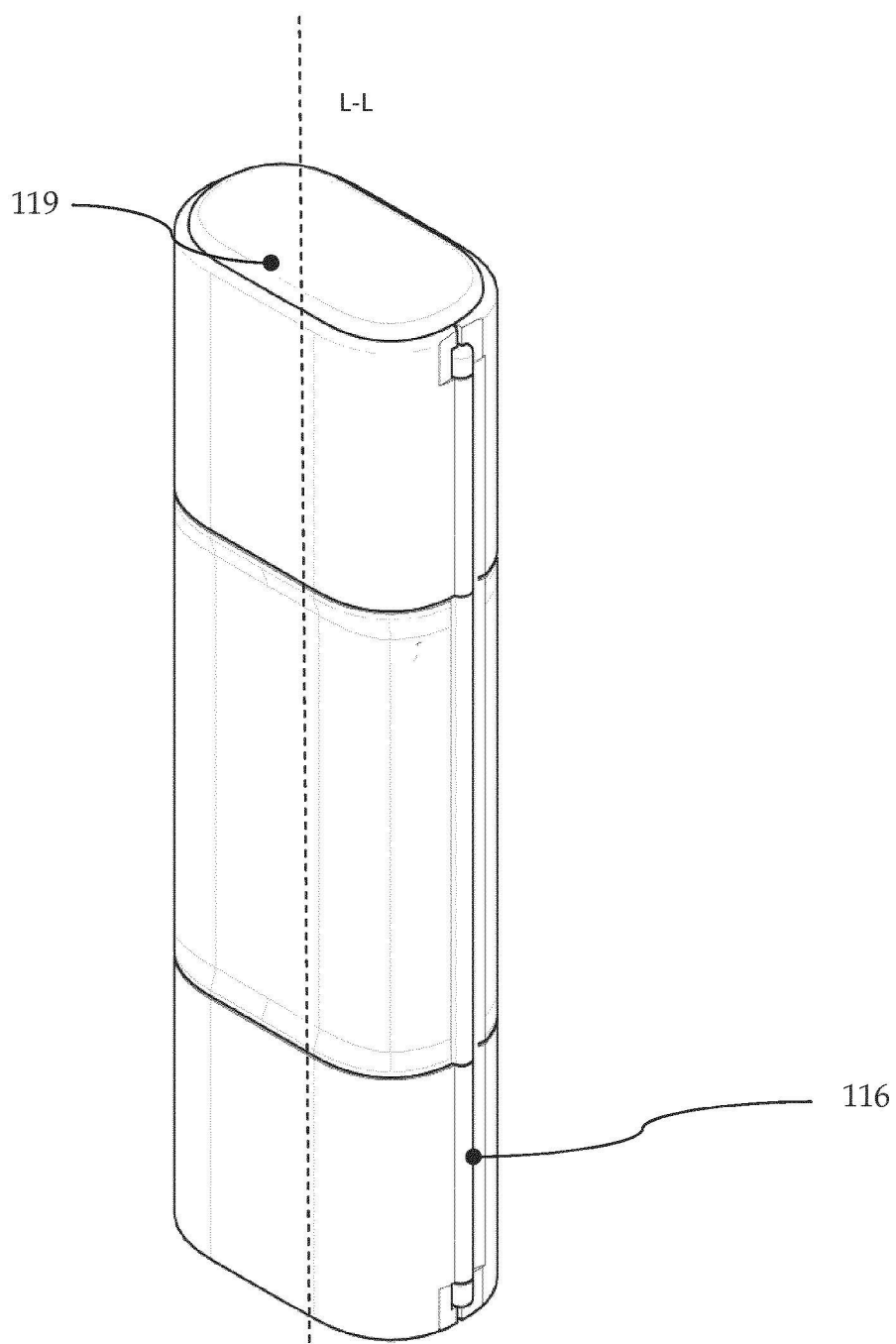


Figura 8

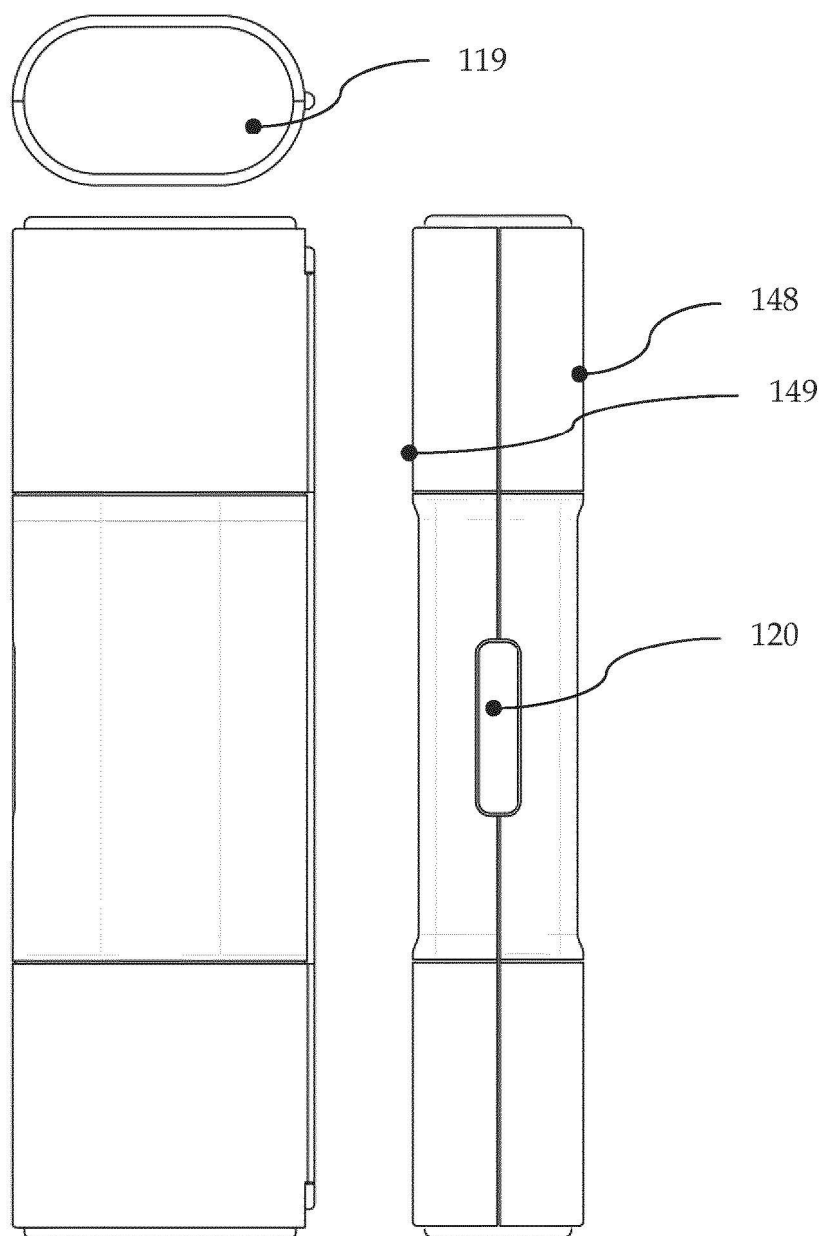
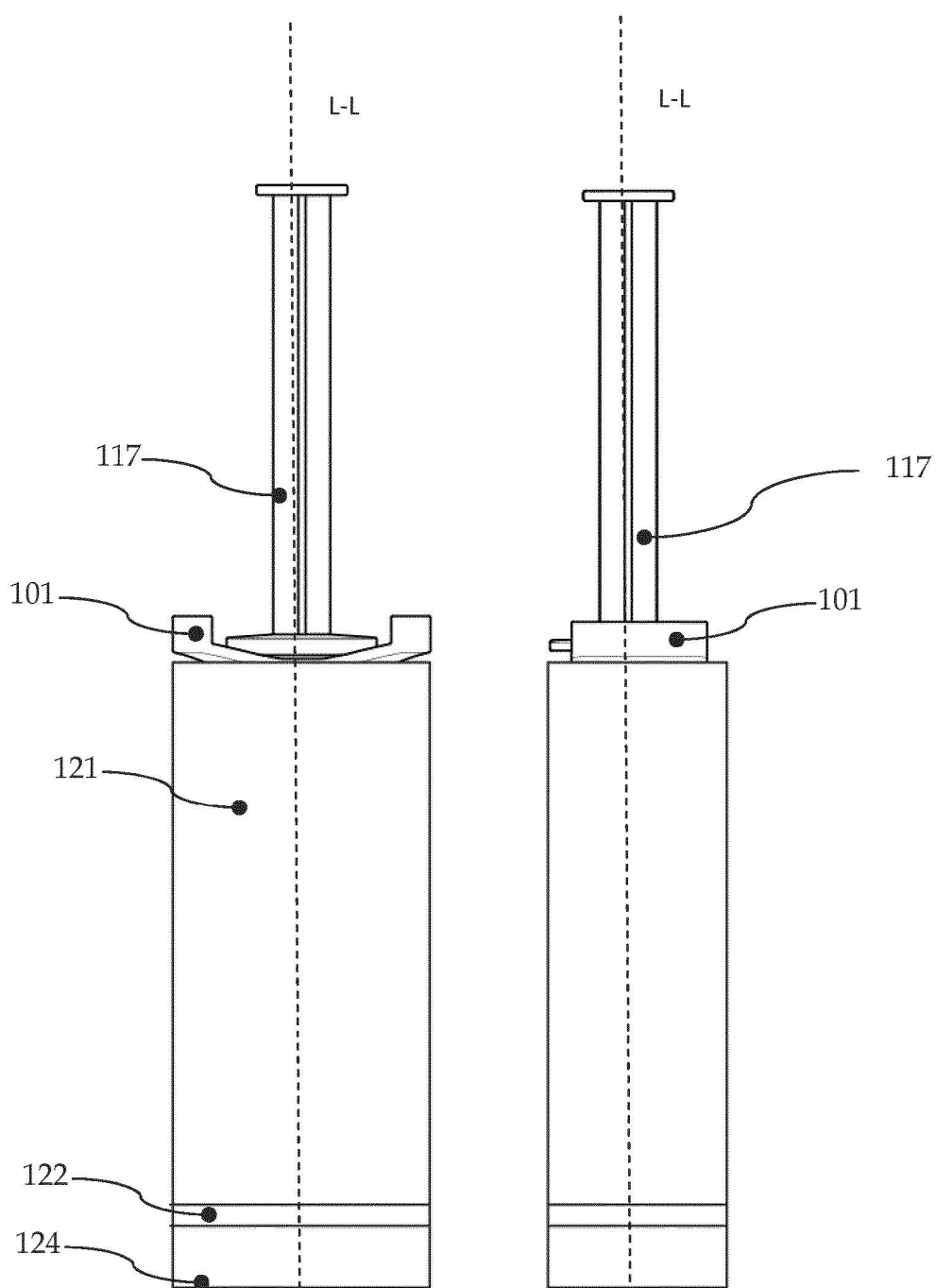


Figura 9

**Figura 10**

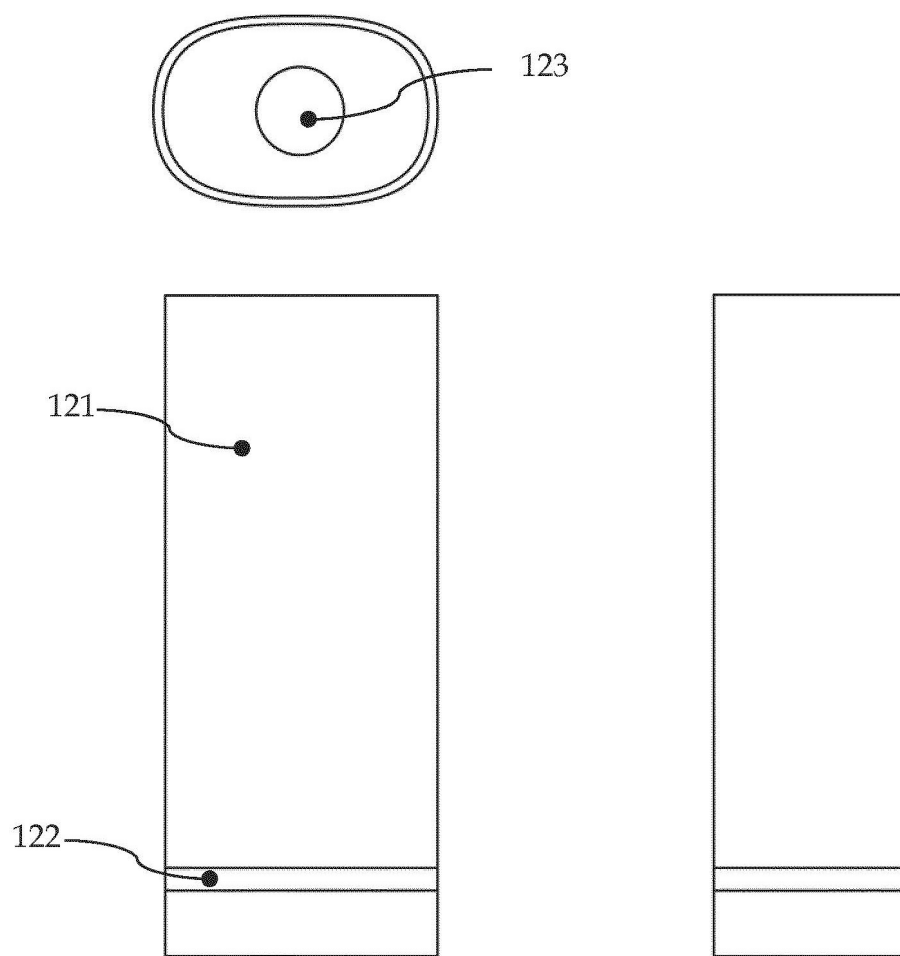


Figura 11

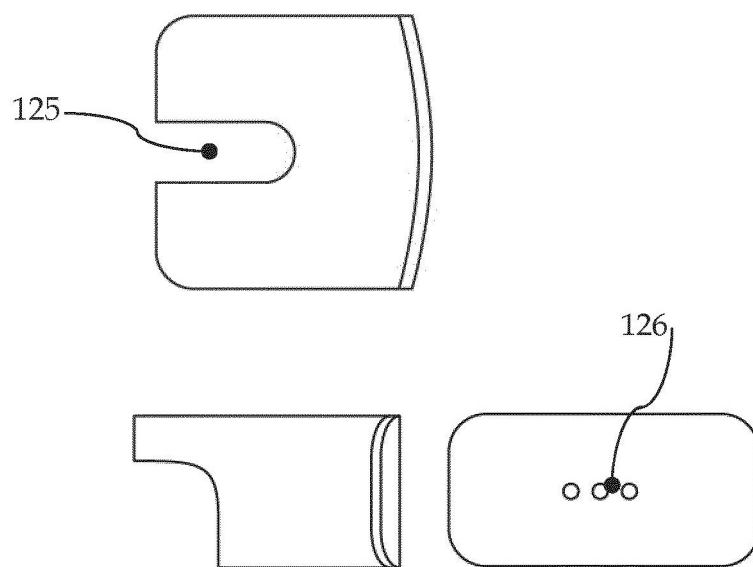


Figura 12

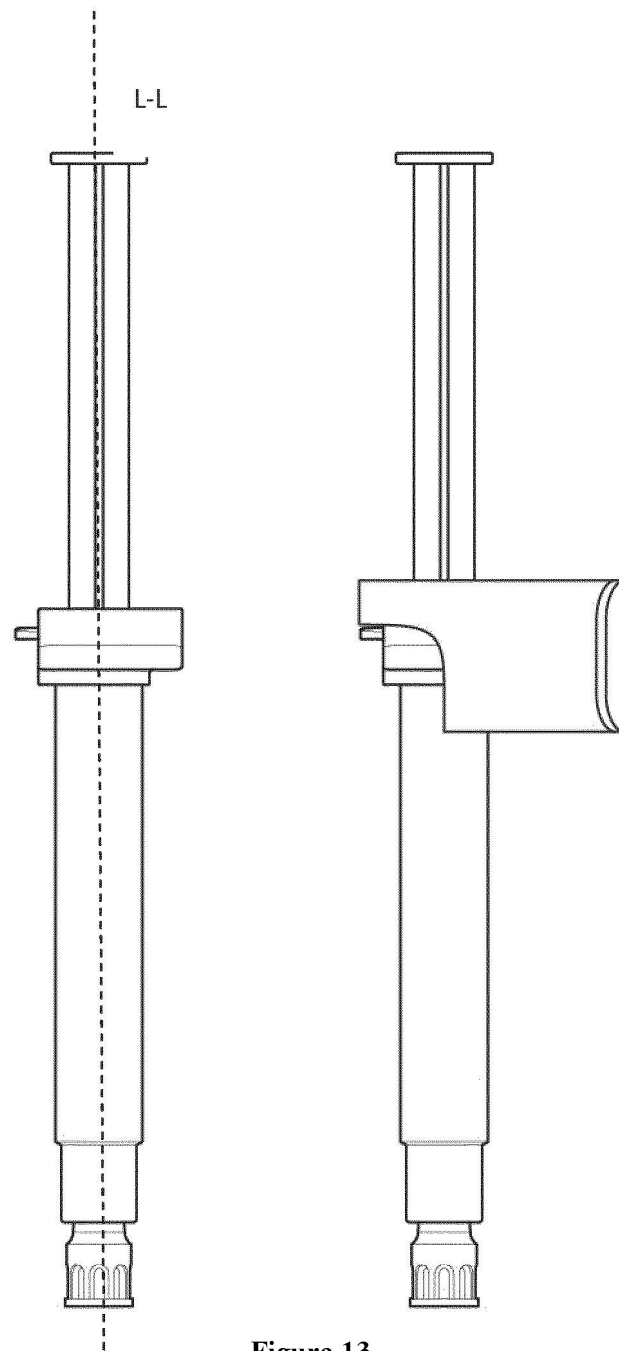


Figura 13

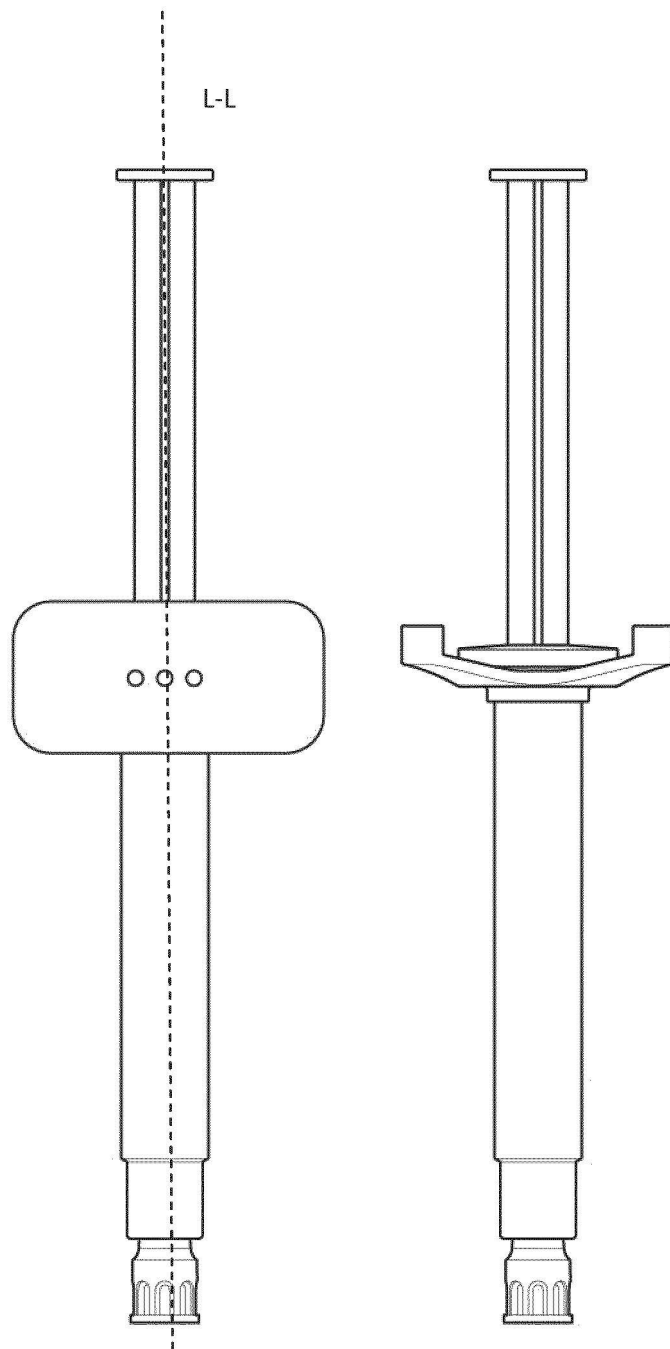


Figura 14

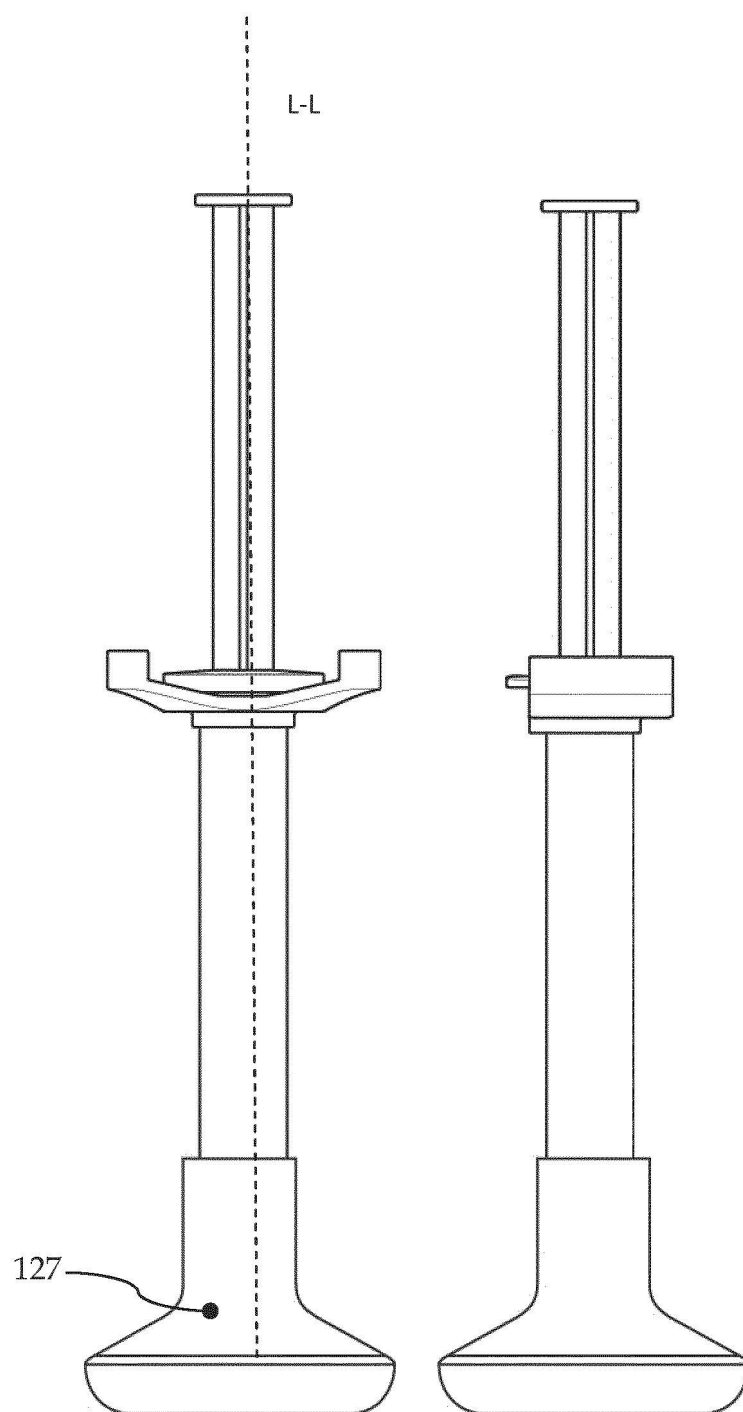
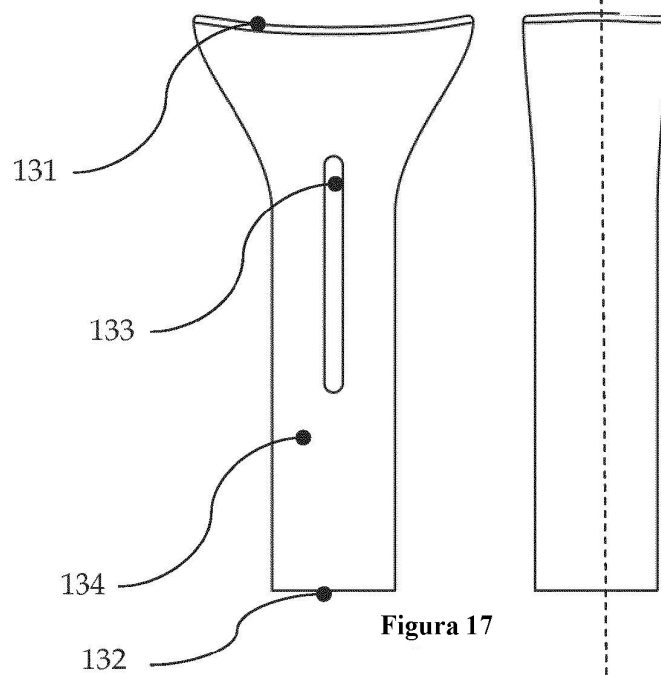
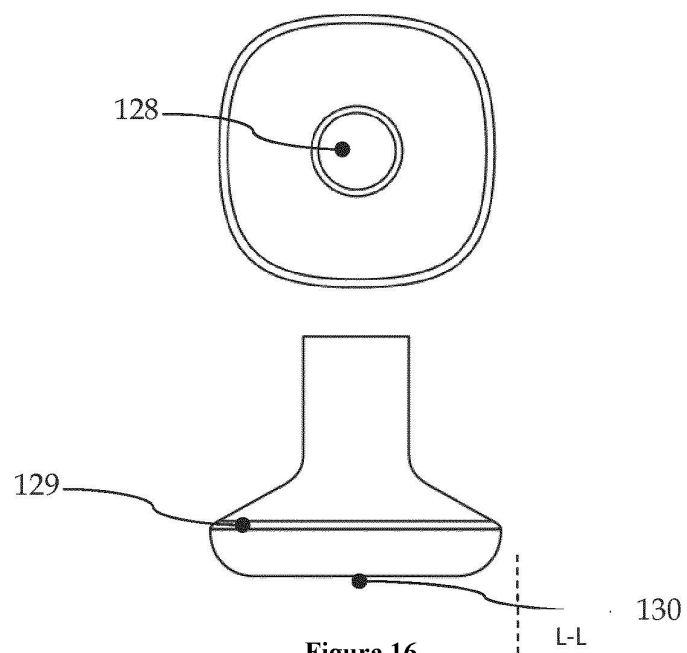


Figura 15



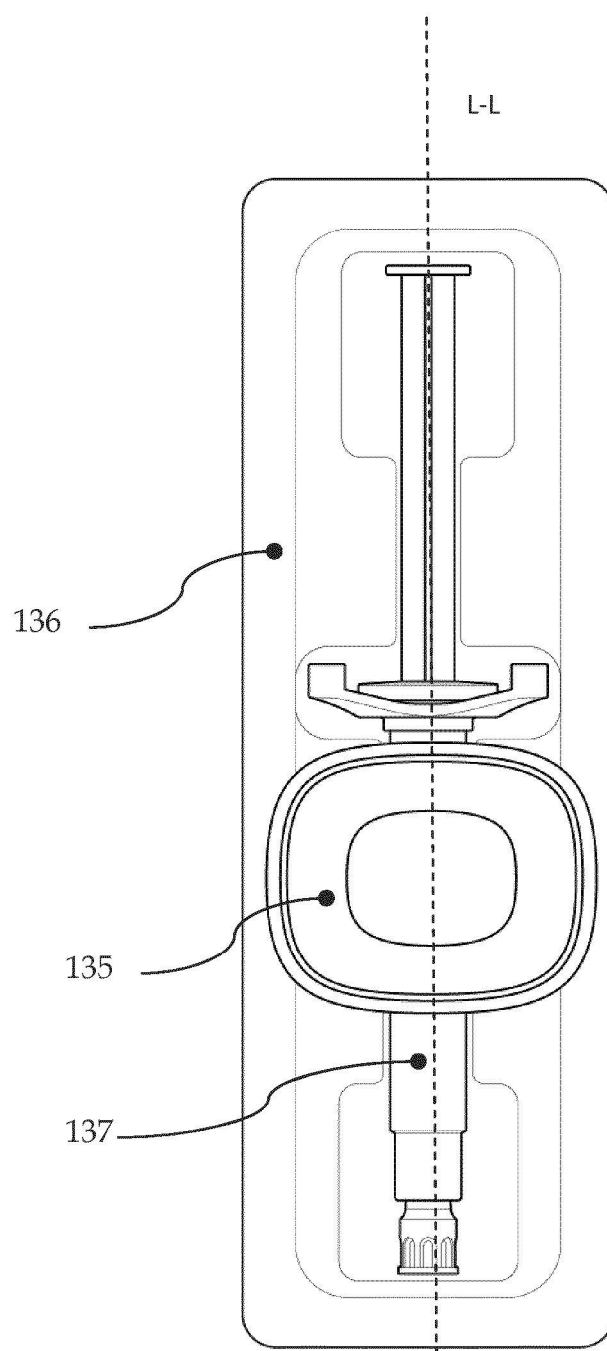


Figura 18

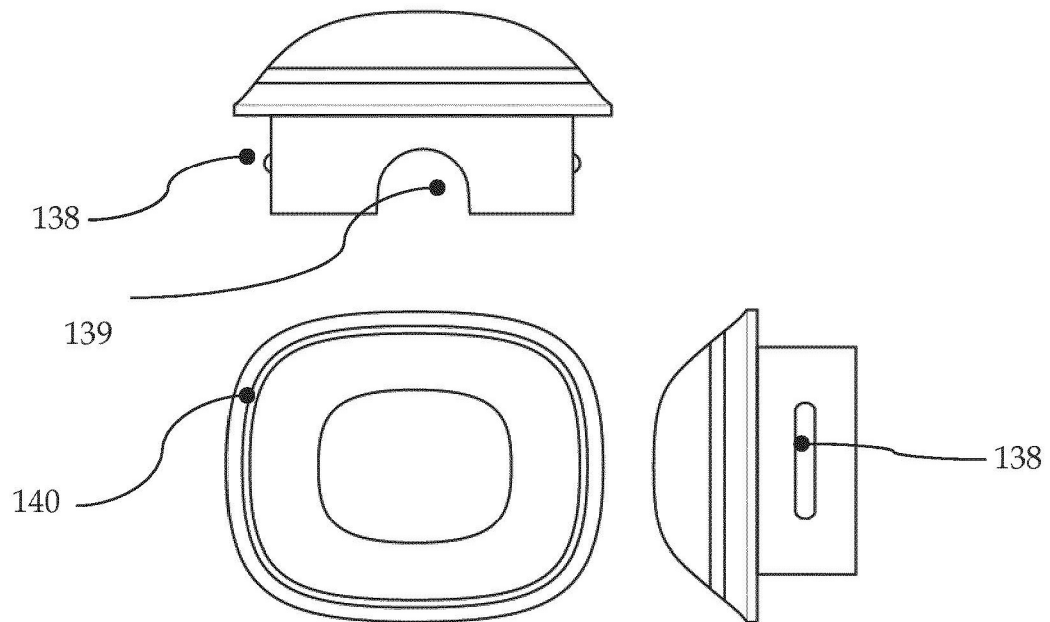


Figura 19

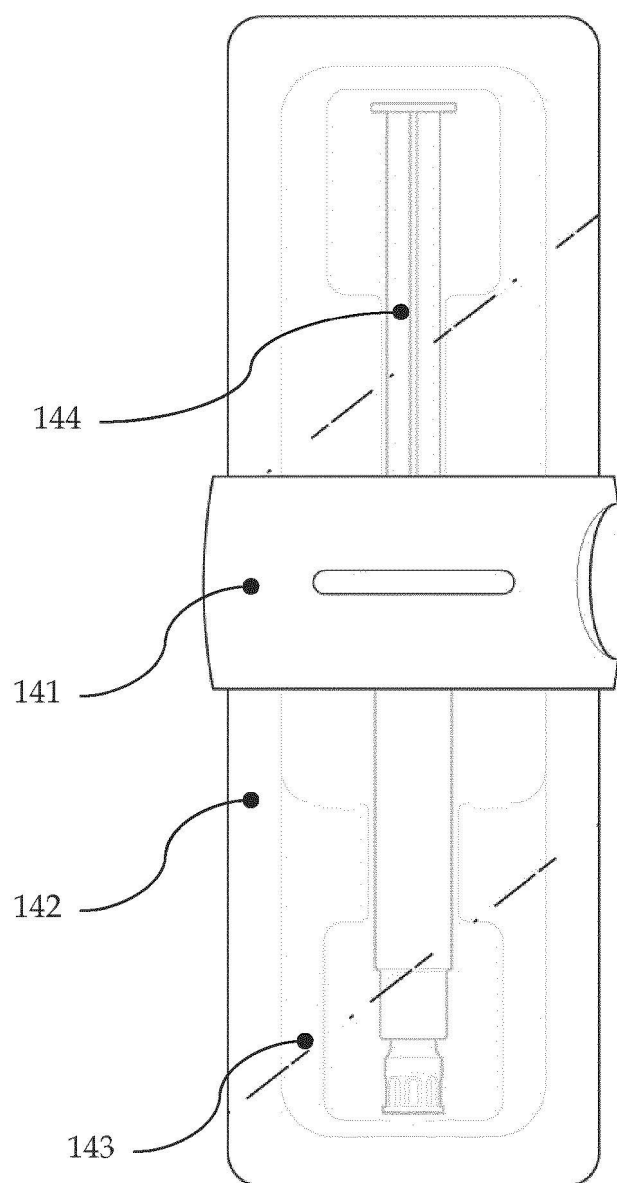


Figura 20

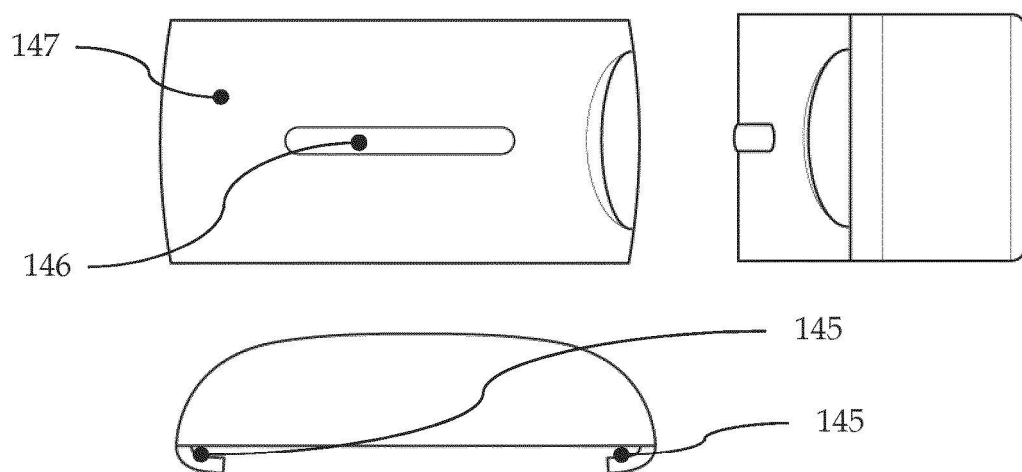


Figura 21

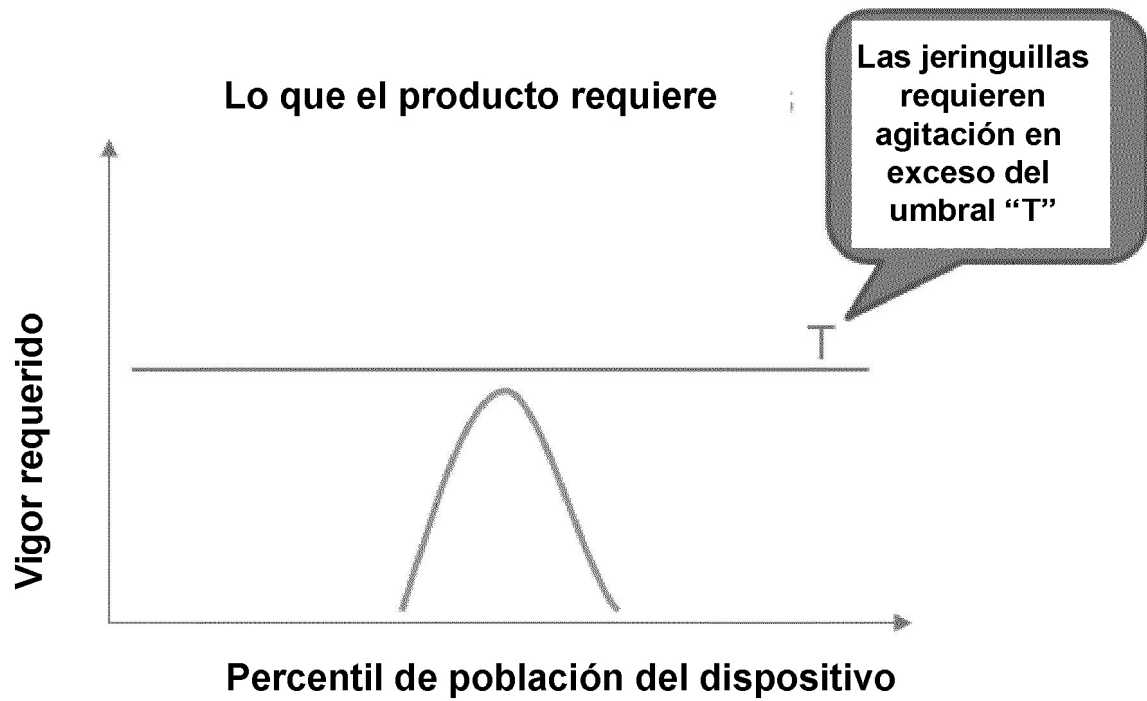


Figura 22

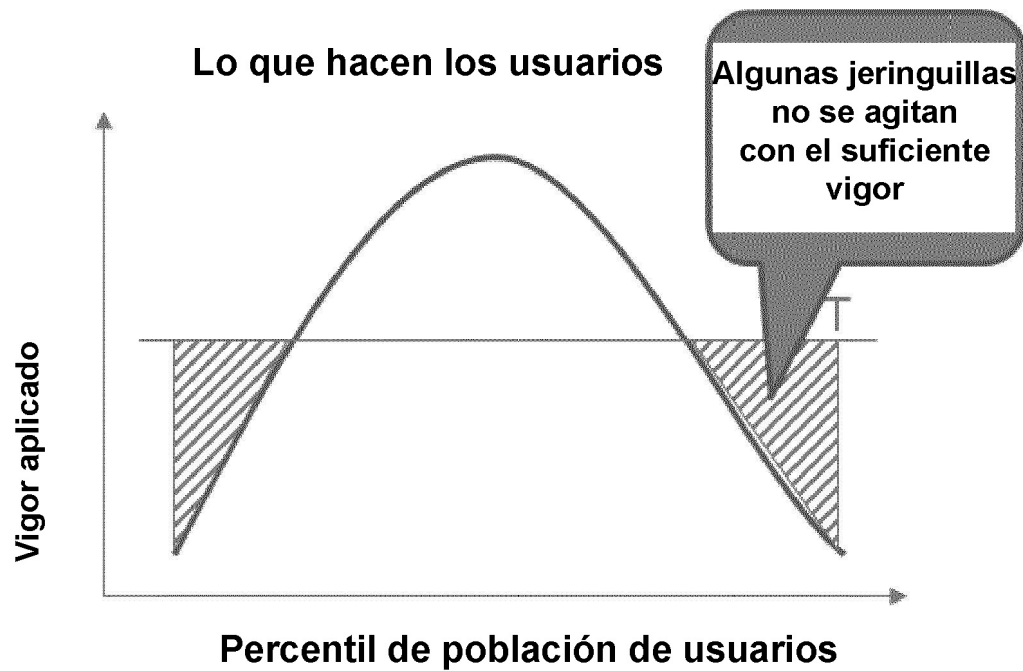


Figura 23

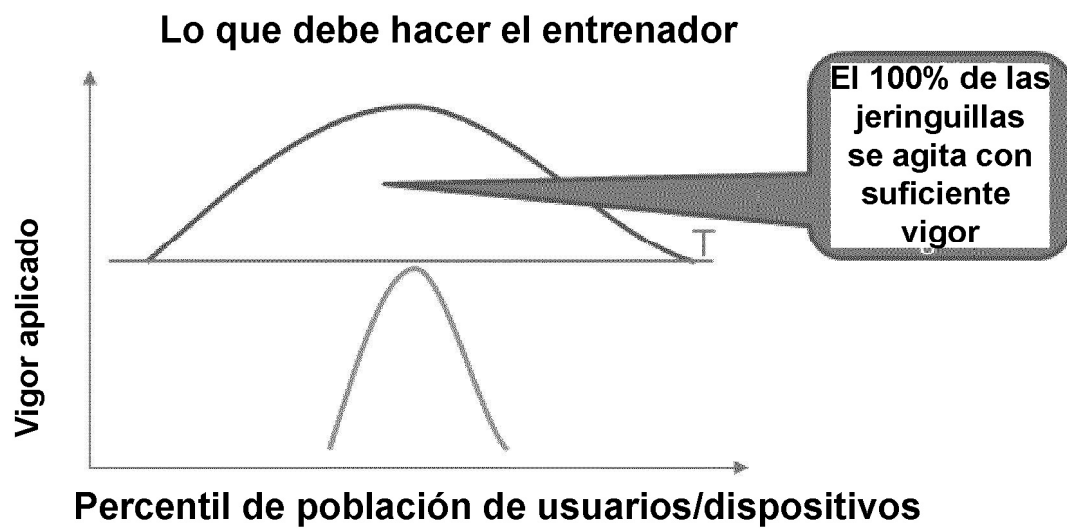


Figura 24

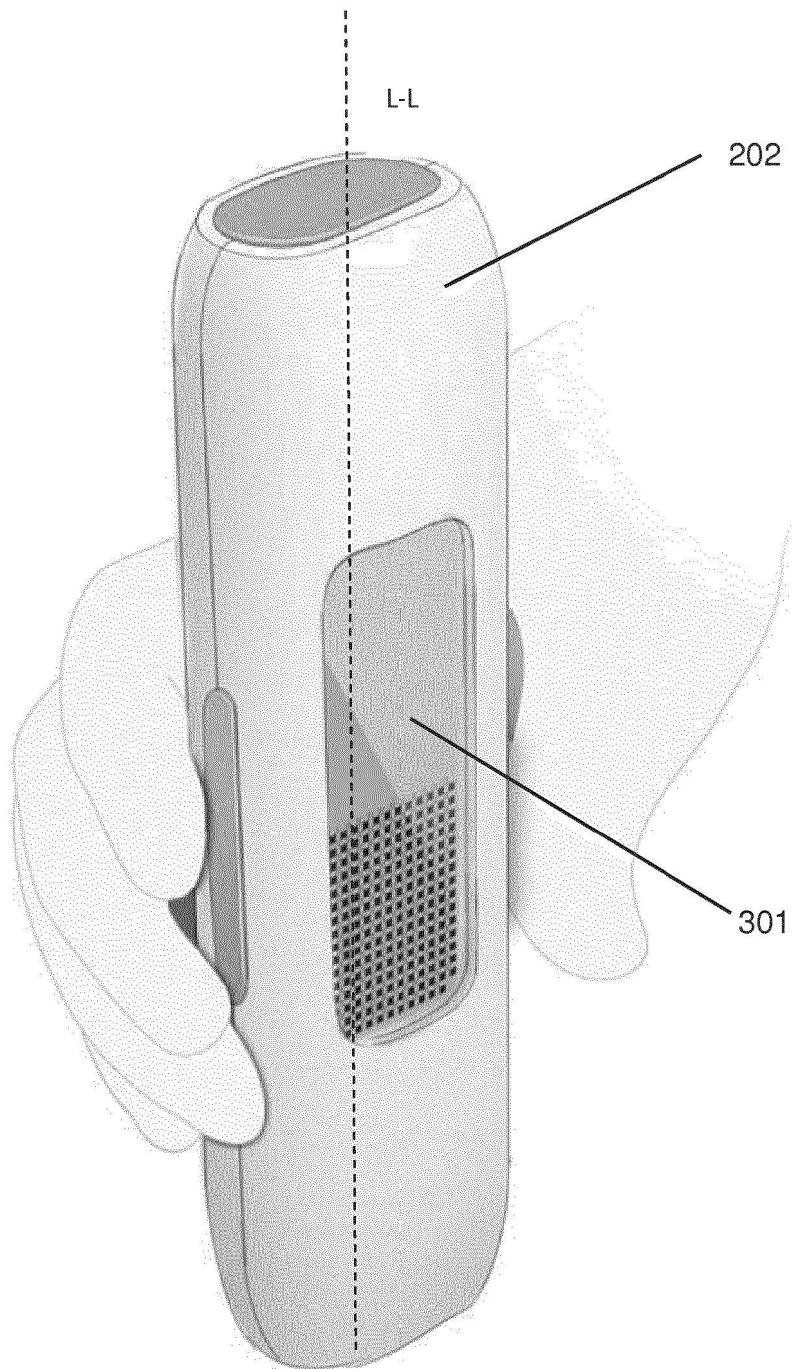


Figura 25

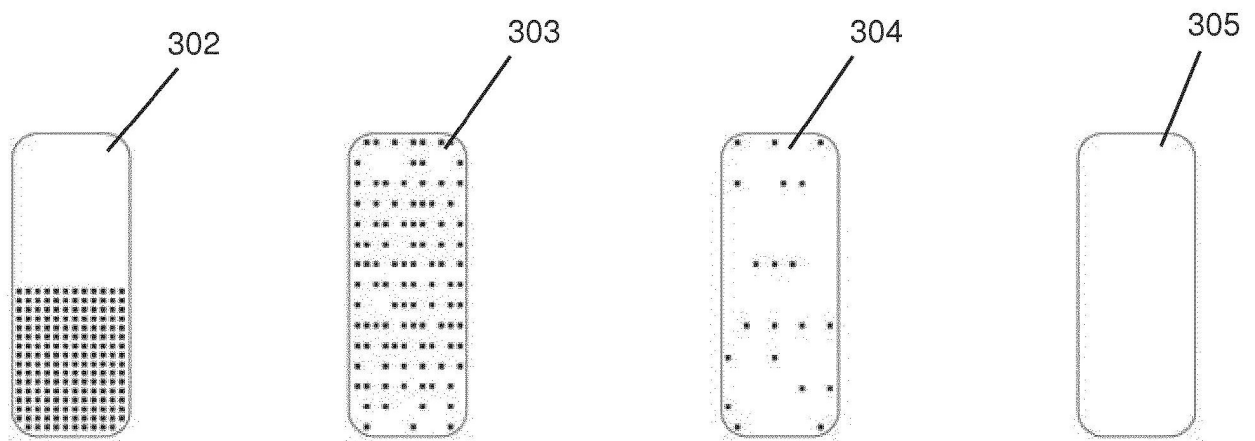


Figura 26

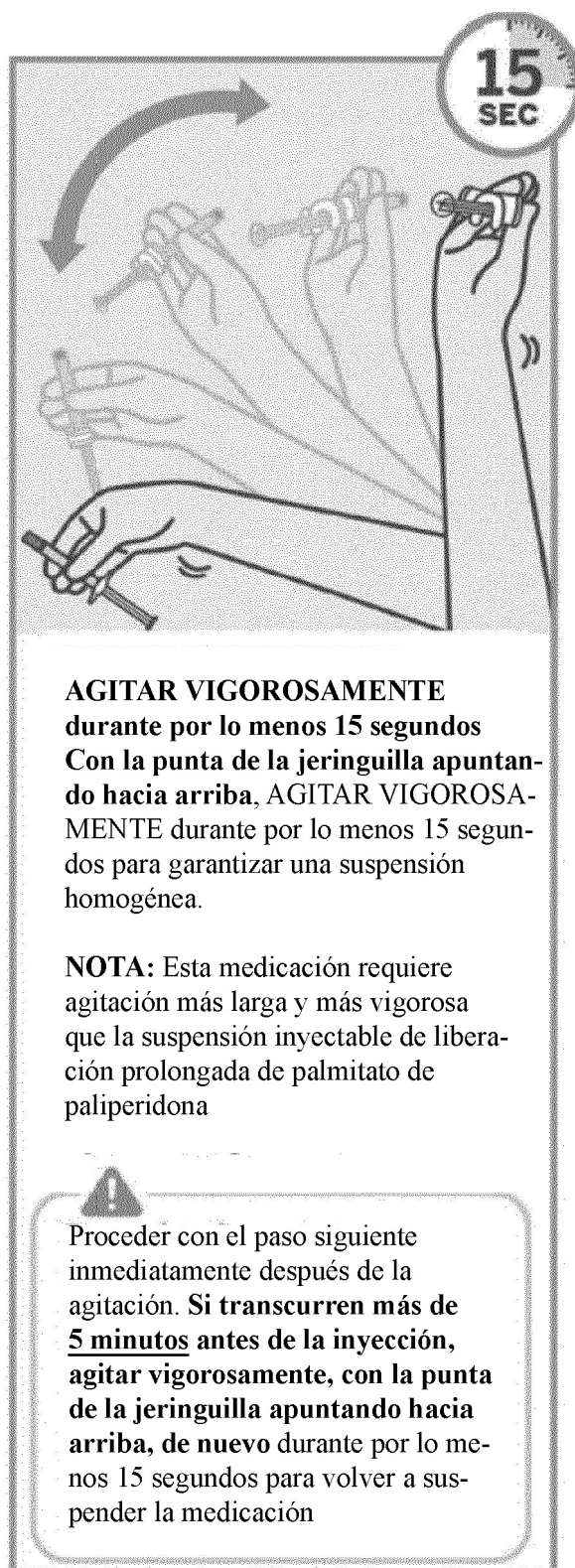


Figura 27

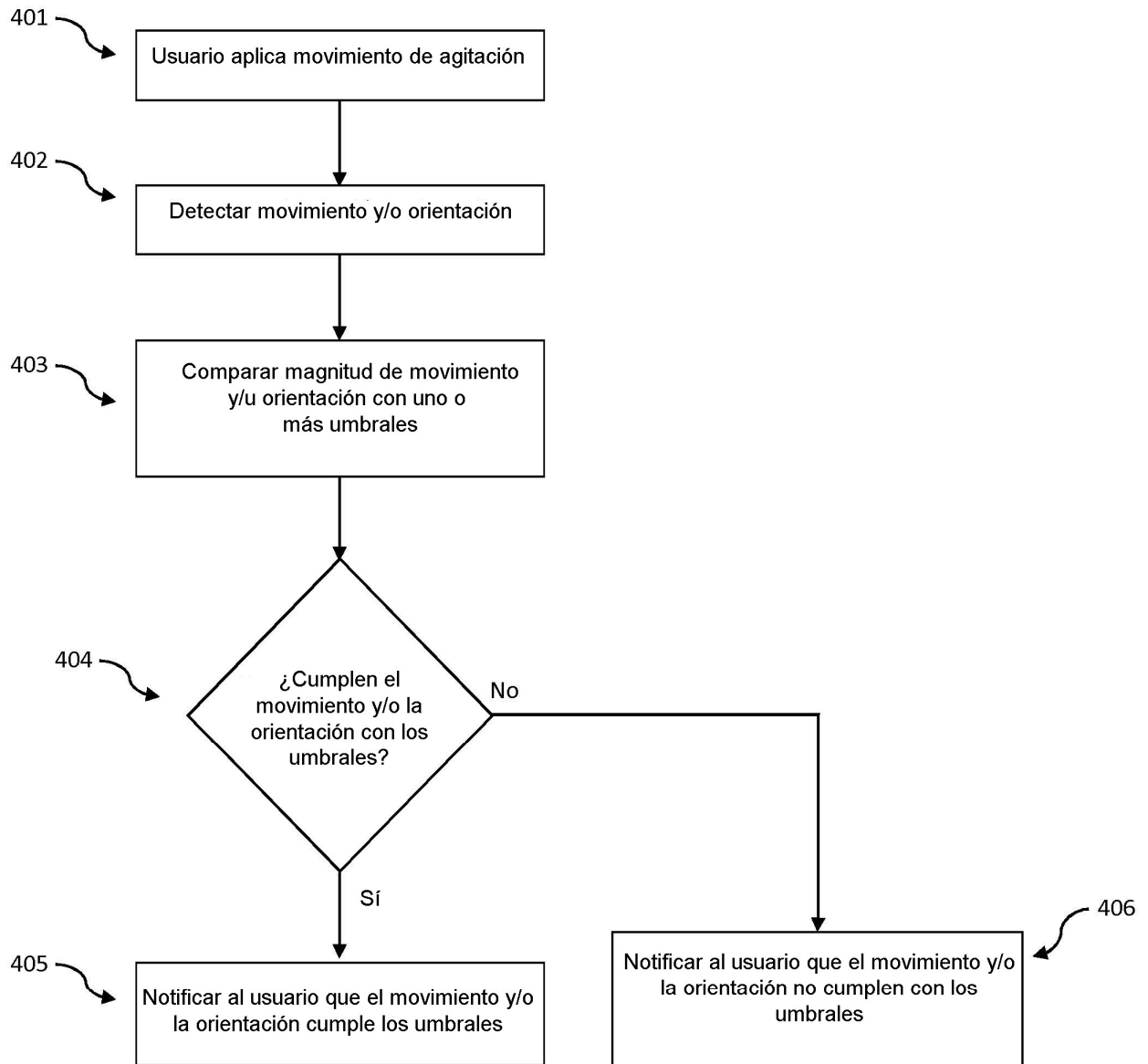


Figura 28