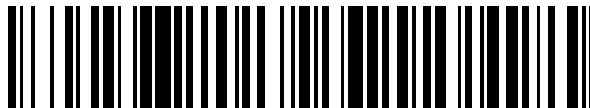


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 546**

51 Int. Cl.:

**A61M 5/158** (2006.01)

**A61M 5/32** (2006.01)

**A61M 5/46** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2011 E 11710607 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016 EP 2544734**

54 Título: **Conjunto para su uso con una jeringa**

30 Prioridad:

**12.03.2010 US 339933 P**

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

**29.06.2016**

73 Titular/es:

**SID TECHNOLOGIES LLC (100.0%)  
2033 Trowbridge Drive  
Newtown, PA 18940, US**

72 Inventor/es:

**EVANS, CHRISTOPHER;  
TSALS, IZRAIL y  
COSTELLO, BRIAN**

74 Agente/Representante:

**ZUAZO ARALUZE, Alexander**

**ES 2 575 546 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).

**CONJUNTO PARA SU USO CON UNA JERINGA****DESCRIPCIÓN****5 Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere en general a un conjunto para su uso con una jeringa y, más particularmente, a una combinación de una jeringa y un conjunto que tiene un elemento de sellado, un adaptador y un protector de aguja.

10 Las inyecciones intradérmicas ("i.d.") se usan para administrar una variedad de composiciones de diagnóstico y de tratamiento a un paciente. Las inyecciones i.d. normalmente son inyecciones de una cantidad relativamente pequeña de medicamento al interior de la dermis, la capa dérmica o incluso al interior de una parte inferior de la epidermis de la piel de un paciente (figura 1B). Pueden inyectarse sustancias por vía intradérmica para pruebas de diagnóstico, tal  
15 como para determinar el estado de inmunidad de un paciente contra tuberculosis y el estado de enfermedades alérgicas. Vacunas, fármacos y otros compuestos también pueden administrarse por vía intradérmica. En muchos casos, se prefiere la administración i.d. porque en general requiere una dosis de volumen más pequeño del compuesto de diagnóstico o vacuna que otras técnicas de administración.

20 Hay una variación considerable en el grosor de la piel de un paciente, tanto entre individuos como dentro de un mismo individuo en diferentes sitios del cuerpo. En general, la capa externa de la piel, o la epidermis, normalmente tiene un grosor entre doscientos y quinientos micrómetros (200-500  $\mu\text{m}$ ) y la dermis, la capa más interna y más gruesa de la piel, tiene en general un grosor de entre un milímetro y medio y tres milímetros y medio (1,5-3,5 mm).

25 La administración de una inyección i.d. puede ser difícil y generalmente requiere un enfermero o profesional médico experimentado. La colocación incorrecta de la punta de una cánula o aguja puede conducir a una inyección fallida. La colocación de la punta de cánula más profunda de aproximadamente tres milímetros (3,0 mm) tiene el potencial de administrar la inyección en la región subcutánea, donde la dosificación i.d. puede ser insuficiente. La colocación incorrecta de la cánula también puede perforar la piel de nuevo tras haberse insertado en la dermis, perdiéndose el compuesto administrado sobre la superficie de la piel. La inyección a menudo va seguida de un efecto de chorro,  
30 saliendo el compuesto del sitio de inyección a través de la trayectoria de perforación. El efecto de chorro es incluso más pronunciado para inyecciones a través de una cánula colocada perpendicular al sitio de inyección y en particular para administración a poca profundidad.

35 El éxito de las inyecciones i.d. a menudo lo determina la habilidad y la experiencia del profesional sanitario individual que administra la inyección. Una técnica de inyección i.d. preferida (usando una cánula convencional) normalmente requiere que un profesional sanitario estire la piel del paciente, oriente el bisel de la cánula para que mire hacia arriba e inserte una cánula de bisel corto formando un ángulo de alrededor de diez a quince grados (10-15°) en relación con la superficie de la piel, mientras que también se garantiza que de dos a tres milímetros (2-3 mm) de la cánula se ubiquen en la piel. La punta de cánula termina idealmente colocada en la dermis o cerca del límite dermis/epidermis.  
40 El compuesto o medicamento se inyecta lentamente al interior de la piel del paciente, formando una ampolla o roncha. La inserción de la cánula con un ángulo y/o profundidad incorrectos da como resultado una inyección i.d. fallida, que normalmente se repite, produciendo dolor e incomodidad adicionales al paciente, así como tratamiento ineficaz para el paciente. En el pasado se ha considerado la inyección i.d. para inmunización, pero generalmente se ha rechazado en favor de vías de administración intramuscular o subcutánea más fiables debido a la dificultad para realizar una inyección i.d. satisfactoria, particularmente cuando las inyecciones se administran por profesionales sanitarios no cualificados.  
45

50 La administración en la región del espacio i.d. se ha usado de manera rutinaria en la prueba de la tuberculina de Mantoux, en la que se inyecta un derivado proteico purificado formando un ángulo pequeño con la superficie de la piel usando una cánula de calibre veintisiete (27) y una aguja convencional. Se sabe que la técnica es bastante difícil de realizar y generalmente requiere formación especializada. Un grado de imprecisión en la colocación de la inyección da como resultado un número significativo de resultados de prueba falsos negativos. Las inyecciones i.d. generalmente se limitan en volumen a aproximadamente 0,1 mililitros (ml), lo que no es suficiente para muchos fármacos comunes. La diferencia con una inyección subcutánea (s.c.) es sólo en el efecto prolongado cuando se  
55 considera un compuesto terapéutico. La administración i.d. es más eficaz para vacunas. Antes de la inyección, todas las agujas se abren y se exponen o bien para administración i.m., s.c. o i.d. La administración i.d. tiene una aguja más corta protegida en un lado por el adaptador.

60 El documento US 5.669.888 da a conocer un aparato de inyección, que tiene un elemento protector tubular que rodea la aguja y que muestra una superficie de conexión cónica que, en la posición de protección, actúa conjuntamente con una superficie de conexión cónica de la pieza de unión que porta la aguja. Al empujar sobre la tapa que cubre la aguja, la pieza de unión y el elemento protector asociado se sujetan a la pieza de mano. Entonces se presiona el collarín sobre el elemento protector y libera el elemento protector de la pieza de unión. Entonces se engancha el elemento protector sobre la pieza de mano liberando el extremo de la aguja.  
65

El documento 2011/011697 A1 da a conocer un conjunto de inyección intradérmica para inyectar un medicamento

en el interior de la piel que forma una aguja intradérmica con un adaptador, una jeringa intradérmica con un adaptador o un adaptador para una fusión con una jeringa con una cánula. El adaptador intradérmico tiene un cuerpo que tiene un eje longitudinal, una parte central que tiene un canal de cánula y una prominencia distal que se extiende generalmente paralela al eje longitudinal. La prominencia distal del adaptador tiene una primera superficie de contacto con la piel que se extiende generalmente paralela al eje longitudinal. Al menos una parte de la prominencia distal es generalmente transparente de manera que la parte de la cánula que se extiende distalmente en relación con un plano de demarcación puede visualizarse a través de la prominencia distal durante la inserción de la cánula en la piel de un paciente.

El documento WO 2008/131440 A1 da a conocer un adaptador para la administración intradérmica de una composición que comprende un cuerpo que puede acoplarse en una relación deslizante a un dispositivo de administración de fármacos que tiene una cánula de aguja unida, en el que el cuerpo comprende una parte distal que rodea la cánula de aguja y se extiende alejándose de una parte de cuerpo principal hacia una punta delantera de la cánula de aguja y encierra la cánula de aguja antes de su uso. Además, hay una primera superficie de contacto con la piel primaria y una segunda superficie de contacto con la piel primaria colocadas formando un ángulo una con respecto a la otra, por lo que la cánula de aguja cuando se inserta penetra en la dermis a través de la primera superficie de contacto con la piel y se inserta adicionalmente en la dermis generalmente paralela a la segunda superficie de contacto con la piel primaria.

El documento WO 2010/064211 A2 da a conocer una interfaz de mini-aguja intradérmica que tiene un limitador de penetración que proporciona un borde de contacto con la piel y una aguja hipodérmica hueca que tiene una parte de penetración biselada que sobresale hacia delante más allá del borde de contacto con la piel en no más de 3 mm. Al menos una superficie de contacto con la piel define un plano de contacto con la piel paralelo a, o formando un ángulo pequeño con, el eje de la aguja. El plano de contacto con la piel corta el borde de contacto con la piel sustancialmente en una base de la parte de penetración. Preferiblemente, el limitador de penetración es asimétrico con la rotación alrededor del eje de la aguja.

Por tanto, sería deseable diseñar y fabricar una jeringa integrada con adaptador i.d. que permita que un profesional sanitario proporcione una inyección i.d. relativamente sencilla, fiable, que sea relativamente fácil de usar, que sea relativamente rentable para el usuario, que limite el desperdicio de medicamento, que proteja un cierre de cánula antes de su uso y que proporcione esterilidad del árbol de cánula y las secciones del adaptador que entran en contacto con la piel del paciente. Los dispositivos y métodos de la presente invención logran los objetivos anteriores.

### Breve resumen de la invención

El objeto anterior se resuelve mediante la presente invención por el contenido de las reivindicaciones 1 y 17. Las realizaciones preferidas se definen por las reivindicaciones 2-16 y 18 dependientes.

Indicado brevemente, un aspecto de una realización preferida de la presente invención se refiere a un conjunto para su uso con una jeringa que tiene un cilindro y una aguja que se extiende desde un extremo distal del mismo. El conjunto incluye un elemento de sellado que rodea al menos parcialmente a y colocado sobre al menos una parte del extremo distal de la jeringa. Un adaptador que rodea al menos parcialmente el elemento de sellado está colocado sobre el extremo distal de la jeringa. El adaptador tiene una primera superficie de contacto con la piel colocada en un extremo distal del adaptador. Al menos una parte de la primera superficie de contacto con la piel se extiende generalmente paralela a al menos un extremo terminal de la aguja. El adaptador también tiene una segunda superficie de contacto con la piel colocada proximalmente en relación con el extremo terminal de la aguja y formando un ángulo con respecto a la primera superficie de contacto con la piel. Un protector de aguja rodea al menos parcialmente y está colocado de manera retirable sobre al menos uno del adaptador, el elemento de sellado y el cilindro de jeringa.

En otro aspecto, una realización preferida de la presente invención se refiere a una combinación de una jeringa y un conjunto. La jeringa incluye un cilindro y una aguja que se extiende desde un extremo distal del mismo. El conjunto incluye un adaptador colocado sobre al menos una parte del extremo distal de la jeringa. El adaptador tiene una primera superficie de contacto con la piel colocada en el extremo distal del adaptador. Al menos una parte de la primera superficie de contacto con la piel se extiende generalmente paralela a al menos un extremo terminal de la aguja. El adaptador tiene además una segunda superficie de contacto con la piel colocada proximalmente en relación con el extremo terminal de la aguja y formando un ángulo con respecto a la primera superficie de contacto con la piel. Un protector de aguja rodea al menos parcialmente y está colocado de manera retirable sobre al menos uno del adaptador y el cilindro de jeringa.

### Breve descripción de las varias vistas de los dibujos

El sumario anterior, así como la siguiente descripción detallada de realizaciones preferidas de la invención, se entenderán mejor cuando se lean conjuntamente con los dibujos adjuntos. Con el fin de ilustrar la invención, se muestran en los dibujos realizaciones que se prefieren actualmente. Debe entenderse, sin embargo, que la invención no se limita a las disposiciones precisas y los instrumentos mostrados. En los dibujos:

- 5 la figura 1A es una vista en alzado en sección transversal parcial de una parte de una jeringa precargada y un conjunto según una primera realización preferida de la presente invención mostrados en una primera configuración o combinada, en la que se muestran un elemento de sellado y un adaptador en sección transversal;
- 10 la figura 1B es una vista en sección transversal de la piel del paciente tomada desde dentro del recuadro 1B de la figura 4B;
- 15 la figura 2A es una vista en alzado en sección transversal parcial de una parte de una jeringa precargada y un conjunto según una segunda realización preferida de la presente invención mostrados en una segunda configuración o separada, en la que se muestra un protector de aguja en sección transversal;
- 20 la figura 2B es una vista en alzado en sección transversal parcial de la jeringa y el conjunto mostrados en la figura 2A en la primera configuración o combinada;
- 25 la figura 2C es una vista en perspectiva de una parte del conjunto mostrado en la figura 2B;
- 30 la figura 2D es una vista en perspectiva de la parte del conjunto mostrado en la figura 2C, con partes interiores mostradas en líneas discontinuas o de trazos por motivos de claridad;
- 35 la figura 2E es una vista en alzado en sección transversal parcial de una versión modificada de la jeringa y el conjunto mostrados en las figuras 2A y 2B;
- 40 la figura 3 es una vista el alzado en sección transversal parcial de una parte de una jeringa precargada y un conjunto según una tercera realización preferida de la presente invención mostrados en la segunda configuración o separada, en la que un elemento de sellado, un adaptador y un protector de aguja se muestran en sección transversal;
- 45 la figura 4A es una vista en alzado en sección transversal parcial de una parte de una jeringa precargada y una parte de un conjunto según una cuarta realización preferida de la presente invención, en la que se muestra un elemento de sellado en sección transversal;
- 50 la figura 4B es una vista en alzado en sección transversal parcial de la jeringa precargada mostrada en la figura 4A con partes del conjunto unidas a la misma, en la que la jeringa y el conjunto se muestran en una posición de inyección;
- 55 la figura 4C es una vista en alzado frontal de la jeringa combinada y el conjunto de la figura 4B tomada a lo largo de la línea C-C de la figura 4B;
- 60 la figura 4D es una vista en alzado en sección transversal parcial de la jeringa precargada mostrada en la figura 4A con todo el conjunto unido a la misma, en la que se muestran un elemento de sellado y un adaptador en sección transversal;
- 65 la figura 5A es una vista en alzado en despiece ordenado de una parte de una jeringa precargada y un conjunto según una quinta realización preferida de la presente invención mostrados en la segunda configuración o separada;
- la figura 5B es una vista en perspectiva parcialmente en despiece ordenado de una parte de la jeringa y el conjunto mostrados en la figura 5A;
- la figura 5C es una vista en alzado en sección transversal parcial de la jeringa y el conjunto mostrados en la figura 5A, en la que se muestran la jeringa y el conjunto en la primera configuración o combinada y se muestran el elemento de sellado y el adaptador en sección transversal;
- la figura 5D es una vista en perspectiva de una parte del conjunto mostrado en las figuras 5A-5C;
- la figura 5E es una vista en alzado en sección transversal parcial de una parte de la jeringa y una parte del conjunto mostrado en las figuras 5A-5D, en la que se muestra el elemento de sellado en una configuración natural o expandida;
- la figura 5F es una vista en perspectiva de una versión modificada de la parte del conjunto mostrado en la figura 5D;
- la figura 5G es una vista en alzado en sección transversal parcial de una parte de la jeringa y una parte del conjunto mostrado en la figura 5E;
- la figura 6A es una vista en perspectiva de una parte de una jeringa precargada y una parte de un conjunto según una sexta realización preferida de la presente invención;

la figura 6B es una vista en alzado en sección transversal parcial de la jeringa y el conjunto mostrados en la figura 6A, en la que se muestran la jeringa y el conjunto en una segunda configuración o parcialmente separada y un adaptador en sección transversal;

5 la figura 6C es una vista en alzado de la jeringa y el conjunto mostrados en la figura 6B, en la que se muestran la jeringa y el conjunto en la primera configuración o combinada;

10 la figura 6D es una vista en alzado en sección transversal parcial de una versión modificada de la jeringa y el conjunto mostrados en las figuras 6B y 6C, en la que se muestran la jeringa y el conjunto en la primera configuración o combinada y se muestran un elemento de sellado y el adaptador en sección transversal;

la figura 6E es una vista en alzado en sección transversal parcial de otra versión modificada del conjunto de jeringa mostrado en la figura 6D, en la que se muestra un protector de aguja unido directamente al elemento de sellado;

15 la figura 7A es una vista en perspectiva de una parte de una jeringa y una parte de un conjunto según una séptima realización preferida de la presente invención mostradas en la primera configuración o combinada;

20 la figura 7B es una vista en perspectiva de la versión modificada de una parte de la jeringa y una parte del conjunto mostrados en la figura 7A;

la figura 7C es una vista en perspectiva de una parte de la jeringa y el conjunto mostrados en la figura 7A, en la que se muestran la jeringa y el conjunto en la primera configuración o combinada;

25 la figura 7D es una vista en alzado en sección transversal parcial de una parte de la jeringa y el conjunto mostrados en la figura 7C, en la que se muestra un adaptador en sección transversal;

la figura 7E es una vista en perspectiva de otra versión modificada de una parte de la jeringa y una parte del conjunto mostrados en la figura 7A;

30 la figura 8A es una vista en alzado en sección transversal parcial de una parte de una jeringa y un conjunto según una octava realización preferida de la presente invención mostrados en la primera configuración o combinada, en la que se muestran un elemento de sellado y un adaptador en sección transversal;

35 la figura 8B es una vista en alzado en sección transversal parcial de la jeringa y una parte del conjunto mostrados en la figura 8A, en la que se muestran la jeringa y el conjunto en una primera configuración o parcialmente separada; y

la figura 9 es una vista en alzado frontal de una parte de una jeringa y una parte de un conjunto según una novena realización preferida de la presente invención, tomándose la vista desde una perspectiva similar a la de la figura 4C.

#### 40 **Descripción detallada de la invención**

Se usa determinada terminología en la siguiente descripción únicamente por conveniencia y no es limitativa. Las palabras "derecha" e "inferior" designan direcciones en los dibujos a los que se hace referencia. Las palabras "hacia el interior", "hacia el exterior", "proximalmente" y "distalmente" se refieren a direcciones hacia y alejándose de, respectivamente, el centro geométrico o la orientación del conjunto, la jeringa u otras partes relacionadas de los mismos. Las palabras "conectar", "conectable" y "conectado" significan unidos o asociados entre sí, o bien mediante acoplamiento directo o bien a través de componentes intermedios. A menos que se expliquen específicamente en el presente documento, los términos "un", "una" y "el/la" no se limitan a un elemento, sino que en cambio debe considerarse que significan "al menos uno". La terminología incluye las palabras enumeradas anteriormente, derivadas de las mismas y palabras de significado similar.

En referencia a los dibujos en detalle, en los que números similares indican elementos similares en todas las vistas, la figura 1A muestra una primera realización preferida de a combinación de una jeringa 10 y un conjunto 12 para su uso con ella. Aunque en el presente documento se hace referencia específicamente a una jeringa 10 precargada, se entiende que la presente invención no se limita de ese modo. Por ejemplo, el conjunto 12 descrito en detalle a continuación también puede usarse con casi cualquier tipo de jeringa, tal como las que van a cargarse por un paciente o usuario, por ejemplo. El conjunto 12 está diseñado preferiblemente para inyección intradérmica (i.d.) y al menos partes del mismo pueden montarse o conectarse de manera retirable a al menos una parte de la jeringa 10. Sin embargo, el conjunto 12 no se limita a su uso únicamente para inyecciones i.d. El conjunto 12 puede colocarse de manera retirable sobre o puede montarse de manera retirable en la jeringa 10, o sólo una parte del conjunto 12 puede montarse de manera retirable en la jeringa 10. Por ejemplo, una parte del conjunto 12 puede montarse de manera fija en una parte de la jeringa 10, mientras que una parte o partes restantes del conjunto 12 puede(n) montarse de manera retirable en la combinación de los mismos.

65 La jeringa 10 incluye preferiblemente un cilindro 14, un émbolo 515 con un pistón 515a (no se muestra ninguno en la figura 1A, pero véase la realización mostrada en la figura 6B) deslizante y acoplado de manera sellante dentro de

una cavidad hueca del cilindro 14. Una aguja o cánula 16 se extiende preferiblemente hacia el exterior desde un extremo distal o conector 11 del cilindro 14 y se une preferiblemente de forma fija al mismo. El cilindro 14 tiene preferiblemente una configuración generalmente cilíndrica en sección transversal y la cavidad interna hueca del mismo aloja preferiblemente medicamento (ninguno mostrado) en ella. El cilindro 14 puede estar formado de vidrio, pero la presente invención no se limita de ese modo, ya que el cilindro 14 puede estar formado de casi cualquier material, tal como plástico o un polímero, que pueda encerrar medicamento de manera segura. El medicamento se almacena preferiblemente entre una superficie distal del pistón 515a y un extremo proximal (no mostrado en la figura 1) de la aguja 16 en la cavidad interna hueca del cilindro 14. El conector 11 de la jeringa 10 incluye preferiblemente una abertura (no mostrada) que se extiende generalmente perpendicular a un eje A longitudinal de la jeringa 10 combinada y el conjunto 12 para alojar y/o capturar el extremo proximal de la aguja 16. La jeringa 10 no se limita a la inclusión del cilindro 14, el émbolo 515 y la aguja 16, sino que puede comprender casi cualquier dispositivo que pueda contener medicamento en el mismo, unirse con el conjunto 12 y expulsar medicamento del mismo, o en cualquier caso inyectar medicamento al interior de una capa dérmica de la piel S del paciente (véanse las figuras 1B y 4B) en funcionamiento. Por ejemplo, la aguja 16 puede unirse de manera fija a cualquiera de la jeringa 10 o el conjunto 12, en cuyo caso puede utilizarse una conexión de tipo Luer.

En la primera realización preferida, el conjunto 12 incluye preferiblemente un elemento 18 de sellado que rodea al menos parcialmente y que puede conectarse de manera retirable a o que puede colocarse en o sobre al menos una parte del extremo distal o conector 11 del cilindro 14 o jeringa 10. Es posible que el elemento 18 de sellado se fije generalmente al conector 11 una vez que el elemento 18 de sellado se monta en el mismo, de manera que puede ser necesario rasgar, destruir o romper al menos parcialmente el elemento 18 de sellado para retirar el elemento 18 de sellado de la jeringa 10. Tal como se muestra en la figura 1A, una superficie externa o exterior del elemento 18 de sellado puede ser llana o plana en sección transversal, mientras que una superficie interna o interior opuesta del elemento 18 de sellado puede presentar sección decreciente hacia abajo o hacia el interior. El elemento 18 de sellado preferiblemente rodea al menos una parte del extremo 11 distal del cilindro 14 o la jeringa 10 durante una longitud o distancia predeterminada a lo largo del eje A longitudinal de la jeringa 10. El elemento 18 de sellado también se extiende preferiblemente alrededor de o rodea toda la periferia o circunferencia externa del extremo 11 distal de la jeringa 10. El elemento 18 de sellado está formado preferiblemente de un material de caucho o polimérico, pero no se limita a construirse sólo de caucho o polímeros.

Una periferia externa o una circunferencia externa del cilindro 14 de la jeringa 10 se extiende de manera preferible radialmente hacia el exterior (es decir, una dirección generalmente perpendicular al eje A longitudinal) más que una periferia externa del elemento 18 de sellado cuando el elemento 18 de sellado se comprime contra el conector 11 (véase la figura 1). Por tanto, la periferia externa o la circunferencia externa del elemento 18 de sellado preferiblemente es más pequeña o menor que la del cilindro 14 de la jeringa 10. Además, la figura 1A muestra que un extremo o punta más distal del extremo 11 distal del cilindro 14 o la jeringa 10 se extiende axialmente a lo largo del eje A longitudinal más que un extremo más distal (más hacia la derecha en la figura 1A) del elemento 18 de sellado. Sin embargo, la presente invención no se limita a esta configuración.

En la primera realización preferida, el conjunto 12 incluye un adaptador 20 que rodea al menos parcialmente el elemento 18 de sellado y que puede colocarse de manera retirable sobre o que puede conectarse al extremo 11 distal de la jeringa 10. Es posible que el adaptador 20 se fije generalmente a y rodee el extremo 11 distal de la jeringa 10 una vez que el adaptador 20 se monta en el mismo, de manera que puede ser necesario rasgar, destruir o romper al menos parcialmente el adaptador 20 para retirar el adaptador 20 de la jeringa 10. Tal como se muestra en la figura 1A, el adaptador 20 de manera preferible rodea completamente toda la periferia externa del elemento 18 de sellado. Además, el adaptador 20 se extiende de manera preferible axialmente hacia el exterior más allá de cada lado o extremo lateral opuesto del elemento 18 de sellado a lo largo del eje A longitudinal. El adaptador 20 incluye preferiblemente una 20a de diámetro reducido próxima a un extremo distal del mismo. Un saliente 21 distal, que forma al menos una parte de la parte 20a de diámetro reducido, tiene una primera superficie 22 de contacto con la piel y está colocado preferiblemente en un extremo distal del adaptador 20. Tal como se muestra en la figura 1A, el saliente 21 distal es preferiblemente llano o plano en sección transversal de manera que el saliente 21 distal se extiende al menos generalmente paralelo al eje A longitudinal, pero el saliente 21 distal puede ser alternativamente al menos parcialmente curvado o arqueado.

La primera superficie 22 de contacto con la piel preferiblemente está orientada hacia al menos una parte de la aguja 16. Tal como se muestra en la figura 1A, se prefiere que al menos una parte de la primera superficie 22 de contacto con la piel se extienda generalmente paralela a al menos un extremo terminal o punta 16a distal de la aguja 16 y, por tanto, generalmente, si no exactamente, paralela al eje A longitudinal. Además, al menos una parte de la primera superficie 22 de contacto con la piel, tal como una parte más distal de la misma, se extiende de manera preferible axialmente hacia el exterior a lo largo del eje A longitudinal más allá de la punta 16a distal de la aguja 16.

En una posición de inyección (tal como la mostrada en la figura 4B), la primera superficie 22 de contacto con la piel preferiblemente contacta o se acopla directamente a la superficie superior de la piel S del paciente para colocar la punta 16a de la aguja 16 a una profundidad predeterminada en el interior de la piel S. En la posición de inyección, la punta 16a de la aguja 16 se coloca preferiblemente en la dermis o capa dérmica de la piel S y el medicamento se inyecta al interior de la capa dérmica para su absorción. La primera superficie 22 de contacto con la piel

generalmente continua y preferiblemente llana o plana generalmente controla la distancia entre la punta 16a de la aguja 16 y la piel S del paciente para aumentar la posibilidad de que la punta 16a se coloque apropiadamente en la capa dérmica en la posición de inyección.

5 Al menos una parte externa o más exterior de un extremo distal de la aguja 16, tal como la punta 16a distal, está espaciada preferiblemente una distancia X predeterminada ("distancia de hueco de cánula") desde arriba o desde abajo (dependiendo de la orientación o posición rotacional de la jeringa 10) de la primera superficie 22 de contacto con la piel. La distancia X de hueco de cánula es preferiblemente de al menos dos décimas de un milímetro (0,2 mm) y puede estar dentro de un intervalo de dos décimas de un milímetro a dos milímetros (0,2-2,0 mm). Sin embargo, la distancia X de hueco de cánula no se limita a estar en el intervalo anterior y puede incluir casi cualquier distancia que permita que la punta 16a distal de la aguja 16 se coloque en la capa dérmica de la piel S del paciente en la posición de inyección. En la primera realización preferida, la distancia X de hueco de cánula es aproximadamente de cincuenta y cinco centésimas de un milímetro (0,55 mm). Además, un intervalo más preferido para la distancia X de hueco de cánula es aproximadamente de cuatro décimas de un milímetro a ocho décimas de un milímetro (0,4-0,8 mm). La distancia X de hueco de cánula puede resultar afectada o modificada por la orientación de la aguja 16 (lanceta hacia arriba o lanceta hacia abajo), el calibre de la aguja 16, la ubicación esperada de la inyección en la piel S del paciente y otros numerosos factores que el diseñador puede considerar.

Además, el adaptador 20 incluye preferiblemente una segunda superficie 24 de contacto con la piel colocada próxima al extremo terminal o punta 16a distal de la aguja 16 y formando un ángulo  $\alpha$  predeterminado con respecto a la primera superficie 22 de contacto con la piel. La segunda superficie 24 de contacto con la piel está dimensionada y conformada preferiblemente para deslizarse suavemente a lo largo de la piel S del paciente en la posición de inyección. En la posición de inyección, la segunda superficie 24 de contacto con la piel se coloca preferiblemente por debajo de la aguja 16. En la primera realización preferida, la segunda superficie 24 de contacto con la piel define un plano que se extiende preferiblemente formando un ángulo  $\alpha$ , tal como aproximadamente de 45 grados, con respecto a un plano definido por la primera superficie 22 de contacto con la piel y el eje A longitudinal. La segunda superficie 24 de contacto con la piel puede ser llana o plana, o la segunda superficie 24 de contacto con la piel puede ser arqueada o ligeramente curvada, o incluso tener una parte que es generalmente lineal y partes adicionales que son arqueadas y/o curvadas.

En la primera realización preferida, el conjunto 12 incluye además una cubierta o protector 26 de aguja que rodea al menos parcialmente y que preferiblemente puede conectarse de manera retirable o puede colocarse sobre al menos uno del adaptador 20, el elemento 18 de sellado y el cilindro 14 de la jeringa 10. El protector 26 de aguja es preferiblemente una cubierta o recinto para proteger y/o encerrar al menos la punta 16a distal de la aguja 16 y/o las superficies 22, 24 de contacto con la piel primera y segunda del adaptador 20. El protector 26 de aguja incluye preferiblemente un extremo distal completamente cerrado y un extremo proximal abierto opuesto. En la primera realización preferida, el protector 26 de aguja también está dimensionado y conformado preferiblemente para encerrar y/o rodear al menos la parte 20a de diámetro reducido del adaptador 20. Sin embargo, el protector 26 de aguja puede estar dimensionado y conformado para rodear y/o cubrir toda la periferia externa del adaptador 20. El protector 26 de aguja puede estar formado de un material polimérico rígido y un material de caucho, por ejemplo.

Tal como se muestra en la figura 1A, el protector 26 de aguja puede colocarse en una primera configuración unida o conectada con al menos uno del adaptador 20, el elemento 18 de sellado y el cilindro 14 de la jeringa 10. En esta primera configuración, al menos una parte del protector 26 de aguja se acopla de manera preferible directamente a y/o rodea al menos una parte de la punta 16a distal de la aguja 16, de manera que la punta 16a de la aguja 16 se sella y/o mantiene en una única ubicación definida por el protector 26 de aguja. El protector 26 de aguja puede diseñarse de modo que al menos una punta 16a distal de la aguja 16 perfora al menos una parte de un interior del protector 26 de aguja en la primera configuración. Una superficie interior del protector 26 de aguja también puede acoplarse directamente a la segunda superficie 24 de contacto con la piel en la primera configuración y sellar el protector 26 de aguja contra la parte 20a de diámetro reducido del adaptador 20. Una periferia externa del adaptador 20 puede extenderse radialmente hacia el exterior perpendicular al eje A longitudinal al menos ligeramente más que una periferia externa del protector 26 de aguja. Además, al menos una parte del saliente 21 distal del adaptador 20 se acopla directamente a y/o está rodeado por un interior del protector 26 de aguja, de manera que al menos un extremo distal del saliente 21 distal se mantiene en una única ubicación definida por el protector 26 de aguja en la primera configuración.

Tal como entienden los expertos en la técnica, el protector 26 de aguja también incluye preferiblemente una segunda configuración o al menos parcialmente separada (no mostrada en la figura 1A, pero véase la figura 2A por ejemplo) en la que el protector 26 de aguja se separa una distancia predeterminada aparte de o lejos de al menos uno del adaptador 20, el elemento 18 de sellado y el cilindro 14 de la jeringa 10 a lo largo del eje A longitudinal. En la posición de inyección (es decir, la segunda configuración), el protector 26 de aguja se retira de al menos uno del adaptador 20, el elemento 18 de sellado y el cilindro 14 de la jeringa 10.

En referencia a la figura 1A, en la primera configuración o montada de la jeringa 10 y el conjunto 12, el elemento 18 de sellado preferiblemente se comprime al menos parcialmente para sellar el adaptador 20 a al menos una parte del conector 11 del cilindro 14 o la jeringa 10. Sin embargo, puede que no se requiera la compresión, ya que las

estructuras respectivas simplemente pueden entrar en contacto o acoplarse entre sí. Además, al menos una parte del extremo proximal del adaptador 20 preferiblemente entra en contacto y/o se acopla a al menos una parte del cilindro 14 de la jeringa 10 en un resalte 14a del cilindro 14. Las conexiones descritas anteriormente crean preferiblemente una retención mecánica del adaptador 20 en el cilindro 14. Un primer sello 28 está formado preferiblemente entre el protector 26 de aguja y la parte 20a de diámetro reducido del adaptador 20, un segundo sello 30 está formado entre el protector 26 de aguja y el extremo 16a terminal de la aguja 16, un tercer sello 32 está formado entre el elemento 18 de sellado y al menos una parte de la jeringa 10, tal como el conector 11, y un cuarto sello 34 está formado entre el adaptador 20 y el elemento 18 de sellado. Cada sello 28, 30, 32, 34 forma preferiblemente una conexión estanca a la humedad y/o al aire entre las estructuras o elementos respectivos de la jeringa 10 y el conjunto 12. Por tanto, los sellos 28, 30, 32, 34 preferiblemente protegen y/o mantienen la naturaleza estéril de la aguja 16 y las superficies 22, 24 de contacto con la piel primera y segunda del adaptador 20 y sellan el medicamento en la jeringa 10 en la configuración montada (figura 1A), de manera que contaminantes, tales como bacterias, no pueden alcanzar la aguja 16, por ejemplo, al menos hasta que el protector 26 de aguja se retira del adaptador 20.

El conjunto 12 se une o se monta preferiblemente con la jeringa 10 precargada en el momento de la fabricación (específicamente, antes del proceso de carga). Al menos una parte del conjunto 12 puede estar configurado para fijarse permanentemente o moldearse sobre al menos una parte de la jeringa 10 tal como mediante unión adhesiva. El conjunto 12 se usa preferiblemente por profesionales sanitarios, pero también puede usarse por profesionales no sanitarios, potencialmente para la inyección por el propio paciente y normalmente cuando el conjunto 12 está montado previamente en la jeringa 10. El adaptador 20, el elemento 18 de sellado y el protector 26 de aguja pueden proporcionarse en un estado montado como un subconjunto listo para el montaje con la jeringa 10. La punta 16A de aguja preferiblemente se sella para impedir que se escape el líquido en el cilindro 14 de la jeringa 10. La jeringa 10 y el conjunto 12 se esterilizan preferiblemente durante el proceso de fabricación, y la esterilidad se mantiene preferiblemente hasta el momento de uso, lo que se logra mediante al menos el primer sello 30 entre la jeringa 16 y el protector 26 de aguja y, más preferiblemente, mediante todos los sellos 28, 30, 32, 34 de la presente invención. Las características descritas anteriormente generalmente reducen el número de etapas por las que tiene que pasar el usuario para preparar la inyección i.d. Como resultado, también se reducen los posibles errores que podrían cometerse, incluyendo la alineación incorrecta de la cánula y el adaptador, esterilidad comprometida y medicamento desperdiciado.

En referencia a las figuras 2A-2E, se muestran diversas formas de una segunda realización preferida de la combinación de una jeringa 110 y el conjunto 112. Los números de referencia de la segunda realización preferida pueden distinguirse de los de la primera realización en un factor de cien (100), pero en cualquier caso indican los mismos elementos que se indican en la primera realización preferida, excepto que se especifique otra cosa. La jeringa 110 y el conjunto 112 de la segunda realización preferida son sustancialmente similares a los de la primera realización preferida. Pueden omitirse similitudes específicas entre las dos realizaciones en el presente documento por motivos de brevedad y conveniencia, y por tanto no es limitativo.

En la segunda realización preferida, el protector 126 de aguja preferiblemente rodea y/o cubre sólo una parte del adaptador 120, de manera que una longitud del protector 126 de aguja, tal como se mide a lo largo del eje A longitudinal, es relativamente corta. El protector 126 de aguja está formado preferiblemente de un material rígido e incluye preferiblemente uno o más salientes 126a (figuras 2A y 2B) que se extienden radialmente hacia el interior desde un extremo proximal del protector 126 de aguja. El saliente 126a se extiende preferiblemente alrededor de una periferia o circunferencia interna del protector 126 de aguja y está dimensionado y conformado para acoplarse a uno o más retenes o muescas 136 en una superficie exterior del adaptador 120. El saliente 126a puede extenderse de manera continua e ininterrumpida alrededor de una circunferencia interior del protector 126 de aguja, o los salientes 126a pueden estar ubicados en puntos diferenciados, espaciados a lo largo de la circunferencia interior del protector 126 de aguja. Además, tal como se muestra en las figuras 2C y 2D, el elemento 118 de sellado de elastómero puede formarse en la circunferencia interior del protector 126 de aguja en el extremo proximal abierto del mismo, y se extiende preferiblemente por toda la circunferencia del mismo. El elemento 118 de sellado, que no se muestra en las figuras 2A y 2B por motivos de claridad de otra estructura, se conecta de manera preferible directamente a uno formado de manera integrada con el protector 126 de aguja, y el elemento 118 de sellado puede estar además de o en lugar del/de los saliente(s) 126.

Tal como se muestra en las figuras 2A y 2B, el saliente 121 distal, que forma una parte de la parte 120a de diámetro reducido e incluye la primera superficie 122 de contacto con la piel, está preferiblemente al menos parcialmente curvado o arqueado. Más específicamente, una punta distal del saliente 121 distal preferiblemente se curva hacia arriba y/o hacia el exterior lejos del eje A longitudinal, mientras que una parte más próxima del saliente 121 distal es llana o plana y se extiende generalmente paralela al eje A longitudinal. Por consiguiente, el interior del protector 126 de aguja está dimensionado y conformado para alojar el saliente 121 distal arqueado en el mismo sin dañar el saliente 121 distal. En comparación con la primera realización preferida, el protector 126 de aguja de la segunda realización preferida incluye una pared lateral de grosor reducido para crear una cavidad interna más grande, más abierta para alojar el saliente 121 distal arqueado en cualquier posición rotacional.

Tal como se muestra en la figura 2B, un primer sello 128 puede estar formado en la conexión del saliente 126 y la



una o más muescas 136. Tal como se muestra en las figuras 2B y 2D, un segundo sello 130 en el interior del protector 126 de aguja está formado entre el protector 126 de aguja y una punta 116a terminal y/o distal de la aguja 116. El segundo sello 130 incluye preferiblemente un extremo distal próximo a una superficie interior del extremo distal cerrado del protector 126 de aguja y un extremo proximal opuesto que se extiende axialmente hacia el extremo proximal abierto del protector 126 de aguja. El segundo sello 130 incluye preferiblemente una pared lateral externa o exterior que presenta sección decreciente desde el extremo distal hasta el extremo proximal del mismo. Un orificio o depresión está formado en el extremo proximal del segundo sello 130 para alojar el extremo 116a distal de la aguja 116 en el mismo en la primera configuración o montada (figura 2B). El segundo sello 130 puede insertarse en el interior del protector 126 de aguja o comoldearse con el protector 126 de aguja, de manera que el segundo sello 130 está formado de manera integrada con el protector 126 de aguja.

Tal como se muestra en las figuras 2C y 2D, el protector 126 de aguja no se limita a la inclusión del saliente 126a, ya que una superficie interior del extremo proximal del protector 126 de aguja puede ser lisa o coplanaria con al menos la parte restante de un interior del protector 126 de aguja. El tercer sello (no mostrado en las figuras 2A y 2B por motivos de claridad de las características restantes) está formado preferiblemente entre una superficie interior del elemento 118 de sellado y una superficie exterior del adaptador 120. Alternativamente, el tercer sello puede estar formado entre una superficie interior del protector 126 de aguja distal con respecto a los salientes 126a y una superficie exterior del adaptador 120 distal con respecto a las muescas 136. Tal como se muestra en la figura 2C, una superficie exterior del protector 126 de aguja puede incluir al menos una y preferiblemente dos depresiones o hendiduras 138 dactilares espaciadas, que permiten que un usuario retire más fácilmente el protector 126 de aguja del adaptador 120.

La figura 2E muestra una versión modificada de la jeringa 110' y el conjunto 112' de la segunda realización preferida mostrada en las figuras 2A-2D, en la que una comilla (') distingue elementos similares de la segunda realización preferida. Tal como se muestra en la figura 2E, el primer sello 128' está formado entre una superficie interior del protector 126' de aguja y una superficie exterior del adaptador 120'. El protector 126' de aguja se une preferiblemente al adaptador 120' mediante fricción o un ajuste de fricción. El segundo sello 130' está formado entre el protector 126' de aguja y el extremo 116a' terminal de la aguja 116'. El tercer sello 132' está formado entre una superficie interior del elemento 118' de sellado y una superficie exterior del conector 111' de la jeringa 110'. El cuarto sello 134' está formado entre una superficie exterior del elemento 118' de sellado y una superficie interior del adaptador 120'.

La figura 3 muestra una tercera realización preferida de la combinación de la jeringa 210 y el conjunto 212 en la segunda configuración o al menos parcialmente separada. Los números de referencia de la tercera realización preferida pueden distinguirse de los de la primera realización en un factor de doscientos (200), pero en cualquier caso indican los mismos elementos que se indican en la primera realización preferida, excepto que se especifica otra cosa. La jeringa 210 y el conjunto 212 de la tercera realización preferida son sustancialmente similares a los de las realizaciones preferidas primera y segunda descritas anteriormente. Pueden omitirse similitudes específicas entre las realizaciones en el presente documento por motivos de brevedad y conveniencia, y por tanto, no es limitativo.

Inicialmente, el protector 226 de aguja preferiblemente rodea y/o cubre todo el adaptador 220 en la primera configuración o combinada (no mostrada en la figura 3), de manera que una longitud del protector 226 de aguja, tal como se mide a lo largo del eje A longitudinal, es relativamente larga en comparación con la de la segunda realización preferida. Otra característica distintiva de la tercera realización preferida es que una superficie interior de un extremo proximal del protector 226 de aguja incluye uno o más elementos 238 de agarre para acoplarse directamente al cilindro 214 de la jeringa 210. El/los elemento(s) 238 de agarre puede(n) ser una única estructura continua que se extiende alrededor de toda una circunferencia interna del protector 226 de aguja, o puede ser una pluralidad de segmentos espaciados que se extienden alrededor de al menos una parte de la circunferencia interna del protector 226 de aguja. Además, en la tercera realización preferida no se requiere un elemento de sellado, tal como el elemento 18 de sellado descrito anteriormente para la primera realización preferida.

En la tercera realización preferida, el primer sello 228 está formado preferiblemente en una superficie de un acoplamiento nivelado entre una superficie interior del protector 226 de aguja y una superficie exterior del cilindro 214, cuando el protector 226 de aguja está conectado directamente al cilindro 214 de la jeringa 210. Por tanto, el protector 226 de aguja está dimensionado y conformado preferiblemente para alojar todo el adaptador 220 en el mismo, de manera que en la primera configuración, el/los elemento(s) 238 de agarre está(n) colocados próximos a un extremo proximal del adaptador 220 a lo largo del eje A longitudinal. En la tercera realización preferida, el segundo sello 230, que es preferiblemente similar en estructura al segundo sello 130 de la segunda realización preferida, se forma cuando la punta distal 216a de la aguja 216 se incrusta en un extremo distal interior del protector 226 de aguja. El/los elemento(s) 238 de agarre puede(n) funcionar como un elemento de sellado formado de manera integrada con el protector 226 de aguja y que forma(n) un tercer sello con una superficie exterior del cilindro 214 de la jeringa 210. Alternativamente, el/los elemento(s) 238 de agarre puede(n) formar un cuarto sello con una superficie exterior del adaptador 220.

En referencia a las figuras 4A-D, se muestra una cuarta realización preferida de la combinación de la jeringa 310 y el

conjunto 312. Los números de referencia de la cuarta realización pueden distinguirse de los de la primera realización preferida en un factor de trescientos (300), pero en cualquier caso indican los elementos de la primera realización excepto que se especifique otra cosa. La jeringa 310 y el conjunto 312 de la cuarta realización preferida son sustancialmente similares a los de las realizaciones descritas anteriormente. Pueden omitirse similitudes específicas entre las realizaciones en el presente documento por motivos de brevedad y conveniencia, y por tanto no es limitativo.

En un estado no montado del conjunto 312 mostrado en la figura 4A, el elemento 318 de sellado, que preferiblemente rodea al menos una parte del conector 311 del cilindro 314 y al menos una parte de la aguja 316, está en un estado parcialmente relajado o expandido. En el estado parcialmente expandido, la parte del elemento 318 de sellado que rodea a la aguja 316 puede no acoplarse directamente a la aguja 316, de manera que al menos una parte de una superficie interior del elemento 318 de sellado está espaciada radialmente lejos de la aguja 316 y el eje A longitudinal. Por tanto, un ligero hueco o separación 317 puede estar ubicado entre la aguja 316 y el elemento 318 de sellado. Sin embargo, en una configuración parcialmente montada del conjunto 312 mostrada en la figura 4B, el adaptador 320 preferiblemente rodea todo el elemento 318 de sellado y comprime el elemento 318 de sellado para acoplarse a al menos una parte de la aguja 316. Como resultado, el elemento 318 de sellado se acopla a al menos una parte de la aguja 316, tal como el extremo proximal de la misma, y centra y/o alinea apropiadamente la aguja 316 en relación con la primera superficie 322 de contacto con la piel del adaptador 320 en la posición de inyección (figura 4B).

En la posición de inyección mostrada en la figura 4B, toda la segunda superficie 324 de contacto con la piel y al menos una parte de la primera superficie 322 de contacto con la piel del adaptador 320 se presionan de manera preferible directamente contra la piel S de los pacientes. La figura 4C muestra una vista en alzado frontal del adaptador 320 montado en el cilindro 314 de la jeringa 310. Tal como puede observarse en la figura 4C, la primera superficie 322 de contacto con la piel es generalmente llana o plana y se extiende una distancia X predeterminada ("distancia de hueco de cánula") por encima de la aguja 316. En la primera configuración o completamente conectada o montada en la figura 4D, el protector 326 de aguja generalmente rodea y/o encierra al menos la punta 316a distal de la aguja 316 y la porción 320a de diámetro reducido del adaptador 320. En la configuración completamente montada mostrada en la figura 4D, el primer sello 328 está formado entre una superficie interior del protector 326 de aguja y una superficie exterior del adaptador 320. El segundo sello 330 está formado entre una parte interior del protector 326 de aguja y al menos una parte del extremo 316a terminal de la aguja 316. El tercer sello 332 (figura 4B) está formado entre el elemento 318 de sellado y el conector 311 de la jeringa 310. El cuarto sello 334 (figura 4B) está formado entre el adaptador 320 y el elemento 318 de sellado.

En referencia a las figuras 5A-5G, se muestran diversas formas de una quinta realización preferida de la combinación de la jeringa 410 y el conjunto 412. Los números de referencia de la quinta realización preferida pueden distinguirse de los de la primera realización preferida en un factor de cuatrocientos (400), pero en cualquier caso indican los mismos elementos que se indican en la primera realización preferida, excepto que se especifique otra cosa. La jeringa 410 y el conjunto 412 de la quinta realización preferida son sustancialmente similares a los de la primera realización preferida. Pueden omitirse similitudes específicas entre las realizaciones en el presente documento por motivos de brevedad y conveniencia, y por tanto no es limitativo.

El elemento 418 de sellado de la quinta realización preferida incluye preferiblemente un extremo 440a proximal uniforme y múltiples segmentos 440b que se extienden desde el mismo y se acoplan a la parte proximal de la aguja 416 en el estado comprimido. Los múltiples segmentos 440b preferiblemente están separados y al menos espaciados parcialmente en un estado sin tensión. En funcionamiento, y antes de la inyección, el elemento 418 de sellado preferiblemente se desliza sobre o se instala sobre al menos una parte del conector 411 del cilindro 414 o la jeringa 410. El adaptador 420 preferiblemente se desliza entonces sobre o instala sobre la superficie exterior del elemento 418 de sellado. La unión del adaptador 420 al elemento 418 de sellado comprime el elemento 418 de sellado desde el estado relajado o expandido mostrado en la figura 5A hasta el estado comprimido o contraído mostrado en la figura 5C. La compresión del elemento 418 de sellado soporta y/o alinea la aguja 416 en la posición u orientación apropiada para la inyección. Se prefiere que el protector 426 de aguja se deslice entonces sobre o se monte sobre el adaptador 420 antes de la inyección. De manera similar a la segunda realización preferida, se prefiere que el extremo proximal abierto del protector 426 de aguja incluya uno o más salientes 426a que están dimensionados y conformados para acoplarse a o alojarse en una o más muescas 436 formadas en una superficie exterior del adaptador 420. La combinación del/de los saliente(s) 426a y la(s) muesca(s) 436 crea una conexión de ajuste a presión cuando el protector 426 de aguja se une al adaptador 420.

Las figuras 5C-5G muestran tres versiones modificadas de la jeringa 410' y el conjunto 412' de la quinta realización preferida mostrada en las figuras 5A y 5B, en las que una o más comillas ('), (") o (") distinguen elementos similares de la quinta realización preferida. En la realización modificada mostrada en la figura 5C, el primer sello está formado en la conexión entre el(los) saliente(s) 426a' y la(s) muesca(s) 436'. El(los) saliente(s) 426a' generalmente separan la parte 420a' de diámetro reducido del adaptador 420' de un extremo proximal del adaptador 420'. En la realización modificada mostrada en las figuras 5D y 5F, el elemento 418" de sellado incluye preferiblemente múltiples segmentos 440b" que se acoplan directamente a la parte proximal de la aguja 416a" en el estado comprimido. Específicamente, el elemento 418" de sellado incluye un extremo 440a" proximal generalmente uniforme y tres

segmentos 440b" espaciados en el extremo distal del mismo. De manera similar, en la realización modificada mostrada en las figuras 5E y 5G, el elemento 418'" de sellado incluye preferiblemente un extremo 440a" proximal generalmente uniforme' y dos segmentos 440b'" espaciados en el extremo distal del mismo. Cada segmento 440b'" puede incluir un retén o depresión 442'" ubicado centralmente dimensionado y conformado para alojar al menos una parte de la aguja 416'" en el mismo. Tal como se muestra en la figura 5G, el elemento 418'" de sellado se acopla a la parte proximal de la aguja 416'" en la configuración de funcionamiento completamente montada. La compresión del elemento 418, 418', 418", 418'" de sellado por el adaptador 420, 420' impide el movimiento o la oscilación inadvertido o no intencionado de la aguja 416, 416', 416", 416'", tal como se representa en la figura 5F.

En referencia a las figuras 6A-6E, se muestran diversas formas de una sexta realización preferida de la combinación de la jeringa 510 y el conjunto 512. Los números de referencia de la sexta realización preferida pueden distinguirse de los de la primera realización preferida en un factor de quinientos (500), pero en cualquier caso indican los mismos elementos que se indican en la primera realización preferida, excepto que se especifique otra cosa. La jeringa 510 y el conjunto 512 de la sexta realización preferida son sustancialmente similares a los de la primera realización preferida. Pueden omitirse similitudes específicas entre las realizaciones en el presente documento por motivos de brevedad y conveniencia, y por tanto no es limitativo.

Una característica distintiva del adaptador 520 de la sexta realización preferida es que al menos una parte de la primera superficie 522 de contacto con la piel es de forma no lineal, no plana o excéntrica. Más específicamente, la primera superficie 522 de contacto con la piel es no lineal en un plano que se extiende perpendicularmente con respecto a un plano definido por el eje A longitudinal. Además, el adaptador 520 incluye una abertura o parte 548 rebajada, que se extiende preferiblemente a lo largo del eje A longitudinal generalmente por toda la longitud del saliente 521 distal. La combinación de la forma del saliente 521 distal y la parte 548 rebajada crea un arco (véase la figura 6A) en el extremo más distal del saliente 521 distal. La única forma del adaptador 520 y la parte 548 rebajada proporciona holgura suficiente entre la primera superficie 522 de contacto con la piel y la aguja 516 para permitir la instalación eficaz y apropiada del protector 526 de aguja. En otras palabras, la parte 548 rebajada y la forma de la primera superficie 522 de contacto con la piel alberga el protector 526 de aguja durante la instalación. Tal como se muestra en la figura 6C, el protector 526 de aguja está dimensionado y conformado preferiblemente para ajustarse dentro de al menos una parte del adaptador 520, de manera que una superficie exterior del protector 526 de aguja es adyacente a o está en contacto colindante con al menos una parte de la primera superficie 522 de contacto con la piel en la primera configuración o conectada. En otras palabras, el adaptador 520 generalmente rodea el protector 526 de aguja en la primera configuración o conectada.

En referencia de nuevo a la figura 6C, la sexta realización preferida puede incluir un segundo protector 526a de aguja (mostrado en líneas discontinuas). El segundo protector 526a de aguja preferiblemente rodea todo el protector 526 de aguja primero o interno y al menos una parte del adaptador 520. El segundo protector 526a de aguja está formado preferiblemente de un polímero rígido, pero el protector 526a de aguja externo o segundo no está limitado de ese modo. El segundo protector 526a de aguja preferiblemente protege tanto el protector 526 de aguja interno como el adaptador 520, y preferiblemente mantiene al menos una parte de cada uno en un entorno estéril. El segundo protector 526a de aguja puede ser sustancialmente similar al protector 126 de aguja de la segunda realización preferida descrita anteriormente.

Las figuras 6D-6E muestran dos versiones modificadas de la jeringa 510', 510" y el conjunto 512', 512" de la sexta realización preferida mostrada en las figuras 6A-6C, en las que una o más comillas (') o (") distinguen elementos similares de la sexta realización preferida. En las versiones modificadas, el protector 526', 526" de aguja puede unirse o puede conectarse directamente a al menos una parte del elemento 518', 518" de sellado. Por tanto, el primer sello 528', 528" puede formarse por la conexión del protector 526', 526" de aguja y el elemento 581', 518" de sellado.

En referencia a las figuras 7A-7E, se muestran diversas formas de una séptima realización preferida de la combinación de la jeringa 610 y el conjunto 612. Los números de referencia de la séptima realización preferida pueden distinguirse de los de la primera realización preferida en un factor de seiscientos (600), pero en cualquier caso indican los mismos elementos que se indican en la primera realización preferida, excepto que se especifique otra cosa. La jeringa 610 y el conjunto 612 de la séptima realización preferida son sustancialmente similares a los de la sexta realización preferida. Pueden omitirse similitudes específicas entre las realizaciones en el presente documento por motivos de brevedad y conveniencia, y por tanto no es limitativo.

La séptima realización preferida incluye preferiblemente un elemento 646 articulado conectado al adaptador 620. En una configuración de funcionamiento, al menos una parte del elemento 646 articulado se acopla a y/o proporciona soporte a una parte proximal de la aguja 616. El elemento 646 articulado incluye preferiblemente una articulación 647 flexible moldeada en un punto de conexión con el adaptador 620. El elemento 646 articulado puede moverse preferiblemente desde una primera posición o cerrada (figura 7A) (es decir, configuración de funcionamiento o posición de transporte/almacenamiento) para acoplar, soportar y alinear directamente la aguja 616 en una segunda posición o abierta (figura 7C) para albergar el protector 626 de aguja unido directamente al conector 611 de la jeringa 610 (véase la figura 7D). En la posición cerrada mostrada en la figura 7A, el elemento 646 articulado se extiende preferiblemente desde un lado radial o lateral del adaptador 620 hasta un lado radial o lateral opuesto del

mismo, de manera que el elemento 646 articulado generalmente abarca toda la anchura de la parte 648 rebajada. Un extremo del elemento 646 articulado opuesto a la articulación 647 flexible incluye preferiblemente un gancho o elemento 649 de sujeción para acoplar y/o bloquear directamente sobre una parte del adaptador 620, para mantener el elemento 646 articulado en la posición cerrada. En referencia a la figura 7A, una distancia predeterminada de una parte de un extremo distal de la aguja 616, tal como aproximadamente cuatro milímetros (4 mm), se extiende más allá de un extremo distal del elemento 646 articulado cuando el elemento 646 articulado está en la posición cerrada..

La figura 7B muestra una versión modificada de la séptima realización preferida mostrada en las figuras 7A, 7C y 7D, en la que una comilla (') distingue elementos similares de la séptima realización preferida. En la versión modificada, el elemento 646' articulado incluye una primera parte 646a' o superior y una segunda parte 646b' o inferior opuesta. Cada parte 646a', 646b' incluye preferiblemente una articulación flexible (no mostrada en la figura 7B). Cada parte 646a', 646b' puede incluir un retén o depresión 642' en general ubicado centralmente dimensionado y conformado para alojar al menos una parte de la aguja 616' en el mismo cuando cada parte 646a', 646b' se pivota a la posición cerrada (no mostrada en la figura 7B). En la versión modificada, las partes 646a', 646b' cerradas "intercalan" o encierran al menos una parte de la aguja 616' en todos los lados en al menos un punto a lo largo del eje A longitudinal.

En referencia a la figura 7D, en el conjunto 612 de la séptima realización preferida, un elemento de sellado, tal como se describe en las realizaciones anteriores, puede no ser necesario debido al tamaño y/o la forma del adaptador 620. En otras palabras, el tercer sello 632 puede estar formado directamente entre el adaptador 620 y el conector 611 del cilindro 614 o la jeringa 610. Alternativamente, el elemento 618 de sellado y el adaptador 620 pueden estar formados de manera integrada y unitaria como una estructura de una única pieza, de manera que el tercer sello 632 está formado entre el elemento 618 de sellado y el conector 611 del cilindro 614 o la jeringa 610. Alternativamente, el elemento de sellado puede estar formado de manera integrada o de manera unitaria como una estructura de una única pieza con el protector 626 de aguja.

La figura 7E muestra otra versión modificada de la séptima realización preferida mostrada en las figuras 7A, 7C y 7D, en la que dos comillas (") distinguen elementos similares de la séptima realización preferida. En la versión modificada, el elemento 646" articulado puede pivotar preferiblemente alrededor de un eje que se extiende generalmente, si no exactamente, perpendicular al eje A longitudinal. El elemento 646" articulado puede pivotar preferiblemente entre una posición abierta (figura 7E) y una posición cerrada (no mostrada, pero en la posición cuando el elemento 646" articulado se mueve en el sentido de la flecha en la figura 7E). El elemento 646" articulado incluye preferiblemente una articulación flexible que une el elemento 646" articulado al adaptador 620", y un retén o depresión 642" en general ubicado centralmente dimensionado y conformado para alojar al menos una parte de la aguja 616" en el mismo cuando el elemento 646" articulado se pivota a la posición cerrada. En esta versión modificada, el elemento 646" articulado "intercala" o encierra al menos una parte de la aguja 616" en todos los lados en al menos un punto a lo largo del eje A longitudinal en la posición cerrada.

En la versión modificada de la séptima realización preferida mostrada en la figura 7E, se prefiere que el protector 626" de aguja esté unido previamente a y/o ensamblado previamente sobre el adaptador 620" antes de unir y/o montar cualquier componente en la aguja 616" y/o el cilindro 614", de manera que el protector 626" de aguja rodea generalmente todo el adaptador 620", excepto una parte de extremo proximal del adaptador 620" que se extiende a lo largo del eje A longitudinal proximalmente más que un extremo proximal o abierto del protector 626" de aguja. En la configuración anterior, el elemento 646" articulado está preferiblemente en al menos una posición semi-abierta o en la posición abierta cuando el adaptador 620" se inserta en y/o el protector 626" de aguja rodea el adaptador 620". Se prefiere que el elemento 646" articulado esté colocado en al menos una posición semi-abierta cuando el adaptador 620" se une previamente al protector 626" de aguja para facilitar el montaje más fácil sobre la aguja 616" y/o el cilindro 614". Se prefiere que inmediatamente o poco después de que se monten y/o se unan el protector 626" de aguja y el adaptador 620" a la aguja 616" y/o el cilindro 614", un rodillo (no mostrado) u otro mecanismo aplique una fuerza a toda la combinación para cerrar y/o ajustar a presión el elemento 646" articulado empujando sobre la sección del protector 626" de aguja inmediatamente adyacente a fuera del elemento 646" articulado semi-abierto.

En referencia a las figuras 8A-8B, se muestra una octava realización preferida de la combinación de la jeringa 710 y el conjunto 712. Los números de referencia de la octava realización preferida pueden distinguirse de los de la primera realización preferida en un factor de setecientos (700), pero en cualquier caso indican los mismos elementos que se indican en la primera realización preferida, excepto que se especifique otra cosa. La jeringa 710 y el conjunto 712 de la octava realización preferida son sustancialmente similares a los de las realizaciones preferidas descritas anteriormente. Pueden omitirse similitudes específicas entre las realizaciones en el presente documento por motivos de brevedad y conveniencia, y por tanto no es limitativo.

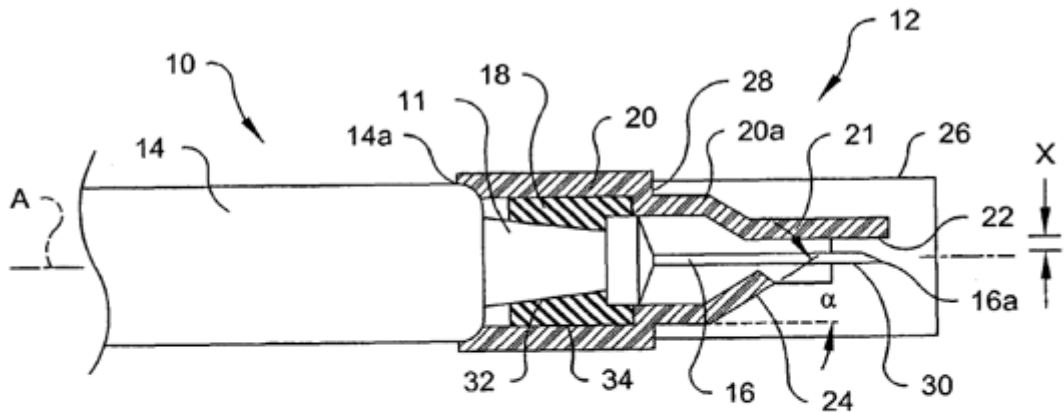
El adaptador 720 de la octava realización preferida incluye preferiblemente un primer componente 750 que puede conectarse generalmente de manera fija a al menos una parte de la jeringa 710, tal como el conector 711 del cilindro 714. Un segundo componente 752 puede moverse o conectarse preferiblemente de manera deslizante al primer componente 752 y rodea al menos una parte del mismo. La figura 8A muestra los dos componentes 750, 752 en una posición retraída o de almacenamiento, y la figura 8B muestra los dos componentes 750, 752 en una posición de funcionamiento extendida. Tal como se muestra en la figura 8A, el extremo 716a terminal de la aguja 716 se

- 5 extiende distalmente a lo largo del eje A longitudinal más allá de un extremo distal del segundo componente 752 en la posición retraída o de almacenamiento. Tal como se muestra en la figura 8B, el extremo distal del segundo componente 752 se extiende distalmente desde el extremo 716a terminal de la aguja 716 a lo largo del eje A longitudinal en la posición de funcionamiento extendida. El primer componente 750 preferiblemente comprende el elemento 718 de sellado contra el conector 711, que preferiblemente crea los sellos 732, 734 tercero y cuarto. El segundo componente 752 incluye preferiblemente una guía 754 central unida de manera fija al mismo, que preferiblemente rodea, soporta y/o alinea completamente al menos una parte de la jeringa 716 tanto en la posición retraída (figura 8A) como en la posición extendida (figura 8B).
- 10 En funcionamiento, el protector 726 de aguja puede retirarse del segundo componente 752 del adaptador 720 sin mover el segundo componente 752 de la posición retraída (figura 8A) a la posición extendida (figura 8B). Tal como se describió anteriormente, en esta configuración, al menos el extremo 716a distal de la aguja 716 se extiende más allá del extremo distal del segundo componente 752 a lo largo del eje A longitudinal, lo que permite la aspiración desde un vial (no mostrado) para la reconstitución del medicamento dentro del cilindro 714. Tras la aspiración, el segundo componente 752 puede moverse distalmente o hacia el exterior a lo largo del eje A longitudinal para colocarse directamente por encima del extremo 716a distal de la aguja 716. El movimiento del segundo componente 752 de manera distal adicionalmente a lo largo del eje A longitudinal protegería y/o salvaguardaría la aguja 716, cuando la jeringa 710 y el conjunto 712 están listos para la inyección. Alternativamente, la retirada del protector 726 de aguja puede mover el segundo componente 752 a la posición extendida (figura 8B).
- 15 La figura 9 muestra una sección transversal de una parte del saliente 821 distal de una novena realización preferida de la presente invención. Los números de referencia de la novena realización preferida pueden distinguirse de los de la primera realización preferida en un factor de ochocientos (800), pero en cualquier caso indican los mismos elementos que se indican en la primera realización preferida, excepto que se especifique otra cosa. La novena realización preferida es sustancialmente similar a las realizaciones preferidas descritas anteriormente. Pueden omitirse similitudes específicas entre las realizaciones en el presente documento por motivos de brevedad y conveniencia, y por tanto no es limitativo.
- 20 Tal como se muestra en la figura 9, al menos una parte de una superficie inferior del saliente 821 distal o una parte de la primera superficie 822 de contacto con la piel incluye una entalladura o parte 856 elevada directamente por encima o adyacente a la aguja 816. La entalladura 856 está ubicada preferiblemente entre dos partes llanas o planas espaciadas, y tiene forma preferiblemente cóncava. La entalladura 856 crea un hueco o separación vertical aumentado entre una superficie superior de la aguja 816 y la superficie inferior del saliente 821 distal o la primera superficie 822 de contacto con la piel, que es generalmente mayor que la distancia X de hueco de cánula que existiría sin la entalladura 856. La distancia entre la entalladura 856 y la periferia externa de la aguja 816 es preferiblemente de tres décimas de un milímetro (0,3 mm), pero la distancia no se limita a esta dimensión exacta. Este hueco adicional u holgura aumentada proporcionado por la entalladura 856 permite el sellado o encierre adecuado del extremo distal de la aguja 816 por el protector de aguja (no mostrado en la figura 9).
- 30 Los expertos en la técnica apreciarán que podrían realizarse cambios a las realizaciones descritas anteriormente sin apartarse del amplio concepto inventivo de las mismas. Por tanto, se entiende que esta invención no se limita a las realizaciones particulares dadas a conocer, sino que se pretende que cubra modificaciones dentro del alcance de la presente invención tal como se define por las reivindicaciones adjuntas.
- 40
- 45

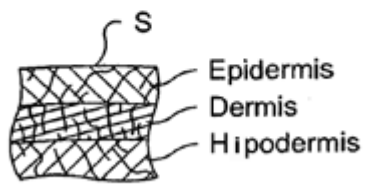
**REIVINDICACIONES**

1. Conjunto (12; 112; 312; 412; 412'; 512; 612; 712) para su uso con una jeringa (10; 110; 210; 310; 410; 510; 610; 710) que tiene un cilindro (14; 214; 414; 614; 714) y una aguja (16; 116; 216; 316; 416; 516; 616; 716) que se extiende desde un extremo distal (11; 311; 411; 611; 711) del mismo, comprendiendo el conjunto (12; 112; 212; 312; 412; 512; 612; 712):
- 5 un adaptador (20; 120; 220; 320; 420; 520; 620; 720) colocado sobre el extremo distal (11; 311; 411; 611; 711) de la jeringa (10; 110; 210; 310; 410; 510; 610; 710), incluyendo el adaptador (20; 120; 220; 320; 420; 520; 620; 720):
- 10 una primera superficie (22; 122; 322; 522) de contacto con la piel colocada en un extremo distal del adaptador (20; 120; 220; 320; 420; 520; 620; 720), extendiéndose al menos una parte de la primera superficie (22; 122; 322; 522) de contacto con la piel generalmente paralela a al menos un extremo terminal de la aguja (16; 116; 216; 316; 416; 516; 616; 716), y una segunda superficie (24; 324) de contacto con la piel colocada proximalmente en relación con el extremo terminal de la aguja (16; 116; 216; 316; 416; 516; 616; 716) y formando un ángulo con respecto a la primera superficie (22; 122; 322; 522) de contacto con la piel; y
- 15 un protector (26; 126; 226; 326; 426; 526; 626; 726) de aguja que rodea al menos parcialmente a y colocado de manera retirable sobre al menos uno del adaptador (20; 120; 220; 320; 420; 520; 620; 720), el elemento (18; 118; 318; 418; 518; 618; 718) de sellado, y el cilindro (14; 214; 414; 614; 714) de jeringa,
- 20 caracterizado por
- 25 un elemento (18; 118; 318; 418; 518; 618; 718) de sellado que rodea a y colocado sobre al menos una parte del extremo (11; 311; 411; 611; 711) distal de la jeringa (10; 110; 210; 310; 410; 510; 610; 710) y en el que el adaptador (20; 120; 220; 320; 420; 520; 620; 720) rodea al menos parcialmente el elemento (18; 118; 318; 418; 518; 618; 718) de sellado.
- 30
2. Conjunto (12; 112; 312; 412; 412'; 512; 612; 712) según la reivindicación 1, que comprende además: un primer sello (28; 328; 628) formado entre el protector (26; 126; 226; 326; 426; 526; 626; 726) de aguja y uno del adaptador (20; 120; 220; 320; 420; 520; 620; 720), el elemento (18; 118; 318; 418; 518; 618; 718) de sellado, y el cilindro (14; 214; 414; 614; 714) de jeringa; un segundo sello (30; 330; 630) formado entre el protector (26; 126; 226; 326; 426; 526; 626; 726) de aguja y el extremo terminal de la aguja (16; 116; 216; 316; 416; 516; 616; 716); y al menos un tercer sello (32; 332; 632) formado entre el elemento (18; 118; 318; 418; 518; 618; 718) de sellado y uno de la jeringa (10; 110; 210; 310; 410; 510; 610; 710) y el adaptador (20; 120; 220; 320; 420; 520; 620; 720).
- 35
3. Conjunto (12; 112; 312) según la reivindicación 2, en el que el protector (26; 126'; 326) de aguja puede conectarse al adaptador (20; 120'; 320), y al menos un cuarto sello (34; 134'; 334) está formado entre el adaptador (20; 120'; 320) y el elemento (18; 118'; 318) de sellado.
- 40
4. Conjunto (112; 212; 612) según la reivindicación 2, en el que el elemento de sellado está conectado directamente a y formado de manera integrada con el protector (126; 226; 626) de aguja.
- 45
5. Conjunto (412') según la reivindicación 2, en el que el elemento (418'") de sellado está acoplado a una parte proximal de la aguja (416'") en una configuración de funcionamiento completamente montada.
- 50
6. Conjunto (312) según la reivindicación 5, en el que la aguja (316) se alinea en relación con al menos la primera superficie de contacto con la piel (322) mediante el elemento (318) de sellado.
7. Conjunto (412; 412') según la reivindicación 5, en el que el elemento de sellado comprende múltiples segmentos (440b; 440b'") que están acoplados a la parte proximal de la aguja (416; 416a'").
- 55
8. Conjunto (412) según la reivindicación 7, en el que los múltiples segmentos (440b) del elemento (418) de sellado están separados y al menos espaciados parcialmente en un estado sin tensión.
- 60
9. Conjunto (512; 612) según la reivindicación 2, en el que el protector de aguja puede conectarse directamente al elemento de sellado, y el adaptador incluye una parte (548; 648) rebajada dimensionada y conformada para adaptarse a la instalación del protector (526; 626) de aguja alrededor de la aguja (516; 616).
- 65
10. Conjunto (512; 612) según la reivindicación 9, en el que el elemento de sellado está acoplado a una parte proximal de la aguja (516; 616) en una configuración de funcionamiento completamente montada.

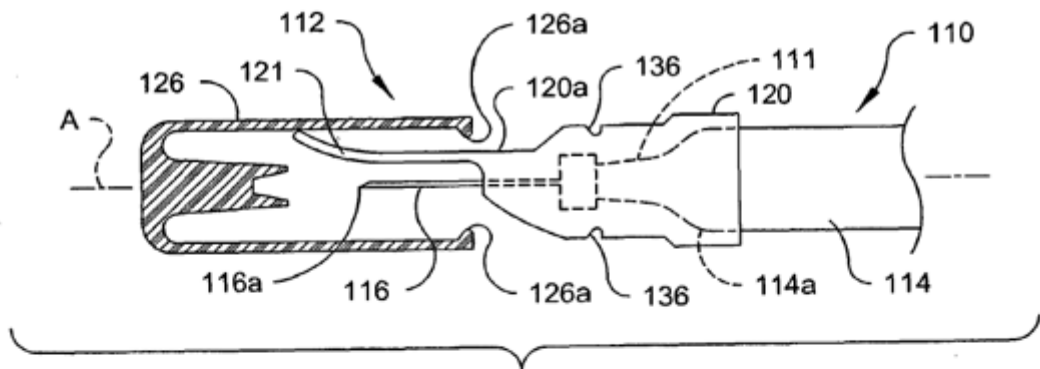
- 5 11. Conjunto (612) según la reivindicación 2, que comprende además un elemento (646; 646") articulado conectado al adaptador (620) que en una configuración de funcionamiento está acoplado a y soporta una parte proximal de la aguja.
12. Conjunto (712) según la reivindicación 2, en el que el adaptador comprende además un primer componente (750) que puede conectarse a la jeringa (710) y un segundo componente (752) conectado de manera deslizante al primer componente (750).
- 10 13. Conjunto (712) según la reivindicación 12, en el que el extremo terminal de la aguja (716) se extiende distalmente más allá de un extremo distal del segundo componente (752) en una posición de almacenamiento retraída del segundo componente (752), y el extremo distal del segundo componente (752) se extiende distalmente del extremo terminal de la aguja (716) en una posición de funcionamiento extendida del segundo componente (752).
- 15 14. Conjunto (12) según la reivindicación 2, en el que el adaptador (20), el elemento (18) de sellado, y el protector (26) de aguja se proporcionan en un estado montado como un subconjunto para el conjunto (12) con la jeringa (10).
- 20 15. Conjunto (512) según la reivindicación 2, en el que la primera superficie (522) de contacto con la piel es no lineal en un plano perpendicular a un plano definido por un eje (A) longitudinal de la aguja (516) para proporcionar suficiente holgura entre la primera superficie (522) de contacto con la piel y la aguja (516) para permitir la instalación eficaz del protector (526) de aguja.
- 25 16. Conjunto (112) según la reivindicación 2, en el que el elemento de sellado (118) rodea toda la circunferencia de la aguja (116) en un punto a lo largo de un eje (A) longitudinal de la aguja (116).
- 30 17. Combinación del conjunto (12; 112; 312; 412; 412'; 512; 612; 712) según la reivindicación 1 y la jeringa (10; 110; 210; 310; 410; 510; 610; 710) que incluye el cilindro (14; 214; 414; 614; 714) y la aguja (16; 116; 216; 316; 416; 516; 616; 716) que se extiende desde un extremo distal del mismo.
18. Combinación según la reivindicación 17, que comprende además:
- 35 un primer sello (28; 328; 628) formado entre el protector (26; 126; 226; 326; 426; 526; 626; 726) de aguja y uno del adaptador (20; 120; 220; 320; 420; 520; 620; 720), el elemento (18; 118; 318; 418; 518; 618; 718) de sellado y el cilindro (14; 214; 414; 614; 714) de jeringa;
- 40 un segundo sello (30; 330; 630) formado entre el protector (26; 126; 226; 326; 426; 526; 626; 726) de aguja y el extremo terminal de la aguja (16; 116; 216; 316; 416; 516; 616; 716); y
- al menos un tercer sello (32; 332; 632) formado entre el elemento (18; 118; 318; 418; 518; 618; 718) de sellado y la jeringa (10; 110; 210; 310; 410; 510; 610; 710).



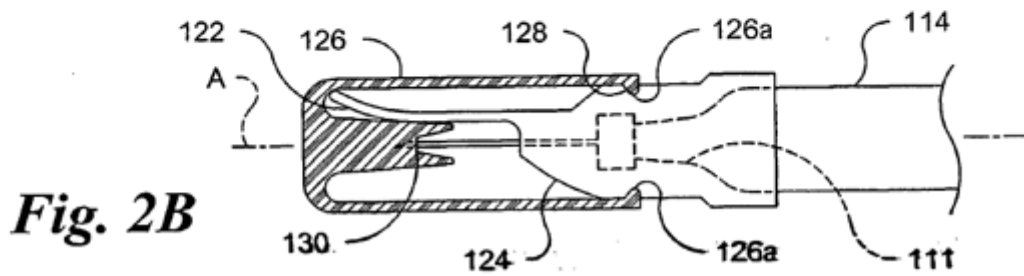
**Fig. 1A**



**Fig. 1B**



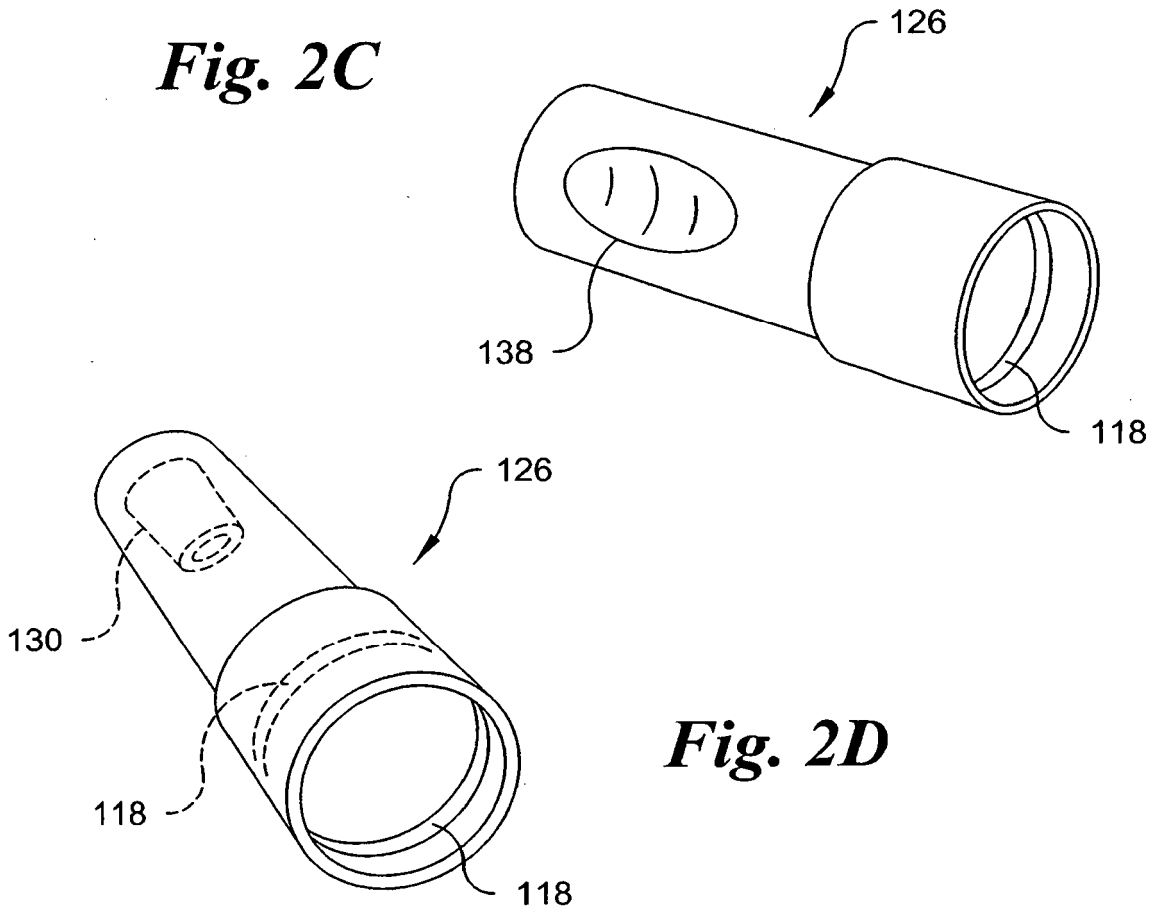
**Fig. 2A**



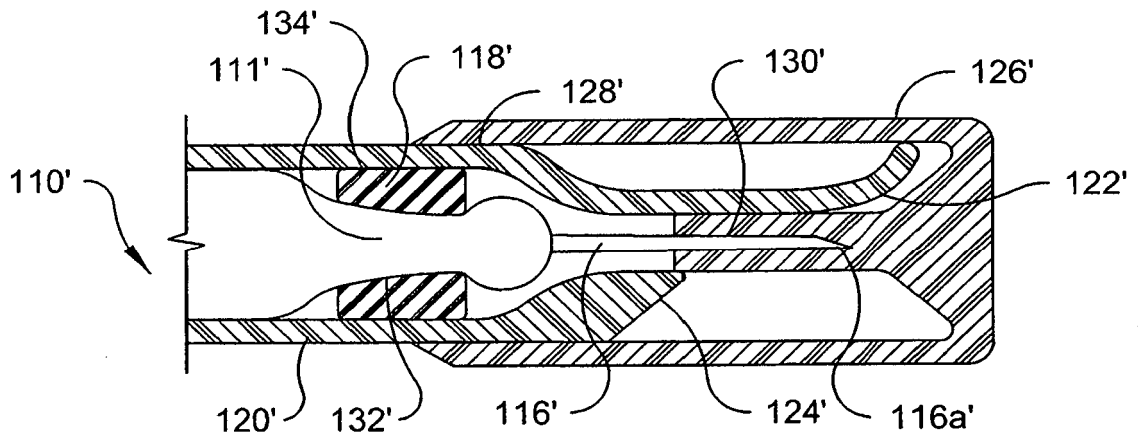
**Fig. 2B**



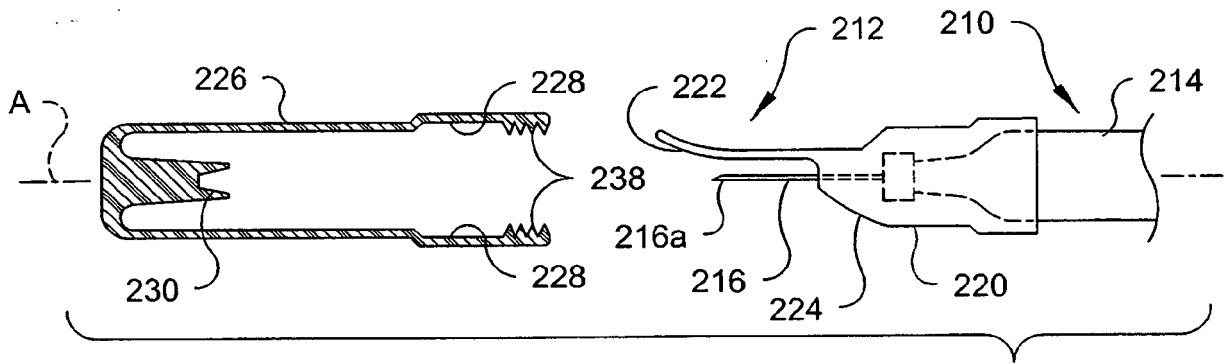
**Fig. 2C**



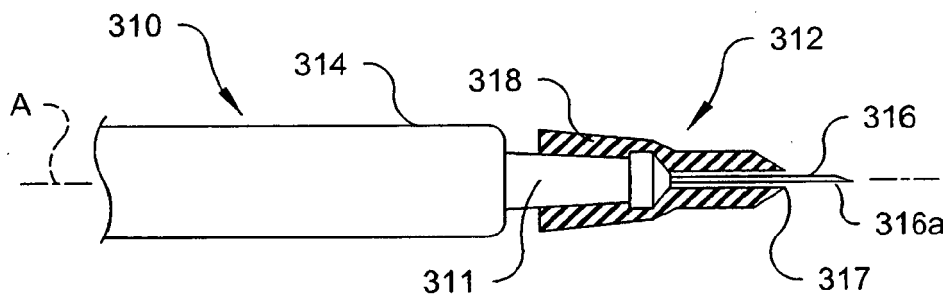
**Fig. 2D**



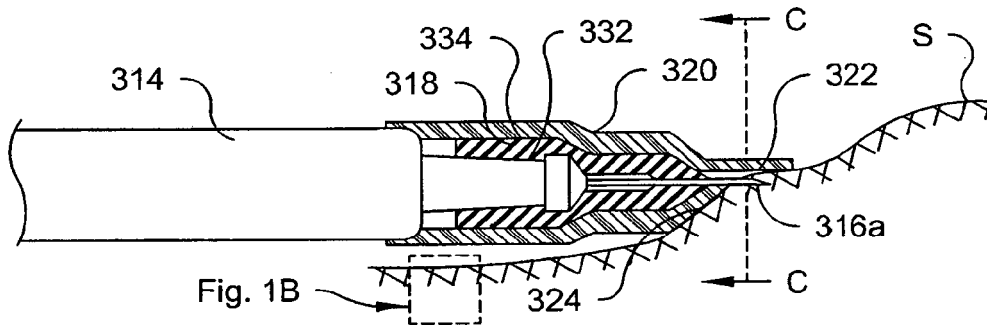
**Fig. 2E**



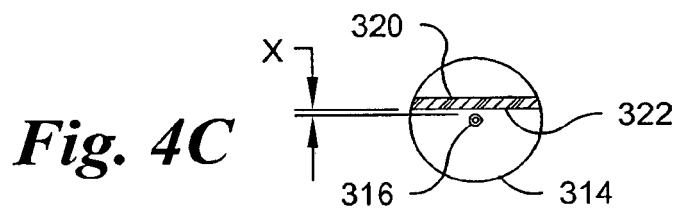
**Fig. 3**



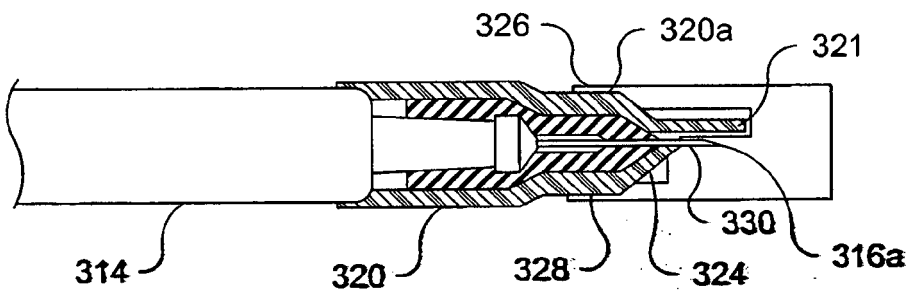
**Fig. 4A**



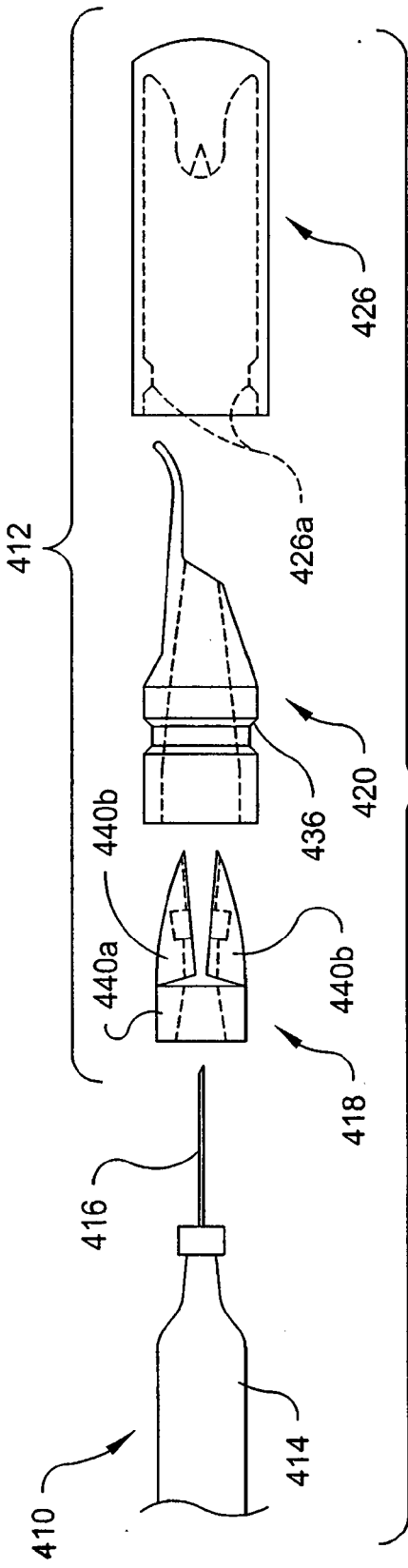
**Fig. 4B**



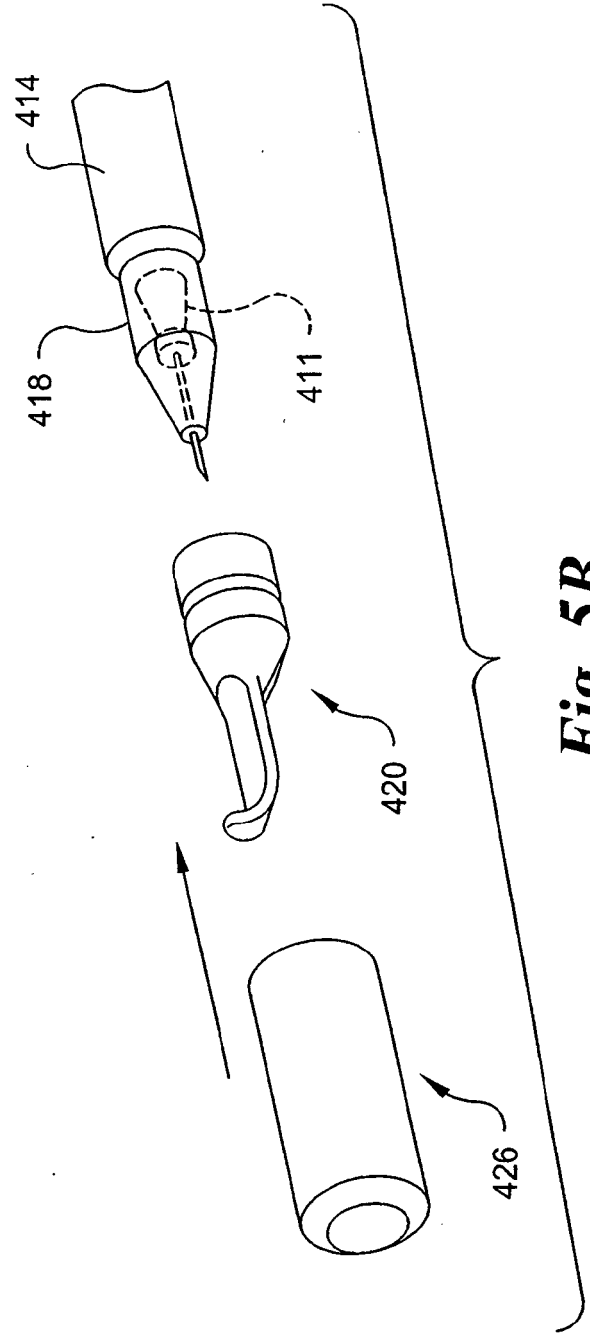
**Fig. 4C**



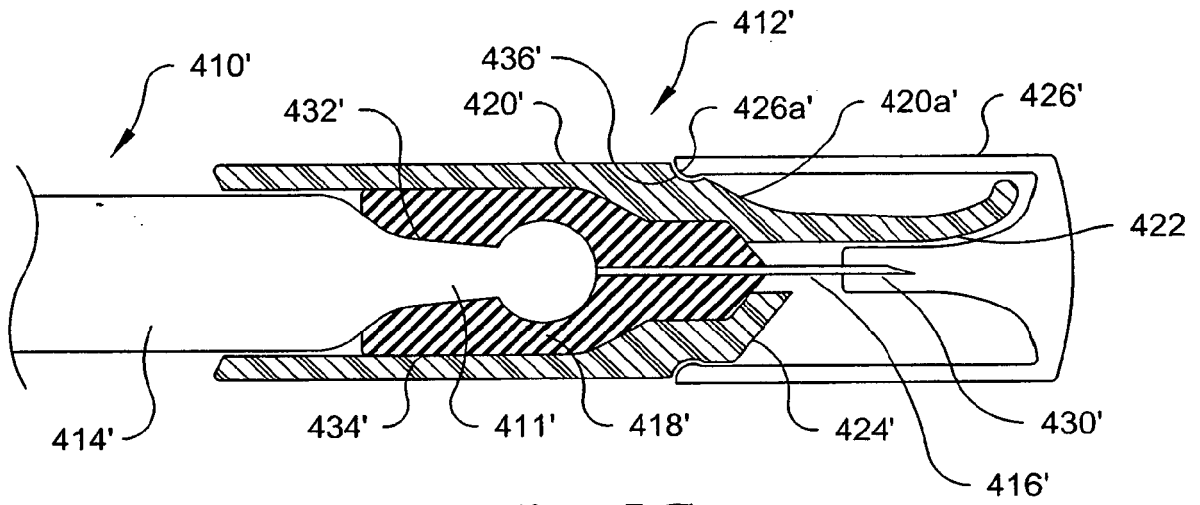
**Fig. 4D**



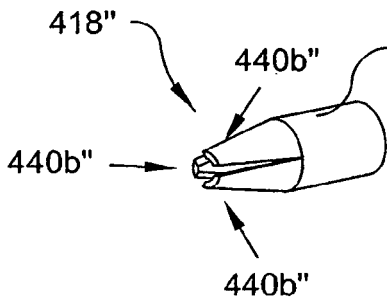
**Fig. 5A**



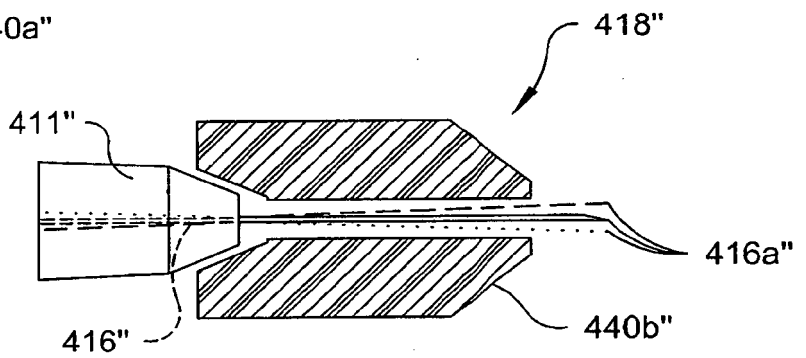
**Fig. 5B**



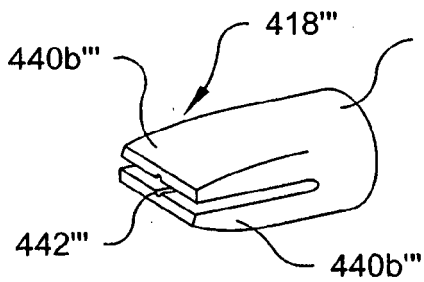
**Fig. 5C**



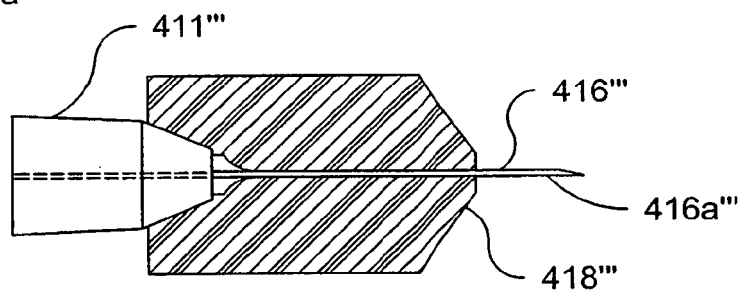
**Fig. 5D**



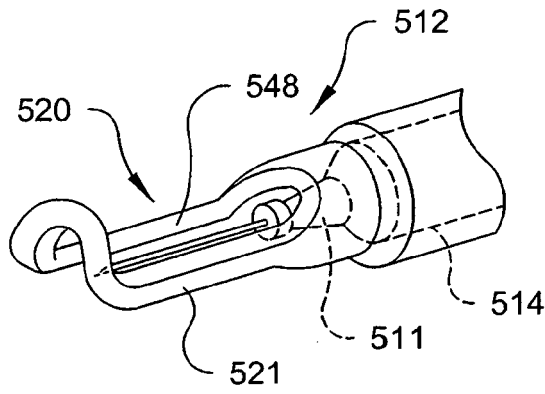
**Fig. 5F**



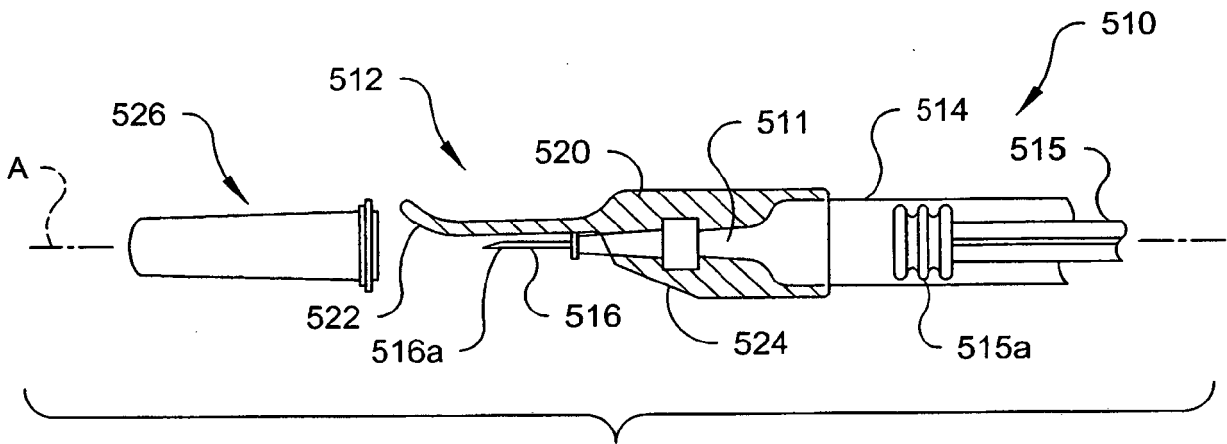
**Fig. 5E**



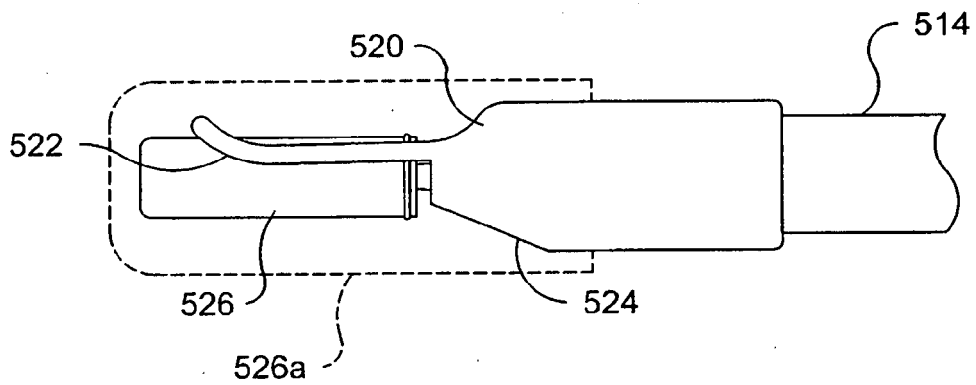
**Fig. 5G**



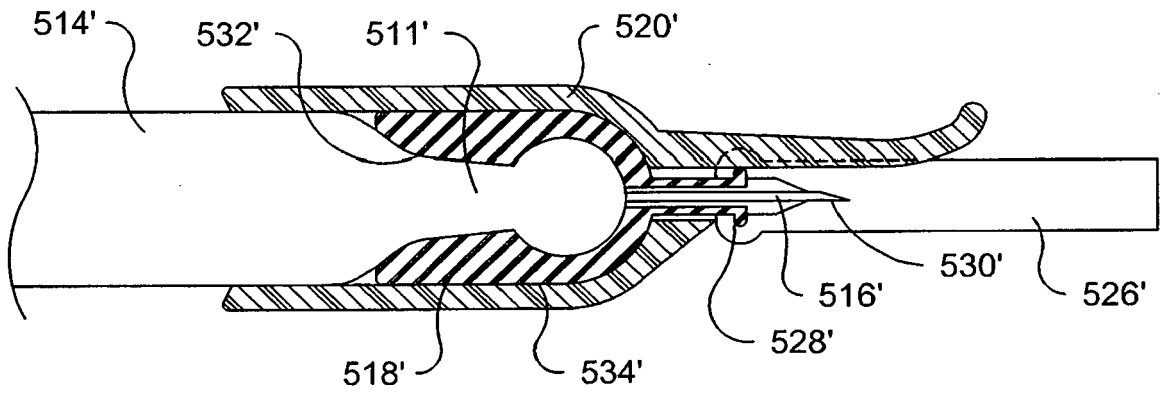
**Fig. 6A**



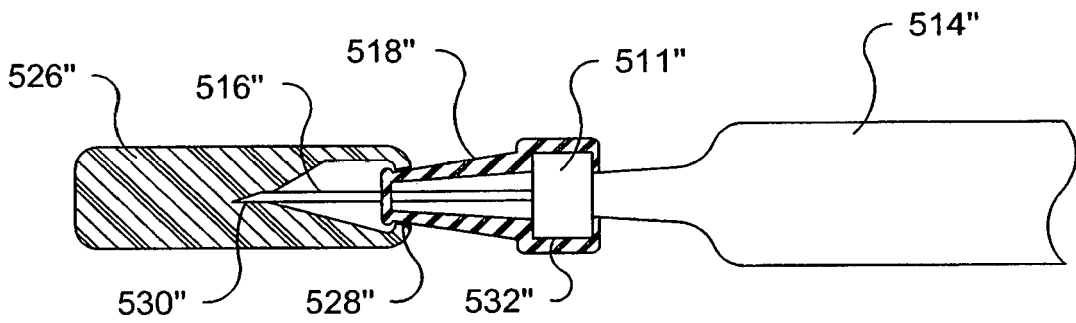
**Fig. 6B**



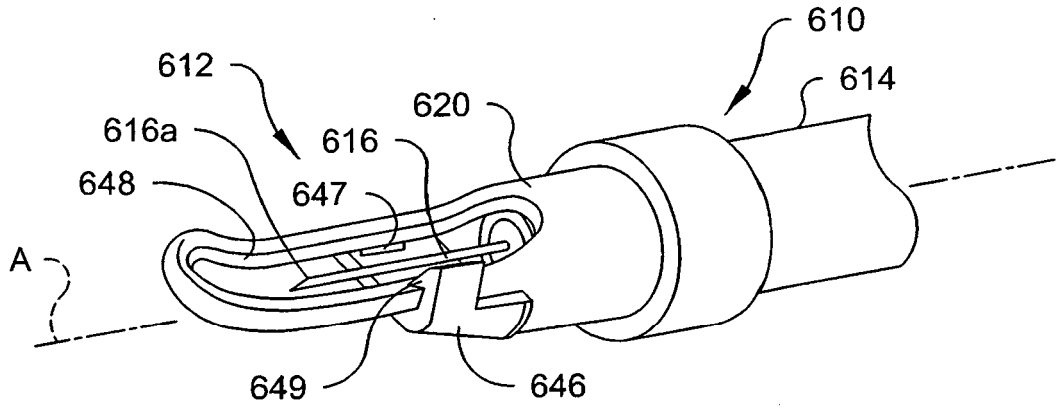
**Fig. 6C**



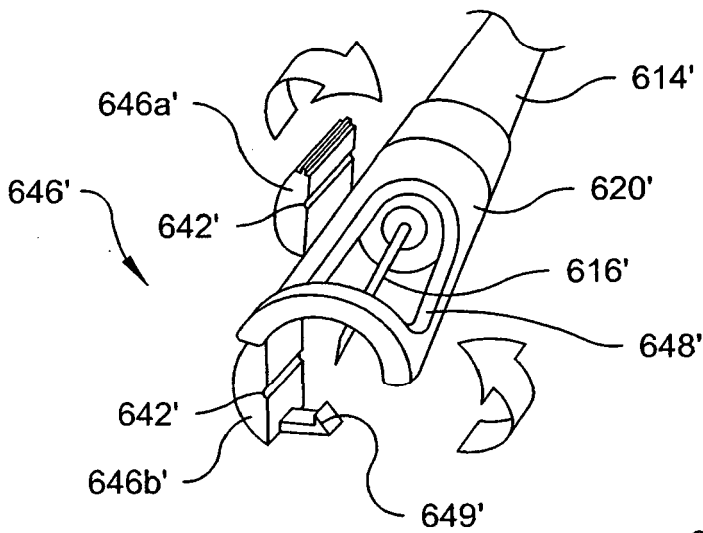
**Fig. 6D**



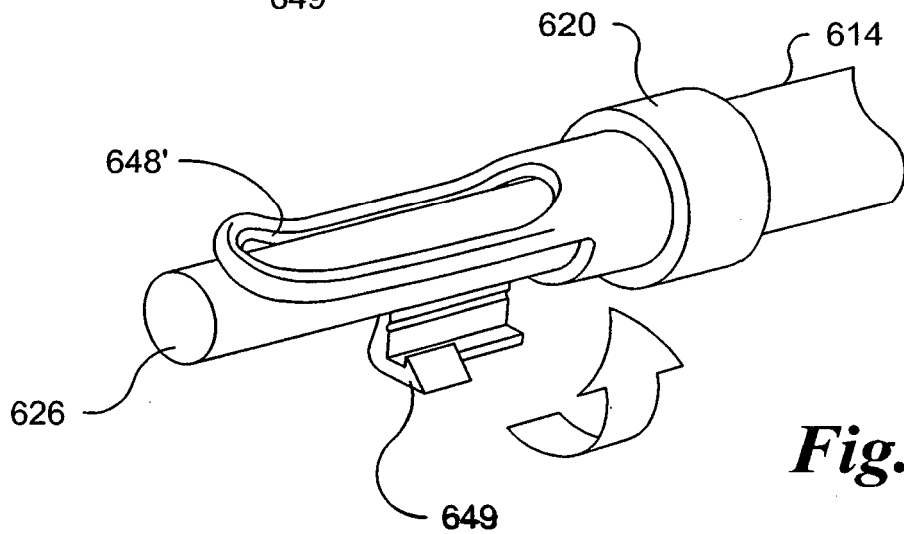
**Fig. 6E**



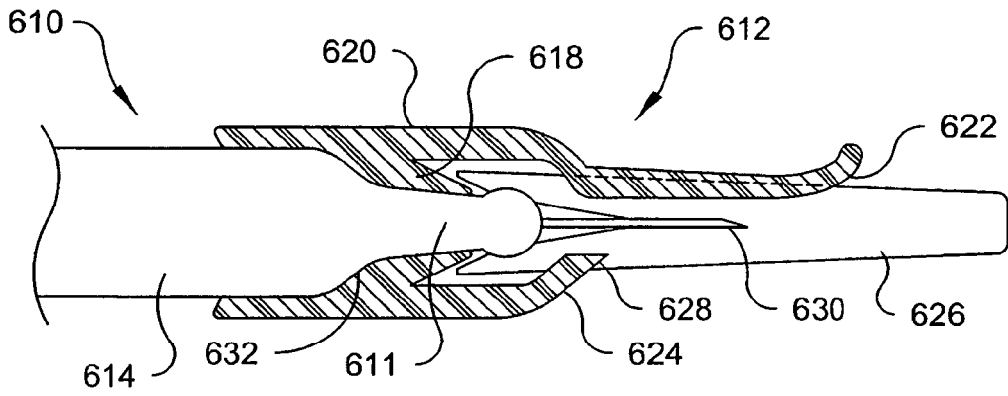
**Fig. 7A**



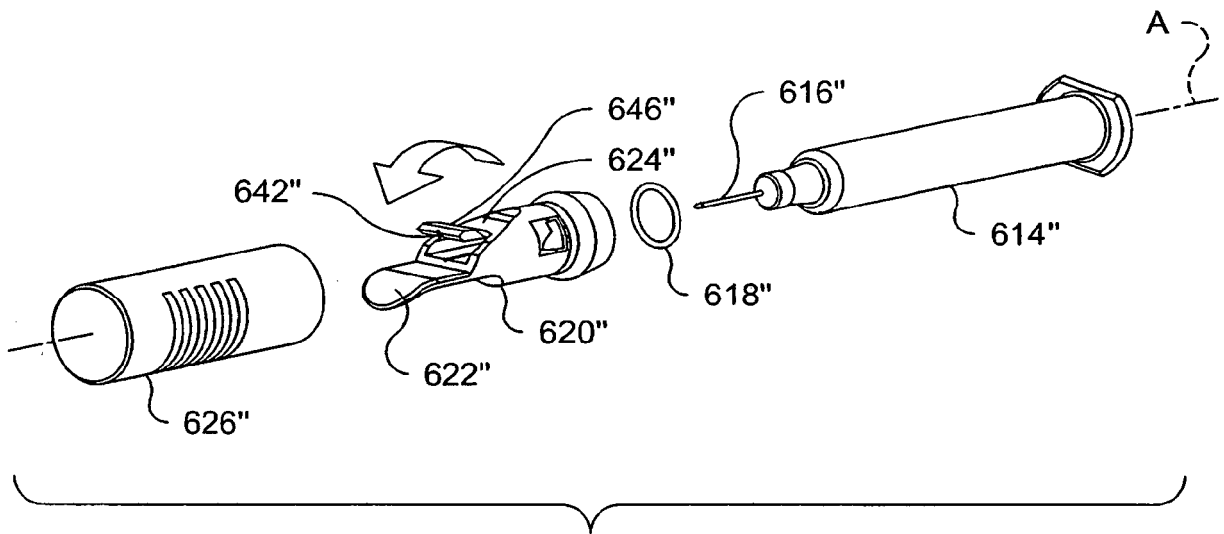
**Fig. 7B**



**Fig. 7C**



**Fig. 7D**



**Fig. 7E**



