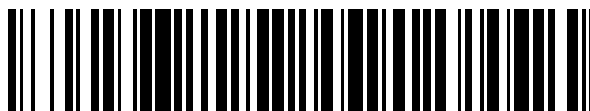


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 748 191**

51 Int. Cl.:

A61M 39/22 (2006.01)

F16K 11/083 (2006.01)

F16K 11/085 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.09.2014 PCT/EP2014/069275**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2016 WO16037646**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2014 E 14765915 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2019 EP 3191167**

54 Título: **Válvula para administración de fluidos de fármacos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.03.2020

73 Titular/es:
**CYTO365 AB (100.0%)
Stuvaregatan 3
252 67 Helsingborg , SE**

72 Inventor/es:
TÖRNBLOM, MICAEL

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

ES 2 748 191 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

Válvula para administración de fluidos de fármacos

5 Campo de la invención

El presente concepto inventivo se refiere en general a la administración de fluidos de fármacos. Más específicamente, el presente concepto inventivo se refiere a válvulas o llaves de paso para la administración de uno o más fluidos de fármacos, tales como citostáticos.

10 De acuerdo con un aspecto, el concepto inventivo puede implementarse en válvulas para la administración de múltiples fluidos de fármacos. A continuación, dichas válvulas se denominarán válvulas de múltiples fármacos. En otros aspectos, el concepto inventivo puede implementarse en llaves de paso convencionales que tienen dos entradas y una salida.

15 El documento US 7 984 730 divulga una llave de paso que comprende una carcasa y un miembro de válvula que tiene diferentes posiciones de válvula. En una posición, la llave de paso de detención permite la descarga de un volumen interno de un puerto de fármacos. El lavado se realiza mediante una disposición de guía de flujo de fluido. Más específicamente, en la operación de lavado, el fluido pasa desde un puerto de entrada a un primer extremo de un primer canal formado en el miembro de válvula giratoria. En la posición de descarga, este primer canal se extiende desde el puerto de entrada hacia el puerto a descargar. Una guía de flujo formada integralmente con el miembro de válvula está dispuesta en el otro extremo del primer canal. En la posición de lavado, la guía de flujo de fluido está colocada de manera tal en el puerto para lavar que la abertura del puerto es bifurcada por la guía de flujo. El fluido en el primer canal es guiado por la guía de flujo hacia el puerto bifurcado. Dado que el puerto es bifurcado por la guía de flujo, el fluido puede, después de haber lavado el puerto, salir a un segundo canal en el miembro de la válvula hacia un puerto de salida.

20 Cuando la llave de paso divulgada en el documento US 7 984 730 se va a usar para administrar un fármaco, el miembro de válvula giratoria se gira 90 grados en una posición de válvula diferente donde la entrada del primer canal está ahora alineada con el puerto lavado y la guía de flujo está en una posición diferente donde ahora bifurca el puerto de salida en su lugar. En esta posición de fármaco, se puede administrar un fármaco desde el puerto lavado a través del primer canal hasta el puerto de salida. Como alternativa, se sugiere en el documento US 7 984 730 usar la posición de lavado también como una posición de administración de fármacos en combinación con un fluido presurizado en la otra entrada. En tal posición alternativa de administración de fármacos, el puerto de entrada para el fluido del fármaco se bifurca.

35 Un problema con esta válvula conocida es que la posibilidad de descarga proporcionada da como resultado un compromiso con respecto a la ruta de flujo en otras posiciones. La ruta de flujo para la administración de fármacos está sustancialmente restringida por los puertos que se bifurcan. Especialmente, en la posición de fármaco desplazada 90 grados, la guía de flujo crea una restricción de flujo sustancial y no deseada para el flujo de fármaco. En general, es deseable proporcionar un flujo de fármaco esencialmente sin restricciones, por ejemplo, un flujo de fármaco a través de una ruta de flujo que tiene una sección transversal esencialmente constante.

40 Además, en las posiciones en las que solo se administrará una solución neutra por la válvula divulgada en el documento US 7 984 730, la guía de flujo de fluido entre el primer y el segundo canal actúa como una barrera aún más sustancial para un flujo libre, y nuevamente se proponen soluciones de diseño de compromiso, lo que resulta en un flujo muy restringido de fluido neutro.

50 Con respecto a las válvulas multifármacos de la técnica anterior, hay muchas situaciones médicas en las que deben manejarse múltiples fluidos de fármacos para insertar en un paciente. Típicamente, los diversos fluidos de fármacos se seleccionan y ramifican por medio de una válvula de fluido de fármacos. Además, en la quimioterapia a menudo es de suma importancia manejar los fluidos de fármacos para un paciente que recibe tratamiento para el cáncer de manera confiable y segura. Sin embargo, debido a los ambientes de trabajo estresantes, el cansancio, el factor humano, etc., el manejo de estos fluidos de fármacos, incluidas sus conexiones, dosis, etc. puede conducir a errores. Por ejemplo, existe la necesidad de separar claramente los diferentes fluidos entre sí, ya que pueden reaccionar químicamente de una manera no deseada.

60 El documento WO 2013/055278 del solicitante describe una válvula de múltiples fármacos para la administración de una pluralidad de fluidos de fármacos, tales como citostáticos. Esta válvula conocida de múltiples fármacos comprende una carcasa que tiene una pluralidad de entradas primarias distribuidas circunferencialmente para recibir uno de los fluidos de fármaco respectivos y una entrada secundaria para recibir un fluido secundario, tal como un fluido neutro. La válvula tiene una salida desde la cual los fluidos serán dirigidos al paciente. Un miembro de válvula giratoria está dispuesto en la carcasa. La carcasa tiene una pluralidad de posiciones de válvula primaria en cada una de las cuales una de las entradas primarias asociadas está conectada a la salida, y una pluralidad de posiciones de válvula intermedia en cada una de las cuales la entrada secundaria está conectada a la salida. Además, el miembro de válvula tiene una superficie externa que se acopla herméticamente a una superficie interna de la carcasa, de modo que las

entradas primaria y secundaria están conectadas de forma hermética a las aberturas dispuestas en la superficie externa del miembro de válvula en cada una de las posiciones de válvula primaria e intermedia, respectivamente. Otras válvulas de la técnica anterior se divulgan en los documentos EP 2 689 797 A1, WO 2006/025054 A2 y DE 35 03 044 A1.

- 5 Resumen de la invención
- Es un objeto de la invención proporcionar una válvula mejorada para administrar uno o más fluidos de fármacos.
- 10 De acuerdo con un primer aspecto del concepto inventivo, se proporciona:
- una válvula para la administración de fluidos de fármacos, tales como citostáticos, que comprende:
- 15 una carcasa de válvula que tiene al menos una entrada primaria, denominada "entrada de fármacos" para recibir un fármaco fluido y una entrada secundaria, denominada "entrada salina" para recibir un fluido secundario, como un fluido neutro;
- una salida; y
- 20 un miembro de válvula dispuesto para colocarse, por ejemplo, girado, en diferentes posiciones de válvula en la carcasa y que tiene un canal primario y un canal secundario,
- en el que dichas diferentes posiciones de válvula comprenden:
- 25 - al menos una posición de válvula primaria, denominada "posición de fármaco", en el que la entrada del fármaco está conectada a la salida, pero no a la entrada de solución salina, y
- al menos una posición de cebado/lavado, en la que la entrada de solución salina está conectada a la salida a través de la entrada del fármaco para cebar o lavar la válvula con dicho fluido neutro, y
- 30 en el que:
- en la posición del fármaco, la entrada del fármaco está conectada a la salida a través del canal primario y no hay conexión entre la entrada del fármaco y el canal secundario, y
- 35 en la posición de cebado/lavado, la entrada de solución salina está conectada a la entrada del fármaco a través del canal secundario y la entrada del fármaco está conectada a la salida a través del canal primario.
- El concepto inventivo ofrece varias ventajas sobre la técnica anterior: dado que el fármaco (o fármacos en las realizaciones de múltiples fármacos) se administra en un solo canal - el canal primario o canal de fármaco - y se impide que el fármaco entre en el canal secundario, se obtienen al menos los siguientes efectos:
- 40
1. De acuerdo con el concepto inventivo, el canal secundario está bloqueado e inactivo en la posición del fármaco. Los canales primario y secundario están dispuestos de manera que no hay conexión entre la entrada del fármaco y el canal secundario en la posición del fármaco. Dado que el fluido (o fluidos) del fármaco nunca entrará en el canal secundario en la posición del fármaco, puede ser posible fabricar el canal del fármaco de manera diferente al canal de solución salina. Por ejemplo, el interior del canal de fármacos puede fabricarse de un material diferente que sea más resistente a los fármacos que se usan.
 - 45
2. Incluso si se usara un material altamente resistente para toda la válvula, el concepto inventivo ofrecerá la ventaja de que la superficie expuesta al fármaco se reduce sustancialmente.
 - 50
3. Riesgo reducido de residuos de fármacos en el miembro de la válvula.
 - 55
4. El uso del mismo canal, el canal primario, entre la entrada y la salida del fármaco, tanto en la posición del fármaco como en la posición de cebado/lavado, tiene la ventaja de que el canal del fármaco puede alinearse en mayor grado tanto con la entrada del fármaco como con la salida en comparación con la técnica anterior. En la técnica anterior, se necesita un compromiso, que no es el caso en la presente invención. De acuerdo con la invención, se puede lograr una ruta de flujo de fármaco sin restricciones, o al menos una ruta de flujo sustancialmente menos restringida, en la posición del fármaco en comparación con la ruta de flujo en la posición de cebado/lavado.
 - 60
- En una realización, el canal primario está alineado con la entrada del fármaco y con la salida en un mayor grado en la posición del fármaco que en la posición de cebado/lavado, por lo que se establece una ruta de flujo menos restringida desde la entrada del fármaco hasta la salida en la posición del fármaco que en la posición de cebado/lavado.
- 65 En una realización, dichas posiciones de válvula diferentes comprenden, además:

- al menos una posición de válvula secundaria, denominada "posición de solución salina", que difiere de la posición del fármaco y la posición de cebado/lavado y en la que la entrada de solución salina está conectada a la salida y no hay conexión entre la entrada del fármaco y la salida.

5 En una realización, en la posición de solución salina, la entrada de solución salina está conectada a la salida a través del canal primario y no está conectada al canal secundario. En una realización alternativa, en la posición de solución salina, la entrada de solución salina está conectada a la salida en su lugar a través del canal secundario y no está conectada al canal primario.

10 En una realización preferida, la posición de cebado/lavado se logra mediante una porción de pared o porciones de pared, en donde el miembro de válvula comprende además una primera porción de pared dispuesta entre el canal primario y el canal secundario, y

15 en el que:

- en la posición de lavado/cebado, dicha primera porción de pared bifurca la entrada del fármaco,

20 - en la posición de fármaco, dicha primera porción de pared está en contacto hermético con la carcasa para evitar cualquier comunicación fluida entre el canal primario y el canal secundario más allá de la primera porción de pared.

En una realización preferida, que hace posible lograr un mayor cambio de posición entre la posición del fármaco y la posición de cebado/lavado, se hace uso de una parte de canal secundario adicional en el miembro de válvula y una abertura de derivación en la carcasa, en la que el miembro de válvula comprende, además:

25 - un canal de transferencia de fluido dispuesto entre el canal secundario y el canal primario,

- una primera porción de pared dispuesta entre el canal de transferencia de fluido y el canal secundario, y

30 - una segunda porción de pared dispuesta entre el canal de transferencia de fluido y el canal primario,

en el que la carcasa comprende además una abertura, denominada abertura de derivación, que se forma en una superficie interna de la carcasa y se abre hacia el miembro de la válvula, y

35 en el que,

- en la posición del fármaco, al menos la segunda porción de la pared se acopla de manera hermética a la carcasa para evitar cualquier comunicación fluida entre el canal primario y el canal secundario, y

40 - en la posición de cebado/lavado, dicha primera porción de pared bifurca la entrada del fármaco, dicha segunda porción de pared bifurca la abertura de derivación y el canal primario está conectado a la abertura de derivación, de modo que el fluido neutro en la posición de cebado/lavado puede fluir en la siguiente secuencia: el canal secundario → la entrada del fármaco pasa la primera porción de la pared → el canal de transferencia de fluido → la abertura de derivación pasa la segunda porción de la pared → el canal primario → la salida.

45 Por lo tanto, en esta realización, que puede implementarse tanto en válvulas que tienen una sola entrada primaria como en válvulas que tienen múltiples entradas primarias, el cambio de posición desde la posición del fármaco a la posición de cebado/lavado puede ser sustancialmente mayor en comparación con la realización que incluye solo una porción de pared. En la realización que incluye solo una porción de pared, el desplazamiento posicional está restringido por las dimensiones de la abertura en la entrada del fármaco que está siendo cebado/lavado. Esta realización tiene la ventaja de que es más fácil para el usuario identificar las diferentes posiciones. Por ejemplo, si una válvula con un miembro de válvula giratoria presenta cuatro posiciones de fármaco y cuatro posiciones de cebado/lavado, entrelazadas con las posiciones de fármaco, el desplazamiento angular entre cada posición podría ser de alrededor de 45 grados.

55 El concepto inventivo puede implementarse también en válvulas multifármacos del tipo divulgado en el documento WO 2013/055278 del solicitante. En tal realización, se proporciona una válvula como se definió anteriormente,

60 en el que dicha al menos una entrada primaria comprende una pluralidad de entradas primarias distribuidas circunferencialmente, denominadas "entradas de fármaco" para recibir uno respectivo de dichos fluidos de fármaco,

en el que dicho al menos una entrada primaria comprende una pluralidad de entradas primarias, denominadas "entradas de fármaco" para recibir uno respectivo de dichos fluidos de fármaco,

65 en el que dicha al menos una posición de válvula primaria comprende:

- una pluralidad de posiciones de válvula primaria, denominadas “posiciones de fármaco” en cada una de las cuales una de las entradas de fármaco asociadas está conectada a la salida a través del canal de fármacos, y

en el que dicha al menos una posición de cebado/lavado comprende:

- una pluralidad de posiciones de cebado/lavado, en las que la entrada de solución salina está conectada a la salida a través de una entrada asociada a una de las entradas de fármacos.

En una realización de múltiples fármacos del concepto inventivo, las posiciones de cebado/lavado también se pueden usar para la administración del fluido neutro. Sin embargo, en una realización preferida, dichas diferentes posiciones de válvula también pueden comprender una pluralidad de posiciones secundarias o “posiciones salinas”, que difieren de dicha pluralidad de posiciones de fármaco y dicha pluralidad de posiciones de cebado/lavado y en las que la entrada de solución salina está conectada a la salida. Las diferentes posiciones de la válvula están dispuestas preferiblemente de manera que haya una posición de cebado/lavado y una posición de solución salina entre dos posiciones de fármaco. Por ejemplo, si el miembro de la válvula es un miembro de válvula giratorio y se gira en una dirección dada, la secuencia de posición puede ser la siguiente:

Cebado → Posición del fármaco #1 → Posición de lavado #1 → Posición de la solución salina #1 → Posición del fármaco #2 → Posición de lavado #2 → Posición de solución salina #2 → etc.

Como ejemplo, en una válvula giratoria de múltiples fármacos que tiene cuatro posiciones de fármaco distribuidas circunferencialmente a intervalos de 90 grados, las cuatro posiciones de solución salina también pueden distribuirse circunferencialmente a intervalos de 90 grados, pero desplazadas 45 grados en relación con las posiciones de fármaco. Usando la técnica divulgada anteriormente que involucra el canal de transferencia y la abertura de derivación, las cuatro posiciones de cebado/lavado también podrían distribuirse circunferencialmente a intervalos de 90 grados, pero desplazada en un ángulo de, por ejemplo, 15 grados en relación con las posiciones del fármaco.

Una válvula de acuerdo con el concepto inventivo puede diseñarse como una válvula de un solo nivel o una válvula de niveles múltiples. En la configuración de un solo nivel, las entradas y la salida están dispuestas en un plano común, típicamente perpendicular a un eje de rotación del miembro de válvula. En la configuración de niveles múltiples, las entradas y la salida están dispuestas en al menos dos niveles diferentes. Las configuraciones de múltiples fármacos típicamente también serían configuraciones de múltiples niveles.

La salida de la válvula puede estar en el mismo plano o nivel que las entradas, pero también puede estar dirigida hacia el fondo de la válvula y centrada en relación con un eje de rotación del miembro de válvula. La salida puede formarse en la carcasa o directamente en el miembro de válvula.

Las diferentes posiciones de la válvula son preferiblemente posiciones predeterminadas y son identificables preferiblemente por el usuario. Esto puede hacerse mediante la forma de un miembro de mango como se conoce, pero también organizando una respuesta táctil a un usuario en cada posición de la válvula (“indicación de clic”).

De acuerdo con un ejemplo, se proporciona un método para operar una válvula para la administración de fluidos de fármacos, tales como citostáticos, dicha válvula comprende:

una carcasa de válvula que tiene al menos una entrada primaria, denominada “entrada de fármaco” para recibir un fármaco fluido y una entrada secundaria, denominada “entrada salina” para recibir un fluido secundario, como un fluido neutro;

una salida;

y un miembro de válvula que tiene un canal primario y un canal secundario, en el que el miembro de válvula cuando se usa la válvula se coloca en diferentes posiciones de válvula, que incluyen al menos:

- una posición de válvula primaria, denominada “posición de fármaco”, en la que la entrada de fármaco está conectada a la salida, pero no a la entrada de solución salina, y

- una posición de cebado, en la que la entrada de solución salina está conectada a la salida a través de la entrada del fármaco

en la que

el canal primario se usa para el flujo de fluido tanto en la posición del fármaco como en la posición de cebado/lavado para conectar la entrada del fármaco a la salida, y

el canal secundario no se usa en la posición del fármaco.

En algunas realizaciones, la carcasa es cilíndrica, que tiene una superficie interna cilíndrica, y el miembro de válvula es cilíndrico, que tiene una superficie externa cilíndrica.

En realizaciones preferidas, el miembro de válvula está dispuesto de forma giratoria en dicha carcasa.

En realizaciones preferidas, las entradas primarias y/o la entrada secundaria y/o la salida están formadas integralmente con dicha carcasa. De este modo, estas partes pueden moldearse simultáneamente con la carcasa, por ejemplo, mediante moldeo por inyección.

La válvula está destinada preferiblemente para un uso de tratamiento completo. La carcasa y el miembro de válvula pueden fabricarse por medio de moldeo, tal como moldeo por inyección. Más específicamente, la carcasa y el miembro de válvula se pueden fabricar en una sola pieza.

Terminología

El término "fluido de fármaco", como se usa en el presente documento, debe interpretarse en un sentido amplio y no debe limitarse a fármacos puros. Los fluidos de fármacos pueden incluir varios tipos de citostáticos que se infunden en el sistema vascular de un paciente por vía intravenosa para tratar su cáncer. Otros fluidos que pueden administrarse mediante la presente válvula inventiva incluyen expansores de volumen, productos a base de sangre, sustitutos de la sangre, fármacos, soluciones nutricionales, antibióticos, etc.

El término "fluido secundario" y "fluido de solución salina" se usan en el presente documento como equivalentes y deben interpretarse como cualquier fluido adecuado para administrarse al paciente y/o con fines de cebado/lavado. Especialmente, el fluido secundario puede ser un fluido neutro, como una solución salina.

Los términos "entrada primaria" y "entrada de fármaco" se usan aquí como equivalentes. Los términos "entrada secundaria" y "entrada de solución salina" se usan aquí como equivalentes.

Los términos "canal primario" y "canal secundario" deben interpretarse como que incluyen canales en forma de un orificio que tiene aberturas finales definidas, configuraciones de cavidad abierta o combinaciones de las mismas.

El término "conectado" con respecto a las entradas, la salida, los canales, etc. debe interpretarse como "conectado de forma fluida".

Los términos "posición de válvula primaria" y "posición de fármaco" se usan en el presente documento como equivalentes y deben interpretarse como una posición prevista del miembro de válvula diferente de la posición de cebado/lavado en la que se puede administrar un fluido de fármaco desde una entrada primaria hasta la salida.

Los términos "posición secundaria" o "posición de solución salina" se usan aquí como equivalentes y deben interpretarse como una posición prevista del miembro de válvula, diferente de la posición del fármaco en la que se puede administrar un fluido neutro desde la entrada de solución salina a la salida.

El término "cebado", como se usa en el presente documento, debe interpretarse como una operación realizada para eliminar el aire de la válvula y proporcionar una válvula llena de fluido.

El término "posición de cebado/lavado" debe interpretarse como una posición de válvula que permite realizar el cebado o el lavado.

El término "lavado", como se usa en el presente documento, debe interpretarse como la operación realizada para limpiar la válvula o partes de la misma de fármacos administrados previamente. Lavar la carcasa de la válvula (o partes del mismo) sería equivalente a cebar la carcasa de la válvula (o partes del mismo). Sin embargo, el miembro de la válvula puede enjuagarse sin cebar toda la válvula.

Otras características y ventajas de las realizaciones de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica tras la revisión de los siguientes dibujos, la descripción detallada y las reivindicaciones adjuntas.

Breve descripción de los dibujos

El concepto inventivo, algunas realizaciones no limitativas y otras ventajas del concepto inventivo se describirán ahora adicionalmente con referencia a los dibujos.

Cada realización se ilustra con varias figuras marcadas con letras (por ejemplo, Fig. 1a, Fig. 1b, etc. para la primera realización). A continuación, cualquier referencia al número de figura solamente (por ejemplo, Fig. 1) es una referencia general a todas las figuras individuales para la realización correspondiente.

La figura 1 ilustra una primera realización de una válvula de un solo nivel.

La figura 2 ilustra una segunda realización de una válvula de un solo nivel.

La figura 3 ilustra una primera realización de una válvula multinivel.

5

La figura 4 ilustra una segunda realización de una válvula multinivel.

La figura 5 ilustra una tercera realización de una válvula multinivel.

10

La figura 6 ilustra una cuarta realización de una válvula multinivel.

La figura 7 ilustra una quinta realización de una válvula multinivel.

15

La figura 8 ilustra una sexta realización de una válvula multinivel con una dirección de salida alternativa.

La figura 9 ilustra una primera realización de una válvula multinivel y multifármacos.

La figura 10 ilustra una segunda realización de una válvula multinivel y multifármacos.

20

La figura 11 ilustra una tercera realización de una válvula multinivel y multifármacos.

La figura 12 ilustra una realización alternativa de una válvula de un solo nivel.

25

El presente concepto inventivo se refiere a válvulas desechables para la administración de fluidos de fármacos. Por ejemplo, los fluidos de fármacos pueden incluir varios tipos de citostáticos que se infunden en el sistema vascular de un paciente por vía intravenosa para tratar el cáncer. Otros fluidos que pueden administrarse mediante la presente válvula inventiva incluyen expansores de volumen, productos a base de sangre, sustitutos de la sangre, fármacos, soluciones nutricionales, etc.

30

En un ejemplo, se puede proporcionar una cámara de goteo antes de la válvula. Preferiblemente, se proporciona una cámara de goteo en conexión con cada bolsa que almacena los fluidos.

35

Además, se puede utilizar una bomba de refuerzo para garantizar que la cámara de goteo nunca se vacíe de fluido. La bomba de refuerzo puede mantener una presión predeterminada en el tubo y, por lo tanto, puede evitar que el gas pase al torrente sanguíneo del paciente. En un ejemplo, la bomba de refuerzo se proporciona antes que la válvula. En otro ejemplo, la bomba de refuerzo se proporciona después de la válvula.

Primera realización de una válvula de una capa

40

Se hace referencia ahora a la Fig. 1 que ilustra una primera realización de una válvula o llave 100 de paso de acuerdo con el concepto inventivo para la administración de fluidos de fármacos. Esta realización se denomina "un solo nivel" ya que las entradas y salidas están dispuestas en un plano o nivel común, a diferencia de otras realizaciones denominadas "multinivel".

45

La válvula 100 comprende una carcasa 200 cilíndrica (figuras 1a a 1c) y un miembro 300 de válvula (figuras 1d a 1f). Un cuerpo 301 cilíndrico del miembro de válvula está dispuesto de forma giratoria en la carcasa 200. Por cilíndrico se entiende aquí una forma de cilindro con radio constante. La carcasa 200 y el cuerpo 301 de la válvula pueden tener formas distintas a las cilíndricas. Por ejemplo, pueden ser troncocónicas, compuestos de varias partes troncocónicas, etc. Más específicamente, una superficie 302 cilíndrica exterior del cuerpo 301 de la válvula se acopla herméticamente con una superficie 204 cilíndrica interna de la carcasa 200, creando así un montaje que es hermético y evita el flujo de fluidos. Preferiblemente, el diámetro de la superficie 302 cilíndrica exterior del miembro 300 de válvula es ligeramente más grande que la superficie 204 cilíndrica interna de la carcasa 200 para crear el acoplamiento sellado mencionado anteriormente.

50

Alternativamente, son concebibles otras formas de acoplamiento hermético. En un ejemplo, un elemento de sellado (no mostrado) puede estar dispuesto entre la superficie 302 cilíndrica exterior del miembro 300 de válvula y la superficie 204 cilíndrica interna de la carcasa 200. Por ejemplo, el elemento de sellado puede estar hecho de un material delgado, material flexible que puede ajustarse cómodamente entre el miembro de válvula y la carcasa. Por ejemplo, el miembro de sellado puede ser una junta tórica.

55

La carcasa 200 y el miembro 300 de válvula se pueden fabricar en cualquier material que no reaccione químicamente en gran medida con los fluidos de fármaco destinados a ser utilizados, y que de ese modo y también en otros aspectos sea adecuado para aplicaciones médicas. Además, el material debe ser adecuado para entornos estériles. Ejemplos de materiales incluyen materiales plásticos. El material plástico puede ser transparente u opaco de acuerdo con la aplicación médica.

60

La carcasa 200 puede fabricarse en el mismo material que el miembro 300 de válvula. Alternativamente, la carcasa 200 puede fabricarse en un material que es diferente del miembro 300 de válvula. En particular, el material de la carcasa 200 y el miembro de válvula puede tener una dureza diferente.

5 La carcasa 200 ilustrada en las figuras 1a a 1c comprende una pared 202 de carcasa cilíndrica que encierra una cavidad 205 interna en la que se inserta el miembro 300 de válvula. La pared 202 de la carcasa cilíndrica comprende una superficie 206 de envoltura exterior y dicha superficie 204 cilíndrica interna. La carcasa 200 comprende una entrada 210 primaria, una entrada 220 secundaria y una salida 230. Las tres se conectan a la cavidad 205 interna de la carcasa 200 y pueden estar formados integralmente con la pared 202 de carcasa cilíndrica y conformado como una tubería o un perno. Dado que la entrada 210 primaria está destinada normalmente a utilizarse para la administración de fármacos y la entrada 220 secundaria está destinada normalmente a utilizarse para la administración de un fluido neutro, como una solución salina o fluido de solución salina, estas entradas tendrán fines explicativos se denominará "la entrada 210 de fármaco" y "la entrada de solución 220 salina", respectivamente, sin limitar el alcance de las reivindicaciones al uso de cualquier fluido específico.

15 En la realización mostrada en la figura 1, la entrada 210 de fármaco, la entrada 220 de solución salina y la salida 230 están distribuidas circunferencialmente en una configuración en T en un plano geométrico común. En otras realizaciones, pueden tener diferentes posiciones mutuas en la configuración en T y/o se organizarán en diferentes niveles o planos como se describirá a continuación. También son posibles otras configuraciones que las configuraciones T como se describirá a continuación.

20 En uso, un fluido neutro, tal como una solución salina, o equivalentemente un fluido de solución salina, se puede conducir a la entrada 220 de solución salina por medio de un tubo. La solución salina puede comprender una solución estéril de cloruro de sodio (NaCl). La entrada 220 de solución salina puede estar provista de un dispositivo de conexión de solución salina (no mostrado) para conectar dicho tubo. En un ejemplo no limitativo, los dispositivos de conexión salina comprenden conectores Luer macho y hembra. Sin embargo, está claro que se puede usar cualquier tipo de dispositivo de conexión salina.

25 El miembro 300 de válvula (Figs. 1d-1f) está formado integralmente con dicho cuerpo 301 cilíndrico y un mango 304 en forma de V dispuesto fuera de la carcasa 200 por medio del cual el usuario puede hacer girar el miembro 300 de válvula. La forma en V permitirá de manera conocida al usuario identificar la posición del miembro 300 de válvula y se observará que las vistas en sección que ilustran las diferentes posiciones de la válvula también muestran la posición del mango 304 en forma de V.

30 El cuerpo 301 del miembro 300 de válvula que está dispuesto de forma giratoria y hermética en la cavidad 205 interna de la carcasa 200 está provisto de dos canales de fluido: un canal 310 primario y un canal 320 secundario. Como se discutirá más adelante, de acuerdo con el concepto inventivo, el canal 310 primario está destinado principalmente a fármacos y el canal 320 secundario está destinado principalmente a fluidos neutros, tales como una solución salina o fluido de solución salina. Por lo tanto, el canal 310 primario y el canal 320 secundario del miembro 300 de válvula se denominarán con fines explicativos como "el canal 310 de fármaco" y "el canal 320 salino", respectivamente, sin limitar el alcance de las reivindicaciones a uso de cualquier fluido específico en el mismo.

35 En la realización ilustrada en la figura 1, el canal 310 de fármaco se forma como un orificio a través del cuerpo 301 y presenta un primer y segundo extremos o aberturas 311 y 312, respectivamente. En la realización ilustrada, el canal 310 de fármaco es un canal de 90 grados configurado para conectarse de manera fluida o alinearse con las entradas 210 y 220 y la salida 230 de la válvula de la manera que se describe. De acuerdo con lo anterior, en otras realizaciones donde la configuración de las entradas y la salida difiere de una configuración T, el canal 310 de fármaco puede configurarse en consecuencia. Tal realización se describirá más adelante con referencia a la figura 2. La trayectoria geométrica real del canal 310 de fármaco dentro del cuerpo 301 puede no ser crítica y puede diferir de la configuración de curvatura de 90 grados mostrada. La posición de las aberturas 311 y 312 del canal 310 de fármaco es más importante.

40 El canal 320 salino está formado como una cavidad orientada circunferencial en el cuerpo 301 abierto hacia la superficie 302 cilíndrica exterior y presenta dos extremos 321 y 322 que están separados circunferencialmente unos 180 grados.

45 El canal 310 de fármaco y el canal 320 de solución salina no se comunican entre sí directamente dentro del miembro 300 de válvula. Como se muestra en las vistas en sección en la Fig 1, las posiciones angulares relativas del canal 310 de fármaco y el canal 320 de solución salina del miembro 300 de válvula es tal que el primer extremo 311 del canal 310 de fármaco y el segundo extremo 322 del canal 320 de solución salina están separados por una primera porción de pared o porción 330 de pared relativamente estrecha (en la dirección circunferencial). Los otros extremos del canal 310 de fármaco y el canal 320 de solución salina están separados por una segunda porción de pared o porción 340 de pared algo más ancha. Las porciones 330 y 340 de pared están preferiblemente formadas integralmente con el cuerpo 301 del miembro 300 de válvula.

50

El número 228 de referencia indica una pestaña o borde dirigido hacia dentro en la superficie interna de la carcasa. El número 337 de referencia indica una cavidad anular correspondiente en el cuerpo 301 de válvula que recibe la brida 228 en el estado ensamblado para mantener el miembro 300 de válvula en la carcasa 200.

5 Las dos porciones 330 y 340 de pared se extienden esencialmente radialmente, y cuando el miembro 300 de válvula está en una posición giratoria en la que se dirigen hacia la superficie 204 cilíndrica interna, hay un acoplamiento de sellado entre el borde exterior de las porciones 330 y 340 de pared y la superficie 204 cilíndrica interna.

10 El funcionamiento de la válvula en la Fig. 1 se describirá ahora con referencia a las vistas en sección de la Fig. 1 que ilustran las siguientes posiciones de la válvula:

Fig. 1i Administración del fármaco

15 Fig. 1j Cebado/lavado

Fig. 1k Administración de solución salina

Fig. 1l Posición totalmente abierta

20 Fig. 1m Juego IV de lavado

25 La figura 1i ilustra la posición del fármaco de la válvula 100 en la figura 1. Una fuente de fluido de fármaco (no mostrada) se conectará a la entrada 210 de fármaco y el mango 310 se ha convertido en una posición donde las aberturas 211 y 212 del canal 310 de fármaco están completamente alineados con la entrada 210 de fármaco y la salida 230, creando así una ruta de flujo sin restricciones para el fluido de fármaco como se ilustra con una flecha sólida D. El término "sin restricciones" debe interpretarse como una ruta de flujo donde el canal 310 de fármaco no bloquea parcialmente el flujo de entrada desde la entrada 210 o el flujo de salida hacia la salida 220. En la realización divulgada, el canal 310 de fármaco tiene una sección transversal esencialmente constante que coincide con las secciones transversales de las aberturas 215 en la pared 202 de carcasa cilíndrica en la entrada 210 de fármaco y la salida 230 de fármaco. Debe notarse especialmente que no hay un bloqueo parcial del fluido de fármaco D por las dos porciones 330 y 340 de pared, que en la posición de fármaco están ubicadas en una posición giratoria lejos de la entrada y la salida.

35 En la posición del fármaco (figura 1i), el canal 320 salino está inactivo. Aunque está abierto hacia la entrada de solución 220 salina, no habría flujo ya que el canal 320 de solución salina está bloqueado en ambos extremos 321 y 322 por las porciones de pared o las porciones 330 y 340 de pared, enganchando de manera hermética la superficie 204 cilíndrica interna de la carcasa. Así, en la posición de fármaco, el único canal que está activo de los dos canales 310 y 320 es el canal 320 de fármaco.

40 Volviendo ahora a la posición de cebado/lavado ilustrada en la figura 1j, se verá que el miembro 300 de válvula se ha girado un ángulo limitado en sentido antihorario en comparación con la posición del fármaco en la figura 1i. En la posición de cebado/lavado, tanto el canal 310 de fármaco como el canal 320 de solución salina están en contacto fluido con la entrada 210 de fármaco. Por lo tanto, se utilizan ambos canales 310 y 320. El canal 320 salino también está en contacto fluido con la entrada 220 de solución salina y el canal 310 de fármaco también está en contacto fluido con la salida 230. Más específicamente, el borde radialmente exterior de la primera porción 320 de pared está tan alineado con la entrada 210 que bifurca la abertura 215 en la pared 202 de la carcasa cilíndrica. Obviamente, el ancho circunferencial de la primera porción 330 de pared se adaptará al área de la sección transversal de la abertura 215 para hacer posible la conexión de fluido tanto con el canal 310 del fármaco como con el canal 320 salino al mismo tiempo. En esta realización, el ángulo de rotación entre la posición del fármaco y la posición de cebado/lavado es bastante limitada y estará determinado por la dimensión de la sección transversal de la abertura 215 en la carcasa 202 de pared.

55 En la posición de cebado/lavado, la entrada 210 de fármaco típicamente estaría bloqueada, por ejemplo, mediante una tapa o un elemento elastomérico como se ilustra esquemáticamente en 213 en la figura 1j y la entrada 220 de solución salina estaría típicamente conectada a una fuente de un fluido neutro tal como un fluido de solución salina. El fluido de solución salina seguirá entonces la ruta de flujo indicada por la flecha discontinua F, desde la entrada 220, a través de parte del canal 320 de solución salina, hacia afuera en la entrada 210 de fármaco, hacia afuera en el canal 310 de fármaco y hacia afuera a través de la salida 230. Se observará que la ruta de flujo de solución salina F estará más restringida en comparación con la ruta de flujo de medicamento D ya que (i) el flujo de solución salina F tiene que seguir la ruta bifurcada en la entrada 210 y (ii) el flujo de solución salina S también encontrará una situación parcialmente bloqueada en la salida 230 debido a que el canal 310 de fármaco no está completamente alineado con la salida 230. Sin embargo, esta restricción de flujo en la posición de cebado/lavado no es crucial, y generalmente es más importante lograr una presión menos restringida o preferiblemente un flujo completo en la posición del fármaco.

65 Como se indica mediante el término "posición de cebado/lavado", esta posición puede utilizarse tanto para cebado como para lavado. El cebado se realiza normalmente en una etapa inicial para eliminar el aire de la válvula. El lavado se realiza típicamente después de haber administrado un medicamento para (i) asegurar que todo el fluido del

medicamento presente en la válvula se administre al paciente y (ii) para prevenir el crecimiento de bacterias en la válvula.

5 Volviendo ahora a la posición de solución salina ilustrada en la figura 1k, el miembro 300 de válvula se ha convertido en una posición en la que el canal 320 de solución salina crea una trayectoria de flujo salino directo S como se indica mediante una flecha discontinua desde la entrada 220 de solución salina a la salida 230. Las porciones 330 y 340 de pared del miembro 300 de válvula están ambas en contacto hermético con la pared 202 de la carcasa y no hay flujo en el canal 310 de fármaco así inactivo. La entrada de fármaco 210 está bloqueada por el cuerpo 301 del miembro 300 de válvula. La posición de solución salina se usa típicamente después de la posición de lavado. Como ejemplo, la secuencia de operación puede ser la siguiente:

Cebado → Droga → Lavado → Solución salina.

15 También se observará que en la realización de la Fig. 1, el canal 320 de solución salina está configurado de modo que no está bloqueando parcialmente la entrada 220 de solución salina o la salida 230. Por lo tanto, el canal 320 de solución salina crea un flujo S de solución salina esencialmente no restringido a través de la válvula en la posición de solución salina.

20 La figura 1l ilustra otra posible posición de la válvula, en la que el miembro 300 de válvula se ha girado 180 grados en comparación con la posición de la solución salina en la figura 1k. En esta "posición totalmente abierta", la entrada 210 de fármaco y la entrada 220 de solución salina están ambas en conexión fluida con la salida 230 a través del canal 320 de solución salina, mientras que el canal 310 de fármaco está bloqueado e inactivo.

25 La figura 1m ilustra otra posible posición de la válvula, en la que el miembro 300 de válvula ha sido girado de manera que el canal 310 de fármaco crea una ruta de flujo sin restricciones P entre la entrada 330 de solución salina y la entrada 310 de fármaco. Esta posición de válvula puede ser utilizada para lavar el conjunto IV (no mostrado) conectado a la entrada 310 de medicamento.

30 Segunda realización de una válvula de una capa

Se hace referencia ahora a la figura 2, que ilustra una segunda realización de una válvula de una capa de acuerdo con el concepto inventivo. Se utilizan los mismos números de referencia en la Fig. 1 y en la Fig. 2 para las partes correspondientes. La realización en la Fig. 2 difiere de la realización en la Fig. 1 en que la entrada 210 de fármaco, la entrada 220 de solución salina y la salida 230 no están dispuestas en una configuración en T, sino que están igualmente separadas en la dirección circunferencial por un ángulo de unos 120 grados. Como alternativa, las dos entradas pueden ubicarse más cerca entre sí que a 120 grados. La carcasa 200 se muestra en las figuras 2a-c y el miembro 300 de válvula se muestra en las figuras 2d-f.

40 El funcionamiento de la válvula en la Fig. 2 es esencialmente el mismo que para la realización en la Fig. 1. Las posiciones disponibles son las siguientes (la "posición abierta" no está disponible):

Fig. 2i Administración del fármaco

Fig. 1j Cebado/lavado

Fig. 1k Administración salina

Fig. 1l Equipo de lavado IV

50 Como se verá en las vistas en sección, en esta realización, el canal 310 de fármaco está formado como un canal de 120 grados, de modo que puede estar completamente alineado en ambos extremos en la posición del fármaco (Fig. 2i). También estará completamente alineado en la posición de solución salina (Fig. 2k) y en la posición de ajuste IV de lavado (Fig. 1l). El canal 320 de solución salina es más corto en la dirección circunferencial en comparación con la realización en la Fig. 1.

55 Realizaciones de válvula multinivel

Ahora se hace referencia a las Figs. 3 a 6 que ilustran varias realizaciones diferentes de una válvula multinivel según el concepto inventivo. Estas realizaciones difieren de las realizaciones en las figuras 1 y 2 en que la entrada 310 de fármaco, la entrada 320 de solución salina y la salida 330 no están ubicadas en un plano o nivel común.

En la realización ilustrada en la figura 3, la entrada 220 de solución salina está ubicada en un primer nivel L1, la entrada de fármaco está ubicada en un nivel intermedio L2 y la salida 230 está ubicada en un tercer nivel L3.

65 La realización en la Fig. 4 es una realización de dos niveles donde la entrada 220 de solución salina está en un primer nivel L1 y tanto la entrada 210 de fármaco como la salida 230 están en un segundo nivel L2.

La realización en la figura 5 también es una realización de dos niveles, pero aquí las dos entradas 210, 220 están en un nivel común L1 y la salida 230 está en un nivel diferente L2.

5 La realización en la Fig. 6 corresponde a la realización en la Fig. 5 pero la carcasa tiene un fondo parcialmente abierto.

Realización con salida vertical

10 En general, en una válvula de acuerdo con el concepto inventivo, la salida 230 no tiene que extenderse en un plano común o paralelo a las entradas. Es posible disponer la salida 230 en una dirección diferente. La figura 7 muestra un ejemplo en el que la entrada 210 de fármaco y la entrada 220 de solución salina están ubicadas en un plano común, perpendicular al eje de rotación A, y la salida 230 está centrada y se extiende a lo largo del eje A. También es posible en una configuración para disponer la salida directamente en el miembro 300 de válvula sin usar un puerto específico en la carcasa para la función de salida.

15 Válvula multinivel simple

La figura 8 divulga una válvula multinivel simple donde el fluido de solución salina que ingresa a la entrada de solución salina es guiado a otro nivel por medio de una cavidad formada en la pared de la carcasa, y luego más allá de una cavidad anular en el miembro de la válvula (no mostrado).

20 Realizaciones multifármacos

25 Como se ha descrito anteriormente e ilustrado en relación con realizaciones que tienen dos entradas y una salida, el presente concepto inventivo hace posible implementar una válvula que presenta ambas (i) una posición específica de cebado/lavado además de otras dos, posiciones rotativas de fármaco y solución salina diferentes, y (ii) la posibilidad de obtener un flujo de fármaco sin restricciones, o al menos un flujo de fármaco menos restringido en comparación con el flujo de cebado/lavado. Este concepto inventivo puede implementarse también en válvulas de múltiples fármacos, por ejemplo, del tipo divulgado en el documento WO 2013/055278 del solicitante mencionado anteriormente.

30 Dos de dichas realizaciones se describirán a continuación.

35 Como con la válvula multifármacos descrita en el documento WO 2013/055278, una válvula multifármacos de acuerdo con el concepto inventivo asegura la administración de un fluido neutro en relación con el cambio de un fluido de fármaco a otro, pero ahora también agrega la posibilidad de cebado, así como lavado intermitente de la válvula, y todo esto mientras se mantiene un flujo de fármaco completo o al menos aceptable en las posiciones de fármaco.

40 Los fluidos de fármacos y el fluido neutro se almacenan preferiblemente en bolsas en un estante a niveles que son espacialmente más altos que la entrada en la vena del paciente, de modo que estos fluidos puedan pasar hacia abajo por medio de la fuerza gravitacional. Por lo general, las bolsas almacenan 500 ml o 1000 ml de líquido. Alternativamente, los fluidos pueden almacenarse en viales o recipientes de tipos similares. De acuerdo con otra alternativa, los fluidos pueden pasar a la vena del paciente por medio de un dispositivo de bomba. Además, los fluidos se pasan en tubos a una válvula, que comprende una pluralidad de entradas de fluido para los fluidos. La válvula distribuirá alternativamente los fluidos del fármaco y el fluido neutro, como se explicará a continuación. Después de pasar la válvula, uno de los fluidos del fármaco o el fluido neutro se transporta a una línea intravenosa periférica dispuesta en el paciente por medio de un tubo de catéter. Posteriormente, el fluido se conduce al paciente por medio de un catéter que se coloca en una vena periférica.

45 Primera realización de una válvula multifármacos

50 La figura 9 ilustra una primera realización de una válvula 400 de múltiples niveles y múltiples fármacos de acuerdo con el concepto inventivo. Las figuras 9a-c ilustran una carcasa 500 de la válvula 400 de múltiples fármacos, las figuras 9d-g ilustran un miembro 600 de válvula de la válvula multifármacos y las figuras 9h-k ilustran la válvula 400 de múltiples fármacos ensamblada.

55 La válvula 400 comprende una carcasa cilíndrica 500 (figuras 9a-c) y un miembro de válvula cilíndrica 600 (figuras 9d-g). Un cuerpo 601 cilíndrico del miembro de válvula está dispuesto giratoriamente en la carcasa 500. Por cilíndrico se entiende aquí una forma de cilindro con radio constante. La carcasa 500 y el cuerpo 601 de válvula pueden tener formas distintas a las cilíndricas. Por ejemplo, pueden ser troncocónicas, compuestos de varias partes troncocónicas, etc. Más específicamente, una superficie 602 cilíndrica exterior del cuerpo 601 de válvula se enclava herméticamente con una superficie 504 cilíndrica interior de la carcasa 500, creando así un conjunto que es hermético y evita el flujo de fluidos. Preferiblemente, el diámetro de la superficie 602 cilíndrica exterior del miembro 600 de válvula es ligeramente mayor que la superficie 504 cilíndrica interior de la carcasa 500 para crear el acoplamiento sellado mencionado anteriormente. La descripción anterior con respecto a otros métodos de sellado y aspectos de fabricación se aplica también a las realizaciones de múltiples fármacos.

60

65

La carcasa 500 ilustrada en las figuras 9a-c comprende una pared 502 de carcasa cilíndrica que encierra una cavidad 505 interna en la que se inserta el cuerpo 601 del miembro 600 de válvula. La pared 502 de la carcasa cilíndrica comprende una superficie 606 de envoltura exterior y dicha superficie 604 cilíndrica interior. La carcasa 600 comprende cuatro entradas 510a-d primarias y una entrada 520 secundaria. Todas las entradas de fármaco se conectan a la cavidad 505 interna de la carcasa 500 a través de las aberturas 515 en la pared 502 de la carcasa y puede formarse integralmente con la pared cilíndrica de la carcasa 502 y conformarse como una tubería o un perno. La salida 520 también se conecta a la cavidad interna de la carcasa 500 a través de una abertura 525 en la pared 502 de la carcasa y también puede formarse integralmente con la pared cilíndrica de la carcasa 502 y conformarse como una tubería o un perno.

Como las entradas 510 primarias están destinadas a ser utilizadas normalmente para la administración de fármacos y la entrada 520 secundaria está pensada para ser utilizadas normalmente para la administración de un fluido neutro, tal como una solución salina o fluido de solución salina, estas entradas serán con fines explicativos, se denominará "las entradas 510a-d de fármaco" y "la entrada 520 de solución salina", respectivamente, sin limitar el alcance de las reivindicaciones al uso de cualquier fluido específico.

En general, cuando se implementa el concepto inventivo en una válvula multifármacos, la válvula también será de diseño multinivel. La realización en la Fig. 9 es un diseño de dos niveles, las entradas 510a-d de fármaco están dispuestas en un primer nivel común y la entrada 520 de solución salina está dispuesta en un nivel diferente.

En la realización de la figura 9, las cuatro entradas 510a-d de fármaco están mutuamente separadas 90 grados en la dirección circunferencial, y la entrada 520 de solución salina está situada entre dos de las entradas 510a y 510b.

En referencia ahora a las figuras 9d-g, el miembro 600 de válvula está formado integralmente con dicho cuerpo 601 cilíndrico y un mango 604 dispuesto fuera de la carcasa 500 por medio del cual el usuario puede rotar el miembro 600 de válvula. La forma del mango permitirá de manera conocida al usuario identificar la posición del miembro 600 de válvula.

El cuerpo 601 del miembro 600 de válvula que está dispuesto de forma giratoria y hermética en la cavidad 505 interna de la carcasa 500 está provisto de un canal 510 primario. Como se discutirá a continuación, de acuerdo con el concepto inventivo, el canal 510 primario está destinado principalmente para fármacos y, por lo tanto, con fines explicativos se denominará "el canal 510 de fármacos" sin limitar, por lo tanto, el alcance de las reivindicaciones al uso de cualquier fluido específico en el mismo.

En esta realización, el canal 510 de fármaco se forma como un agujero o canal de 90 grados a través del cuerpo 501 y presenta una primera y segunda aberturas 511 y 512, respectivamente. En la realización ilustrada, el canal 510 de fármaco es un canal de 90 grados configurado para conectarse de manera fluida o alineado con una de las entradas 510a-d seleccionadas en una posición de fármaco, alineando la abertura 611 del canal 610 de fármaco con una abertura 515 asociada en la pared 502 de carcasa. El canal 610 de fármaco se extiende en un plano axial que coincide con el eje de rotación C. La abertura 612 del canal 610 de fármaco está dispuesta centralmente en un fondo 635 del miembro 600 de válvula y forma una salida 400 de válvula.

El cuerpo 601 del miembro 600 de válvula comprende además un canal 620 de solución salina, que está dividido en dos partes: (i) una cavidad en forma de anillo 620a dispuesto a nivel de la entrada 520 que está abierta radialmente hacia la superficie cilíndrica interna de la pared de la carcasa, y (ii) una cavidad o ranura 620b que se extiende axialmente desde la cavidad 620a de solución salina anular hacia, pero no dentro del fondo 635 del miembro 600 de válvula. La ranura 620b de solución salina axial típicamente estaría dispuesta al mismo nivel que la abertura 611 del canal 610 de fármacos y como las entradas 510ad de fármacos. Una porción de pared relativamente pequeña 630 formada integralmente con el miembro 600 de válvula separa la ranura 620b de solución salina axial del canal 510 de fármaco. En el estado ensamblado, el borde radialmente exterior de esta porción 630 de pared puede sellar contra la superficie 504 cilíndrica interna de la carcasa 500, como en las realizaciones anteriores.

Se describirá ahora el funcionamiento de la válvula 600 multifármacos en la figura 9. Las figuras 9i-k ilustran una de las cuatro posibles posiciones del fármaco. En la posición ilustrada del miembro 500 de válvula, la abertura 611 del canal 610 de fármaco está completamente alineada con la abertura 515 de la primera entrada 510a de fármaco. Entonces, un fluido de fármaco puede seguir una trayectoria de flujo esencialmente sin restricciones D desde la primera entrada 510a de fármaco, dentro del canal 510 de fármaco alineado y salir axialmente de la válvula 400 a través de la abertura 612 de salida en el miembro 500 de válvula. En esta posición de fármaco, se observa que la porción 630 de pared está ubicada fuera de la abertura 515 de la primera entrada 510a y está en contacto hermético con la pared de la carcasa, bloqueando así cualquier fluido de solución salina que pueda estar presente en la ranura 620b de solución salina para que fluya a través de la válvula. El canal 620a-b de solución salina está inactivo en esta posición y solo se usa el canal 610 de fármaco.

Las figuras 9l-o ilustran una posición de cebado/lavado del miembro 600 de válvula. En comparación con la posición del fármaco, el miembro 600 de válvula se ha girado ahora en un ángulo relativamente pequeño en el sentido de las agujas del reloj hasta una posición donde la porción 630 de pared bifurca la abertura 515 de la primera entrada 510a

de fármaco. En esta posición, la primera entrada 510a de fármaco puede cebarse o enjuagarse con un fluido de solución salina, como se muestra con una flecha discontinua F. En la posición de cebado/lavado, el fluido de solución salina seguirá la siguiente ruta de flujo:

5 Entrada 620 → abertura de la pared 525 de carcasa → canal 620a de solución salina en forma de anillo en el miembro 600 de válvula → ranura 620b de solución salina axial en el miembro 600 de válvula → abertura 515 de la pared de la carcasa → entrada 510a de fármaco → abertura 515 de la pared de la carcasa → canal 610 de fármaco y hacia afuera a través de la abertura 612 del canal en la parte inferior 635 de la miembro 600 de válvula.

10 De forma similar a las realizaciones anteriores, se observará que el flujo de fármaco D está menos restringido por la válvula que el flujo de cebado/lavado F debido a la alineación completa de la abertura 611 del canal de fármaco con la abertura 515 de la pared de la carcasa. La realización en la Fig. 9 no tiene una posición de solución salina dedicada. Para administrar un fluido de solución salina al paciente, se puede usar la posición de cebado/lavado.

15 Una secuencia de operación típica de la válvula 400 multifármacos en la Fig. 9 podría ser la siguiente (donde una flecha → indica una nueva posición de la válvula):

20 Cebado → Fármaco #1 en 510a → Lavado 510a y luego solución salina → Fármaco #2 en 510b → Lavado 510b y luego solución salina → Fármaco #3 en 510c → Lavado 510c y luego solución salina → Fármaco #4 → Lavado 510d y luego solución salina.

25 Se notará que esta secuencia puede obtenerse girando el miembro 600 de válvula en la misma dirección (en sentido horario en el dibujo) para cada nuevo paso. El miembro de la válvula no tiene que girarse en la dirección inversa. En otras palabras, una posición de descarga está disponible en todas las posiciones intermedias entre dos posiciones de fármacos consecutivas. También se observará que esta configuración permite un flujo de fármaco completo sin restricciones en todas las diferentes posiciones del fármaco, ya que el canal 510 de fármaco siempre puede estar completamente alineado con una de las aberturas 515 de entrada.

30 Segunda realización de la válvula multifármacos: Posiciones de solución salina dedicada

Una segunda realización de una válvula multifármacos de acuerdo con el aspecto inventivo se describirá ahora con referencia a la Fig. 10. Esta realización se puede preferir sobre la realización en la Fig. 9 porque la realización en la Fig. 10 también presenta posiciones salinas intermedias dedicadas en las que las entradas de fármacos están cerradas.

35 En la válvula 400 multifármacos en la Fig. 10, la carcasa 500 (Fig. 10a-c) está provisto de una superficie 550 anular interna inclinada hacia abajo orientada hacia la parte superior o del lado del mango de la válvula y dividida en cuatro segmentos 550a-d de superficie. Los segmentos 550a-d de superficie están separados por cuatro aberturas o ranuras 560a-d formadas en la pared 502 de la carcasa y se abren radialmente hacia el miembro 600 de válvula. Las ranuras 560a-d se extienden en una dirección axial desde los segmentos 550a-d de superficie a un nivel correspondiente al nivel de las aberturas 515 de pared en las entradas 510a-d de fármaco.

40 El miembro 600 de válvula (Fig. 10d-f) comprende un canal 610 de fármaco similar al canal 610 de fármaco en la Fig. 9. Además, el miembro 600 de válvula comprende una superficie 650 anular inclinada que mira hacia abajo hacia el fondo 635 del miembro 600 de válvula. La superficie 650 anular corre sin interrupción 360 grados alrededor del miembro 500 de válvula. El miembro 600 de válvula también comprende una abertura 660 en el cuerpo 601 que está ubicada relativamente cerca de la abertura 611 de canal y separada de allí por una porción 622 de pared. La abertura 660 se abre radialmente hacia la superficie interna de la pared de la carcasa.

50 En el estado ensamblado (Figs. 10g-i), el miembro 600 de válvula se colocará de manera tal en la carcasa 500 que la superficie 650 anular del miembro 600 de válvula y los cuatro segmentos 550a-d de superficie de la carcasa 500 forman juntos un canal 700 anular entre ellos. Las ranuras 560a-d axiales en la carcasa están abiertas hacia este canal 700 anular. Por las mismas razones y condiciones que anteriormente, el canal 700 anular se denomina "el canal 700 de solución salina anular", las ranuras 560 axiales se denominan las "ranuras 560 axiales de solución salina" y la abertura 660 en el miembro 600 de válvula se denominan "la abertura 660 de solución salina".

55 Ahora se describirá el funcionamiento de la válvula 400 multifármacos en la figura 10. Las figuras 10g-i ilustran una de las cuatro posibles posiciones del fármaco. La abertura 611 del canal 610 de fármaco está completamente alineada con la abertura 515 de la primera entrada 510a de fármaco. El fluido de un fármaco puede seguir una ruta de flujo D esencialmente sin restricciones de la siguiente manera:

Primera entrada 510a de fármaco → abertura 515 → canal 510 de fármaco → axialmente fuera de la válvula 400 a través de la abertura 612 de salida.

65 En la posición del fármaco, se observará que la porción 630 de pared está situada fuera de la abertura 515 de la primera entrada 510a y está en contacto hermético con la pared de la carcasa, bloqueando así cualquier fluido de

solución salina que pueda estar presente en la apertura 660 de solución salina que fluye a través de la válvula. Solo el canal 610 de fármaco está activo en la posición de fármaco.

5 Las Figuras 10j-k ilustran una de las cuatro posiciones de cebado/lavado del miembro 600 de válvula. En comparación con la posición del fármaco, el miembro 600 de válvula se ha girado ahora en un ángulo relativamente pequeño en el sentido de las agujas del reloj hasta una posición donde la porción 630 de pared bifurca la apertura 515 de la primera entrada 510a de fármaco. En esta posición, la primera entrada 510a de fármaco puede cebarse o enjuagarse con un fluido de solución salina, como se muestra con una flecha discontinua F. En la posición de cebado/lavado, el fluido de solución salina seguirá la siguiente ruta de flujo:

10 Entrada 620 → apertura 525 → canal 700 de solución salina anular → ranura 560d de solución salina axial → apertura 660 de solución salina → apertura 515 → entrada 510a de fármaco → apertura 515 → canal 610 de fármaco → afuera a través de la apertura del canal 612 en la parte 635 inferior.

15 Similar a las realizaciones anteriores, se observará que el flujo de fármaco D está menos restringido que el flujo de cebado/lavado F debido a la alineación completa de la apertura 611 del canal de fármaco con la apertura 515 de la pared de la carcasa.

20 En contraste con la realización en la Fig. 9, la realización en la Fig. 10 tiene una posición de solución salina dedicada para la administración de un fluido de solución salina. Las figuras 10m-o ilustran una posición de solución salina en la que el miembro 600 de válvula se ha girado 90 grados en el sentido de las agujas del reloj desde la posición del fármaco. La apertura 611 del canal 610 de fármaco está ahora alineada con la siguiente ranura 660a axial de solución salina y un fluido de solución salina puede seguir la siguiente ruta de flujo S:

25 Entrada 620 → apertura 525 → canal 700 de solución salina anular → ranura 560a axial de solución salina → apertura 515 → canal 610 de fármaco → afuera a través de la apertura 612 del canal en la parte 635 inferior.

30 Se observará que todas las entradas 510a-d de fármaco están cerradas en posición de solución salina. Esto se aplica especialmente también a la entrada 510a de fármaco que está abierta hacia la apertura 660 en el miembro 600 de válvula. Dado que la apertura 660 está en una posición donde no se comunica con ninguna de las ranuras 560 axiales de solución salina, la entrada 510a de fármaco se cerrará.

Tercera realización multinivel: mejora el desplazamiento angular

35 Una tercera realización de una válvula 400 multinivel de acuerdo con el concepto inventivo se describirá ahora con referencia a la Fig. 11. La realización de acuerdo con la Fig. 11 puede ser ventajosa sobre las realizaciones en las Figs. 9 y 10 en el sentido de que también hay un cambio angular aumentado entre las posiciones del fármaco y las posiciones de cebado/lavado asociadas. De este modo, esta realización evita el inconveniente potencial desde la perspectiva del usuario de tener un cambio angular relativamente pequeño entre las posiciones del fármaco y las posiciones de cebado/lavado.

40 Como en la realización de la figura 10, la carcasa 500 (figuras 11a-e) también comprende cuatro ranuras 560a-d axiales de solución salina, pero con la diferencia de que estas ranuras 560a-d axiales de solución salina ahora están ligeramente desplazadas angularmente para que no estén en un cambio de 45 grados en relación con las entradas 510a-d de fármacos. Visto desde la parte superior de la carcasa 500, las ranuras 560a-d están separadas por cuatro segmentos 580 de superficie que se extienden circunferencialmente dispuestos en un plano común perpendicular al eje de rotación A.

50 En cuanto al miembro 600 de válvula (Figs. 11f-h), ahora hay dos aberturas 660a y 660b de solución salina, respectivamente, dispuestas en el cuerpo 601 en un plano común y radialmente abiertas hacia la superficie cilíndrica exterior del miembro 600 de válvula. Una primera porción 630a de pared relativamente estrecha separa la primera apertura 660a de solución salina de la segunda apertura 660b de solución salina, y la segunda porción 630b de pared relativamente estrecha separa la segunda apertura 660b de solución salina del canal 610 de fármaco. El borde radialmente exterior de cada porción 630a y 630b de pared puede posicionarse para estar en contacto hermético con la superficie interna de la carcasa 500.

55 Además, el cuerpo 601 del miembro 600 de válvula está provisto de un canal anular radialmente abierto o rebaje 800, denominado "el canal 800 de solución salina anular", un borde 802 anular que está en contacto hermético con la pared interior de la carcasa, una cavidad 804 periférica en el borde 802 anular. En el estado ensamblado, el borde 802 anular descansa sobre y está en contacto hermético con los segmentos 580 de superficie. Como resultado, cualquier fluido de solución salina presente en el canal 800 de solución salina anular será bloqueado para que fluya más abajo en la válvula a menos que la cavidad 804 periférica en el borde 802 esté alineada con una de las ranuras 560a-d axiales de solución salina en la carcasa.

65 En la posición del fármaco (Figs. 11i-k), la situación es esencialmente la misma que para la posición del fármaco en la Fig. 10. Alineación completa entre la primera entrada 510a de fármaco y el canal 610 de fármaco y hay un flujo de

fármaco D desde la entrada 510a de fármaco hasta la salida de válvula 612. la cavidad 804 periférica no está alineado con ninguna de las ranuras 560a-d axiales de solución salina y, por lo tanto, la entrada 520 de solución salina está esencialmente bloqueada. Solo el canal 510 de fármaco activo en la posición de fármaco.

5 Ahora, como una característica importante para esta realización, en comparación con el cambio de ángulo menor anterior, ahora hay un cambio de rotación sustancial de 45 grados desde la posición del fármaco (Figs. 11i-k) a la posición de cebado/lavado (Figs. 11l-n) gracias a la provisión de las dos aberturas 660a y 660b de solución salina que funcionan en serie o en combinación con dos de las ranuras 560a-d axiales de solución salina. En la posición ilustrada de cebado-lavado, la primera porción de pared 630a está ubicada en la primera entrada 510a de fármaco y bifurca la
 10 abertura 515 de pared asociada. La segunda porción 630b de pared está en una posición orientada hacia la siguiente ranura 560a axial de solución salina. De este modo, ninguna de las dos porciones 630a y 630b de pared se sella contra la pared de la carcasa. Además, la cavidad 804 periférica en el borde 802 del miembro 600 de válvula está ahora alineado con la ranura 560d axial de solución salina, permitiendo que el fluido de solución salina entre en la válvula. La ruta de flujo F para el fluido de solución salina en la posición de cebado/lavado será la siguiente:

15 Entrada 620 → abertura 525 → canal 800 de solución salina anular → cavidad 804 periférica → ranura 560d axial de solución salina → primera abertura 660a de solución salina → abertura 515 de pared de carcasa → primera entrada 510a de fármaco → borde de paso de la primera porción 630a de pared → abertura 515 → segunda abertura 660b de solución salina → ranura 560a axial de solución salina → borde de paso de la segunda porción 630b de pared → canal
 20 610 de fármaco → afuera a través de la abertura o salida del canal 612 en la parte 635 inferior.

Se notará que en la posición de cebado/lavado, la ruta de flujo F pasa por dos de las ranuras axiales salinas, una (560d) que guía el fluido en una dirección axial y la otra (560a) que guía el fluido en una dirección circunferencial en la siguiente posición de descarga secuencial, la ranura 560a guiará en su lugar la solución salina axialmente y la
 25 siguiente ranura 560b guiará la solución salina circunferencialmente.

Se apreciará que el diseño de la Fig. 11 que utiliza dos aberturas salinas en secuencia para aumentar el desplazamiento angular entre una posición de fármaco y una posición de cebado/lavado asociada puede aplicarse también a diseños de válvulas que tienen una sola entrada de fármaco y una entrada de solución salina. Esto puede
 30 implementarse en un diseño de niveles múltiples.

Diseño adicional de válvulas multinivel

Después de haber ilustrado y descrito varias realizaciones de válvulas multinivel para uso multifármacos, se apreciará que las enseñanzas con respecto a la carcasa de la válvula, el miembro de la válvula y los canales/aberturas/ranuras en el mismo, y el funcionamiento de la válvula, puede implementarse también en las válvulas multinivel ilustradas en las figuras 3 a 6.

La figura 12 ilustra una realización de un solo nivel de una válvula de acuerdo con la invención. Se utilizan los mismos números de referencia que los anteriores. Esta realización difiere de la realización en la figura 1 en que el canal de solución salina 520 es más corto en la dirección circunferencial (aproximadamente 90 grados) y, por lo tanto, no hay una posición de solución salina dedicada. La figura 12 también ilustra una configuración alternativa del miembro 300 de válvula en el que el canal 310 de fármaco se forma como una cavidad abierto como el canal 320 de solución salina,
 45 en lugar de un orificio.

REIVINDICACIONES

1. Una válvula (100) para la administración de fluidos de fármacos, como citostáticos, que comprende:

5 una carcasa (200) de válvula que tiene al menos una entrada (210) primaria, denominada "entrada de fármacos" para recibir un fluido de fármacos y una entrada (220) secundaria, denominado "entrada de solución salina" para recibir un fluido secundario, tal como un fluido neutro;

una salida (230); y

10 un miembro (300) de válvula dispuesto para colocarse, por ejemplo, rotado, en diferentes posiciones de válvula en la carcasa (200) y que tiene un canal (310) primario y un canal (320) secundario,

en el que dichas posiciones de válvula diferentes comprenden:

15 - en al menos una posición de la válvula primaria, denominada "posición del fármaco", en la que la entrada (210) de fármaco está conectada a la salida (230) pero no a la entrada (220) de solución salina, y

20 - al menos una posición de cebado/lavado, en la que la entrada (220) de solución salina está conectada a la salida (230) a través de la entrada (210) de fármaco para cebar o lavar la válvula con dicho fluido neutro, y

en el que

25 en la posición de fármaco, la entrada (210) de fármaco está conectada a la salida (230) a través del canal (310) primario y no hay conexión entre la entrada (210) de fármaco y el canal (320) secundario, y se caracteriza porque

30 en la posición de cebado/lavado, la entrada (220) de solución salina está conectada a la entrada (210) de fármaco a través del canal (320) secundario y la entrada (210) de fármaco está conectada a la salida (230) a través del canal (310) primario.

2. Una válvula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el canal (310) primario está alineado con la entrada (210) de fármaco y con la salida (230) en un grado más alto en la posición del fármaco que en la posición de cebado/lavado, por lo que se establece una ruta de flujo menos restringida desde la entrada (210) de fármaco hasta la salida (230) en la posición del fármaco que en la posición de cebado/lavado.

35 3. Una válvula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dichas posiciones de válvula diferentes comprenden, además:

40 - al menos una posición de válvula secundaria, denominada "posición de solución salina", que difiere de la posición del fármaco y la posición de cebado/lavado y en la que la entrada (220) de solución salina está conectada a la salida (230) y no hay conexión entre la entrada (210) de fármaco y la salida (230).

45 4. Una válvula de acuerdo con la reivindicación 3, en la que, en la posición de solución salina, la entrada (220) de solución salina está conectada a la salida (230) a través del canal (310) primario y no está conectada al canal (320) secundario.

50 5. Una válvula de acuerdo con la reivindicación 3, en la que, en la posición de solución salina, la entrada (220) de solución salina está conectada a la salida (230) a través del canal (320) secundario y no está conectada al canal (310) primario.

55 6. Una válvula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el miembro (300) de válvula comprende además una primera porción (330; 622) de pared dispuesta entre el canal (310) primario y el canal (320) secundario,

y en el que:

- en la posición de cebado/lavado, dicha primera porción (330) de pared bifurca la entrada de fármaco (210),

60 - en la posición de fármaco, dicha primera porción (330; 622) de pared está en contacto hermético con la carcasa (200) para evitar cualquier comunicación fluida entre el canal (310) primario y el canal (320) secundario más allá de la primera porción (330) de pared.

65 7. Una válvula (400) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el miembro (600) de válvula comprende, además:

- un canal (660b) de transferencia de fluido dispuesto entre el canal (660a) secundario y el canal (610) primario,

- una primera porción (630a) de pared dispuesta entre el canal (660b) de transferencia de fluido y el canal (660a) secundario, y

5 - una segunda porción (630b) de pared dispuesta entre el canal (660b) de transferencia de fluido y el canal (610) primario,

en el que la carcasa (500) comprende además una abertura, denominada abertura (560a-d) de derivación, que se forma en una superficie interna de la carcasa (500) y se abre hacia el miembro (600) de válvula, y

10 en el que

- en la posición del fármaco, al menos la segunda porción (630b) de pared se aplica de manera hermética a la carcasa (500) para evitar cualquier comunicación fluida entre el canal (610) primario y el canal (660a) secundario, y

15 - en la posición de lavado/cebado, dicha primera porción (630a) de pared bifurca la entrada (610) de fármaco, dicha segunda porción (630b) de pared bifurca la abertura de derivación y el canal (610) primario está conectado a la abertura de derivación, de modo que el fluido neutro en la posición de cebado/lavado puede fluir en la siguiente secuencia:

20 el canal (660a) secundario → entrada (210) de fármaco más allá de la primera porción (630a) de pared → el canal (660b) de transferencia de fluido → la abertura de derivación más allá de la segunda porción (630b) de pared → el canal (610) primario → la salida.

25 8. Una válvula (400) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores,

en la que dicha al menos una entrada primaria comprende una pluralidad de entradas (510a-d) primarias, denominadas "entradas de fármaco" para recibir uno respectivo de dichos fluidos de fármaco, en el que dicha al menos una posición de válvula primaria comprende:

30 - una pluralidad de posiciones de válvula primaria, denominadas "posiciones de fármaco" en cada una de las cuales una de las entradas (510a-d) de fármaco asociadas está conectada a la salida a través del canal (610) de fármaco, y

35 en el que dicha al menos una posición de cebado/lavado comprende:

- una pluralidad de posiciones de cebado/lavado, en las que la entrada (520) de solución salina está conectada a la salida a través de una de las entradas (510a-d) de fármaco asociadas.

40 9. Una válvula de acuerdo con la reivindicación 8,

en la que dichas posiciones de válvula diferentes comprenden:

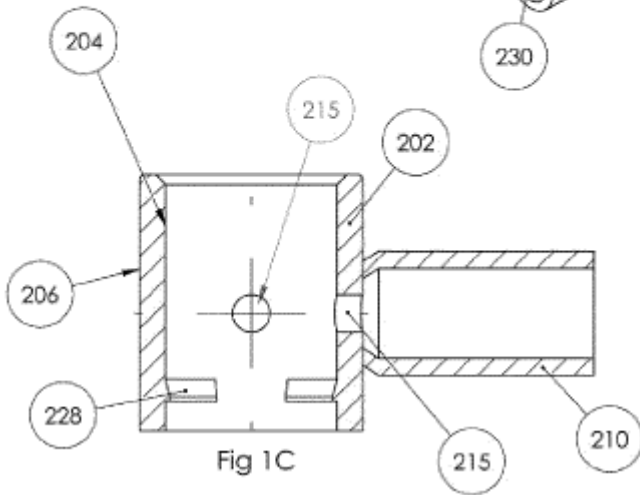
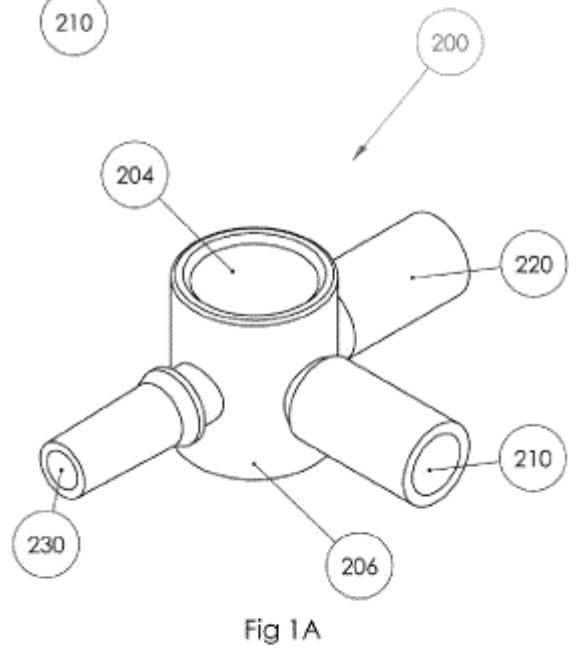
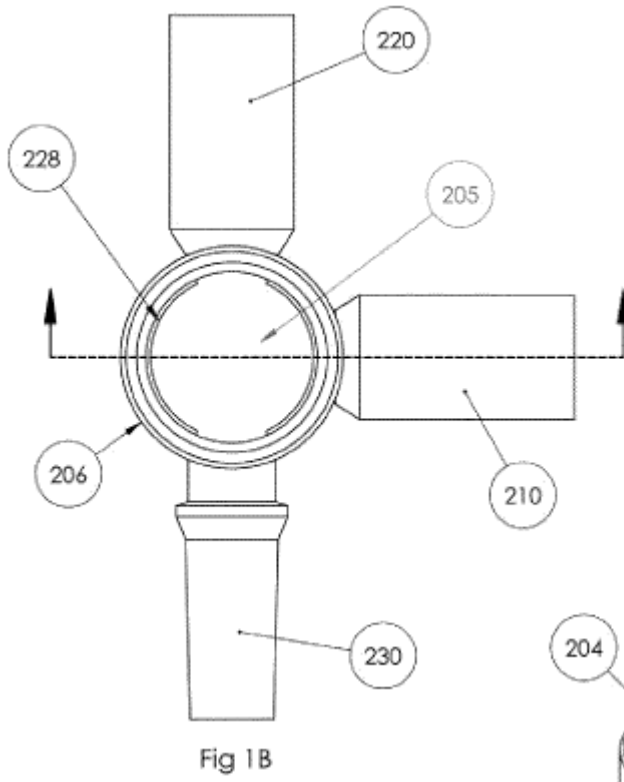
45 - una pluralidad de posiciones secundarias, denominadas "posiciones salinas", que difieren de dicha pluralidad de posiciones de fármaco y dicha pluralidad de posiciones de cebado/lavado y en cada una de que la entrada (520) de solución salina está conectada a la salida y no hay conexión entre una entrada (510a-d) de fármaco asociada y la salida.

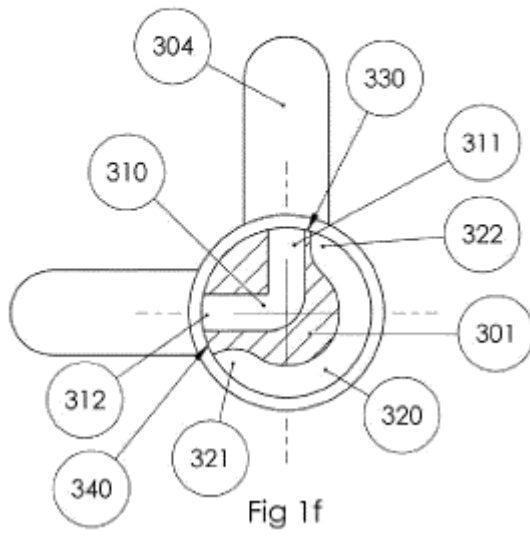
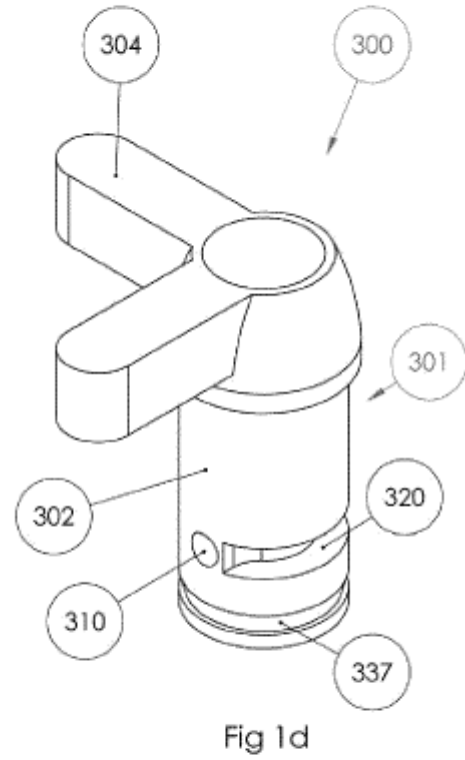
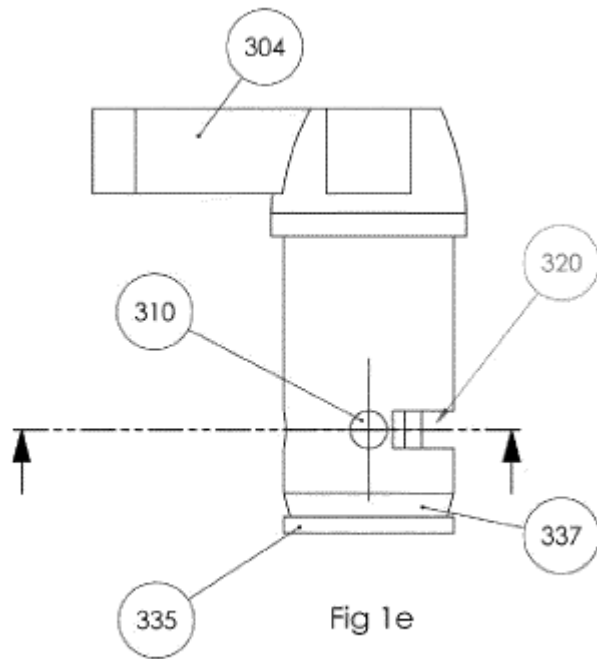
50 10. Una válvula de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en la que las diferentes posiciones de la válvula están dispuestas de manera que hay una posición de cebado/lavado entre dos posiciones de fármaco y, si las posiciones de solución salina están disponibles de acuerdo con la reivindicación 9, también hay una posición de solución salina entre dos puestos de fármacos.

55 11. Una válvula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dichas entradas y la salida están dispuestas en al menos dos niveles diferentes.

12. Una válvula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la salida está dispuesta en un fondo de válvula y centrada en relación con un eje de rotación del miembro de válvula.

60 13. Una válvula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dichas posiciones de válvula diferentes son identificables por una respuesta táctil a un usuario.





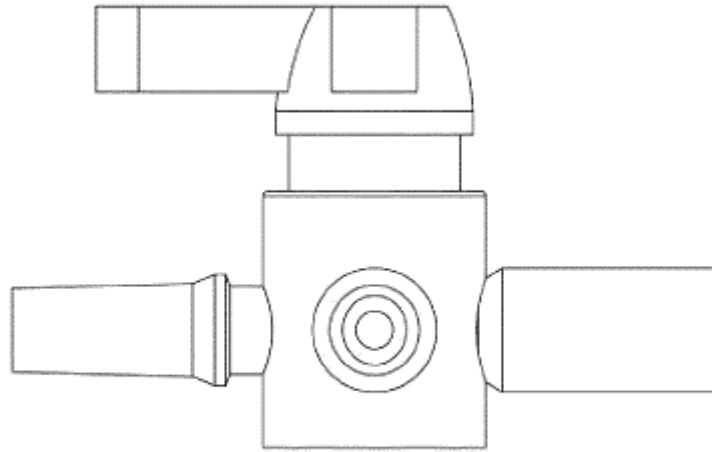


Fig 1h

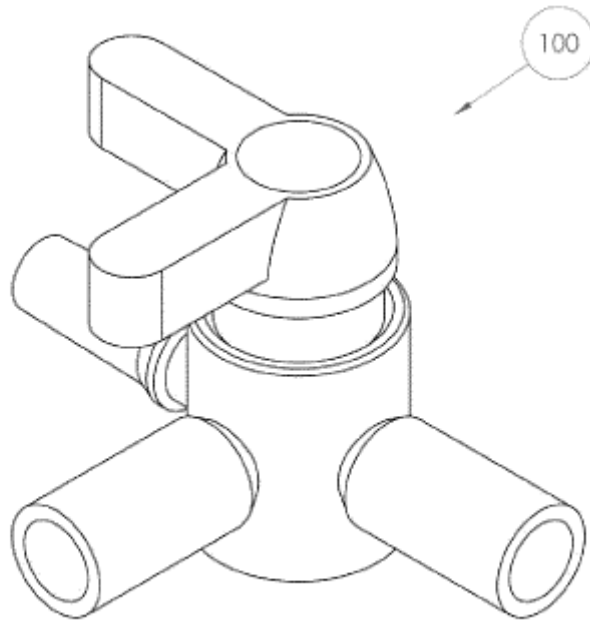


Fig 1g

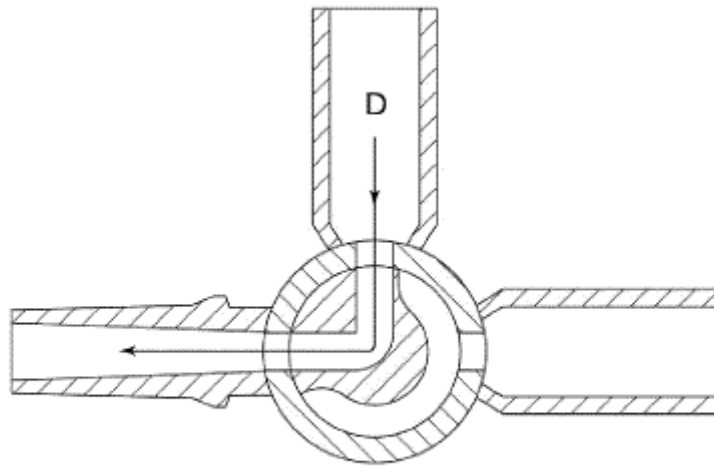
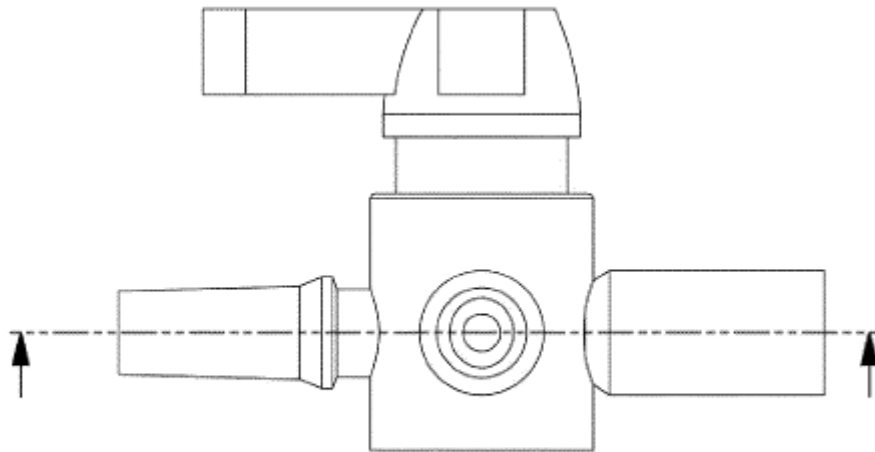


Fig 1i

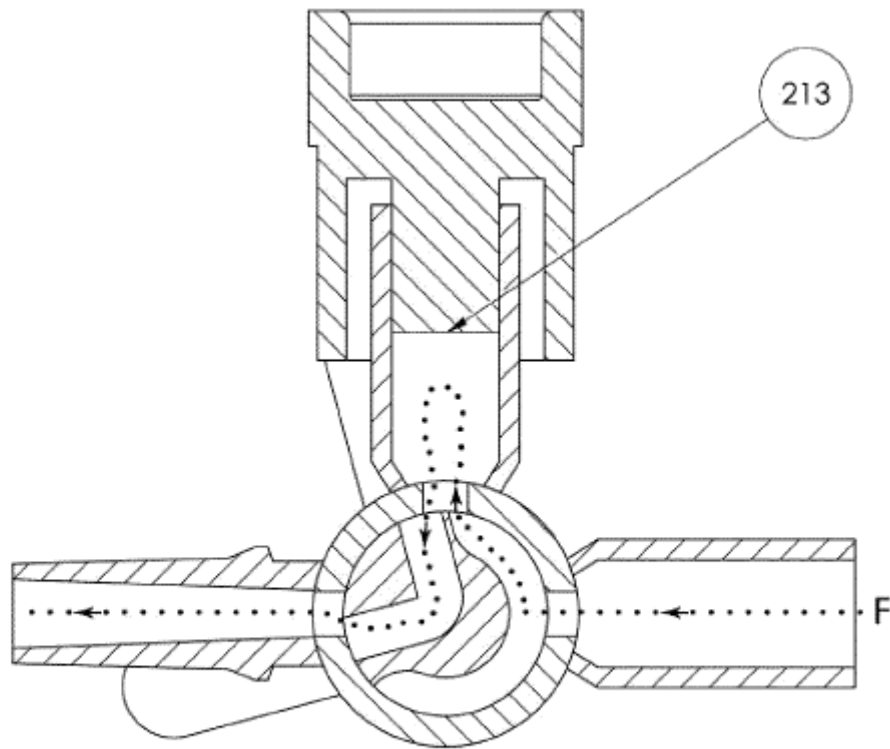
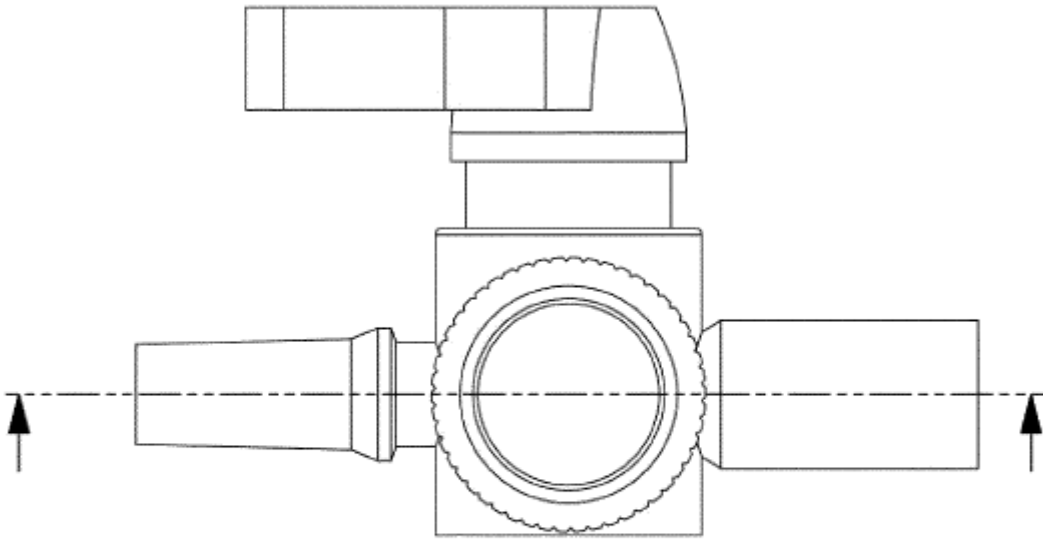


Fig 1j

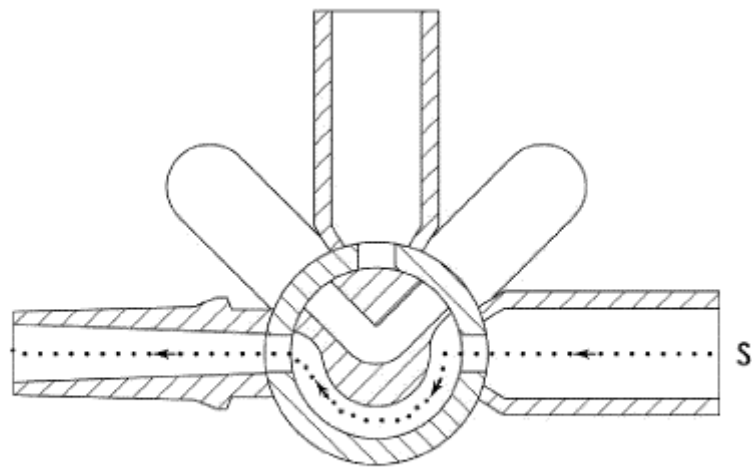
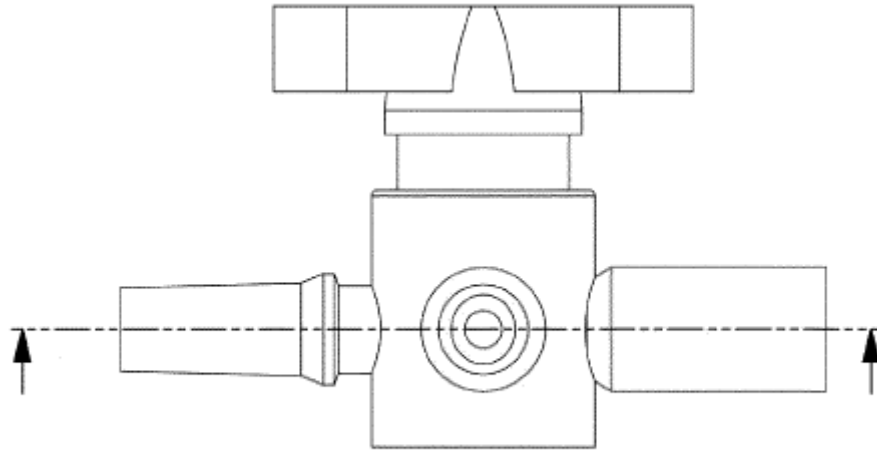


Fig 1k

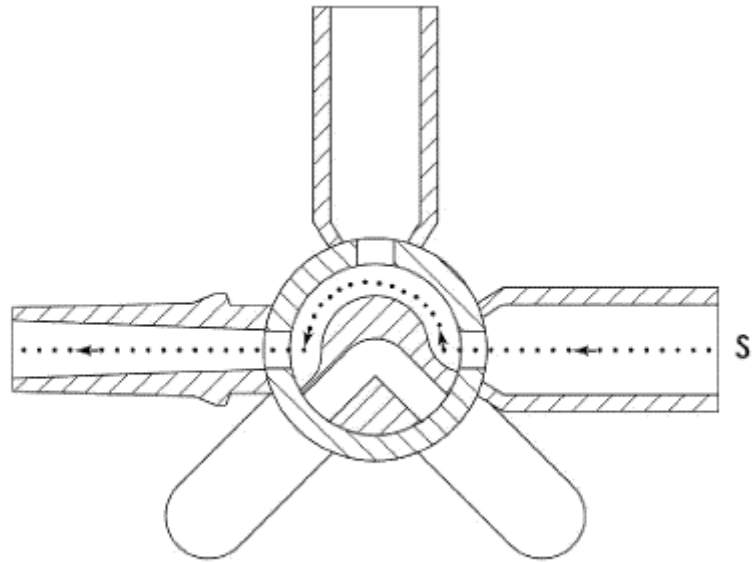
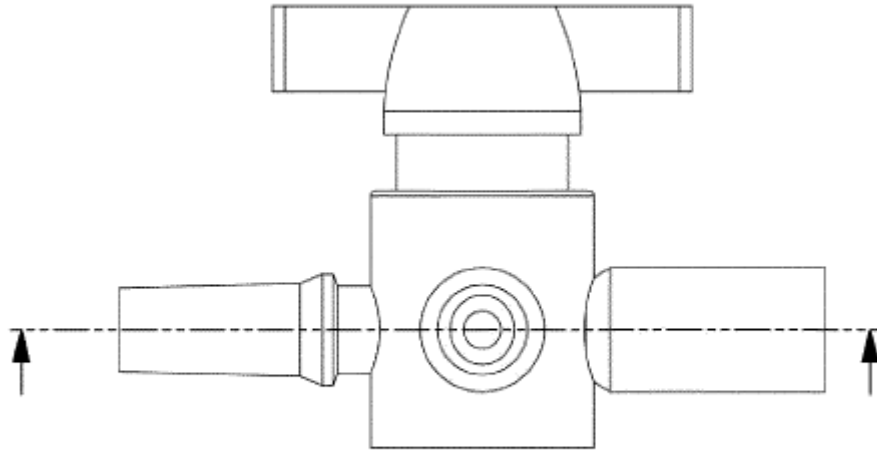


Fig 11

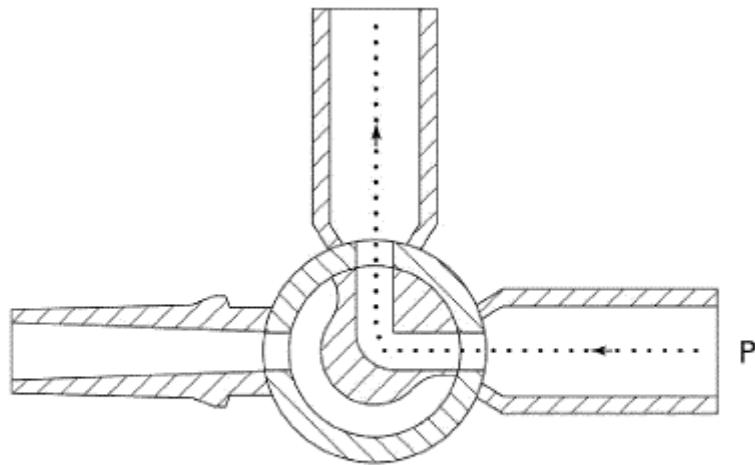
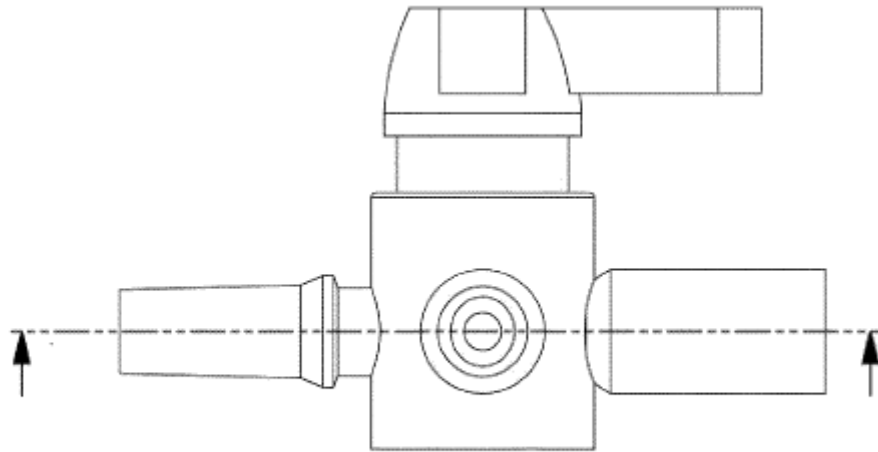
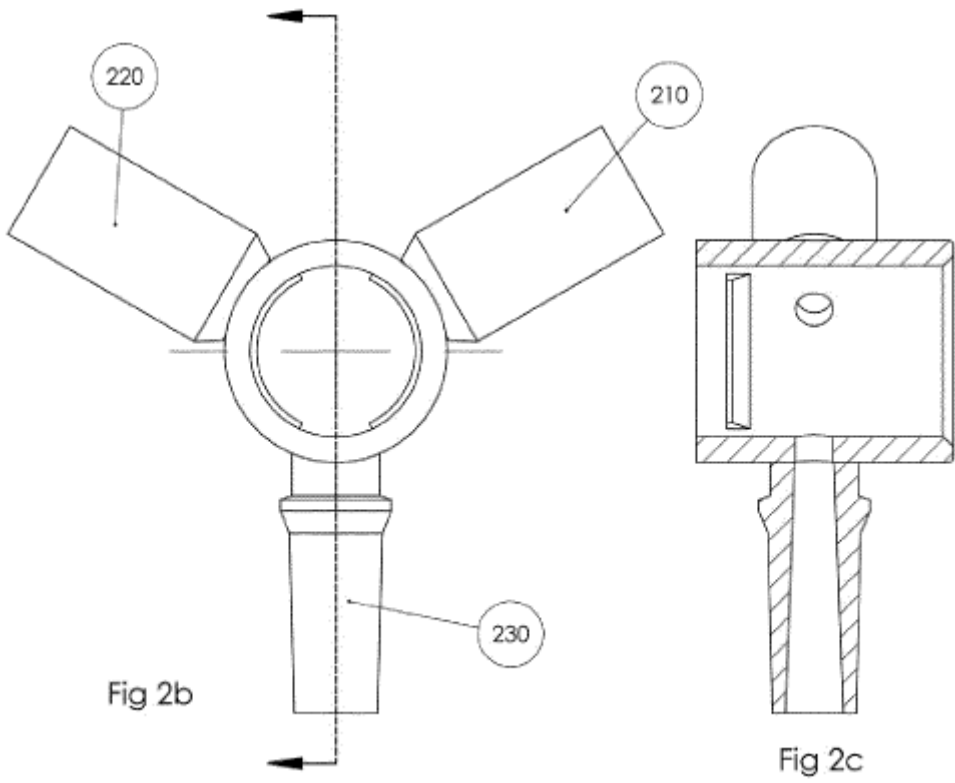
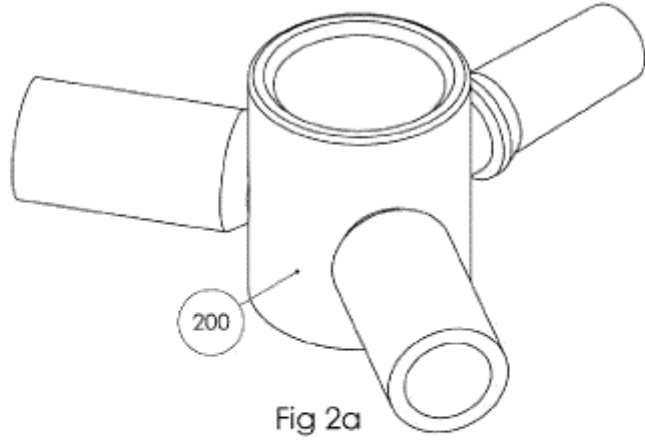


Fig 1m



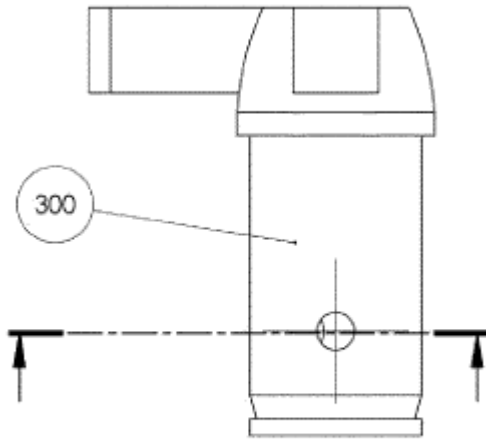


Fig 2e

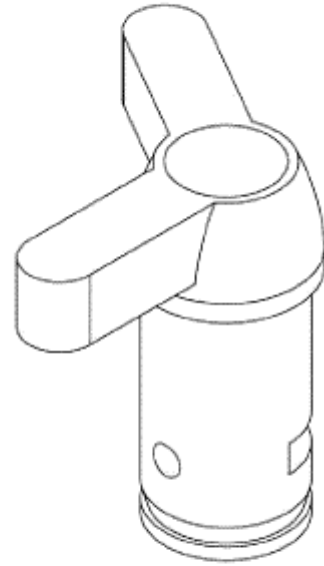


Fig 2d

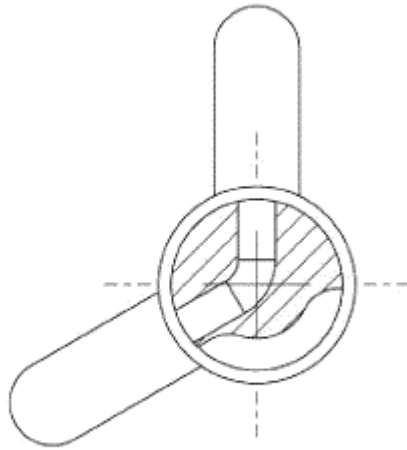


Fig 2f

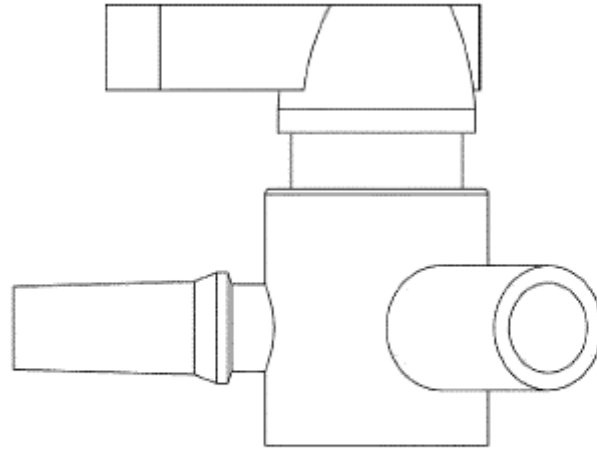


Fig 2h

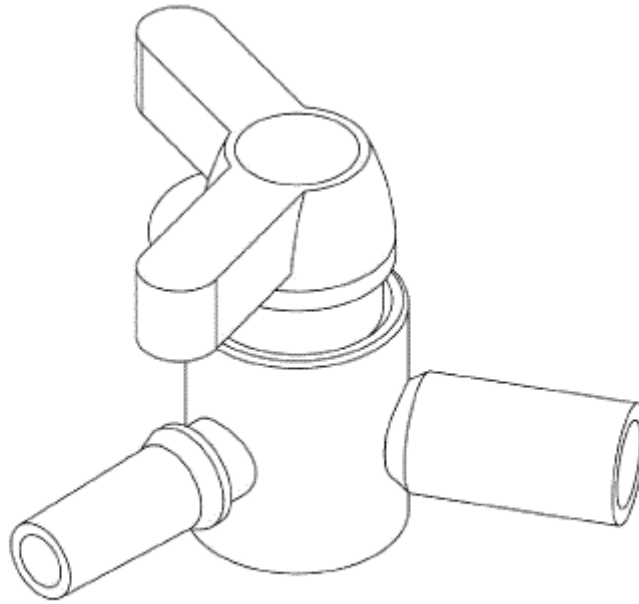


Fig 2g

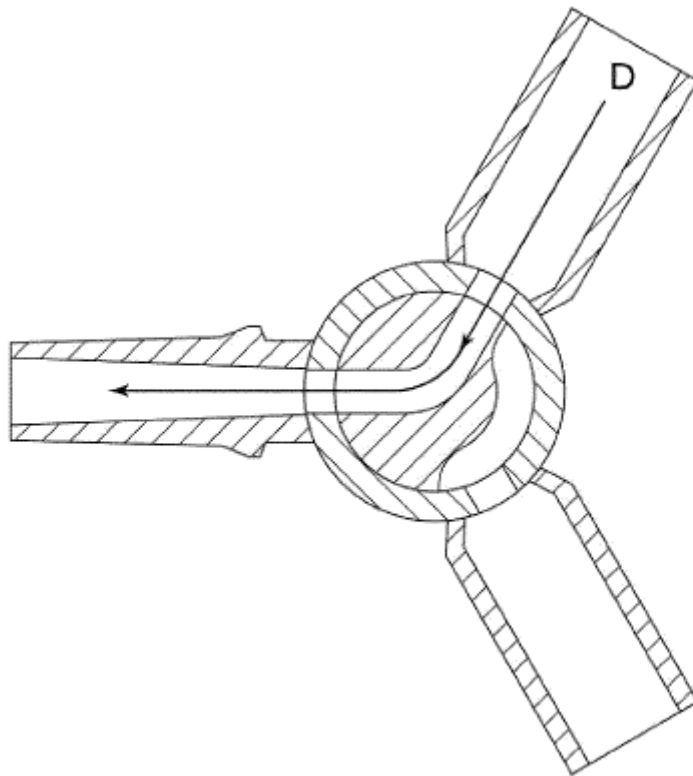
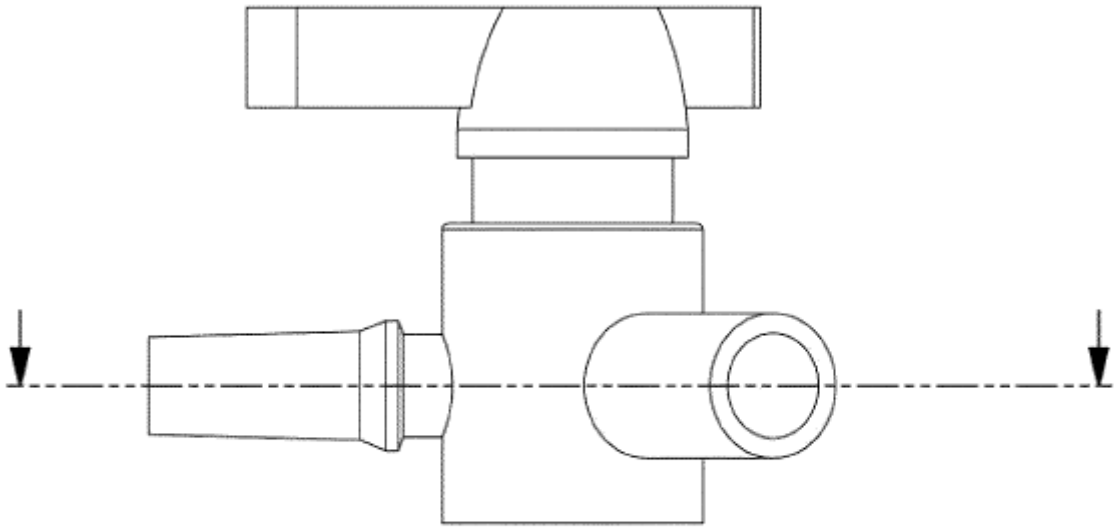


Fig 2i

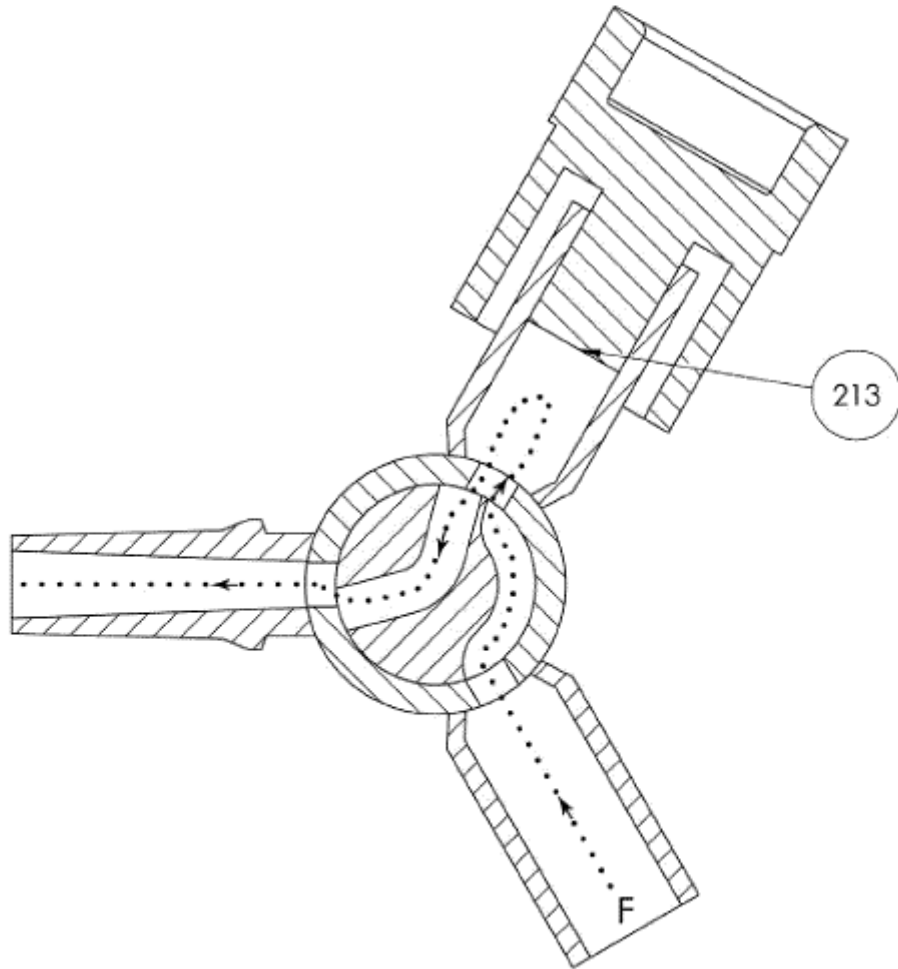
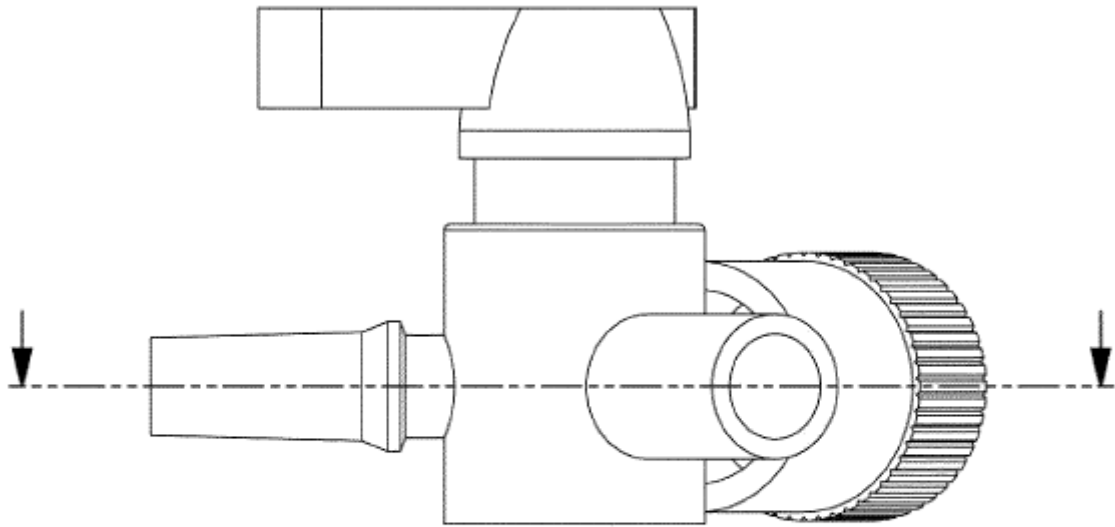


Fig 2j

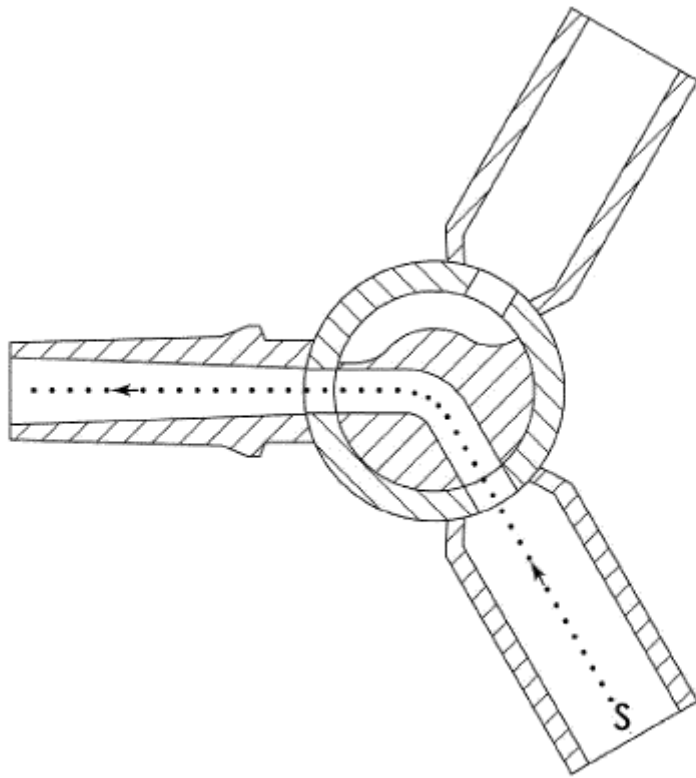
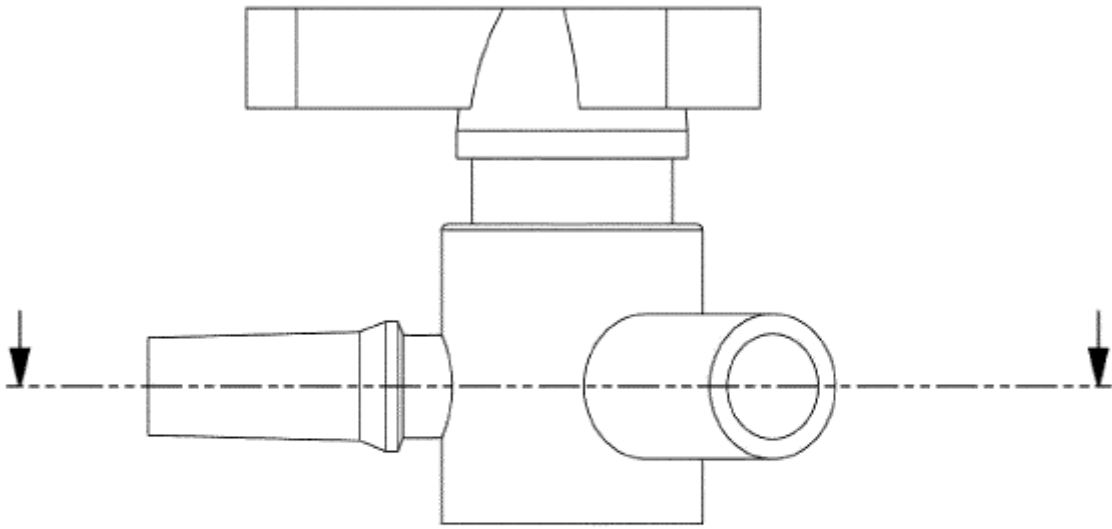


Fig 2k

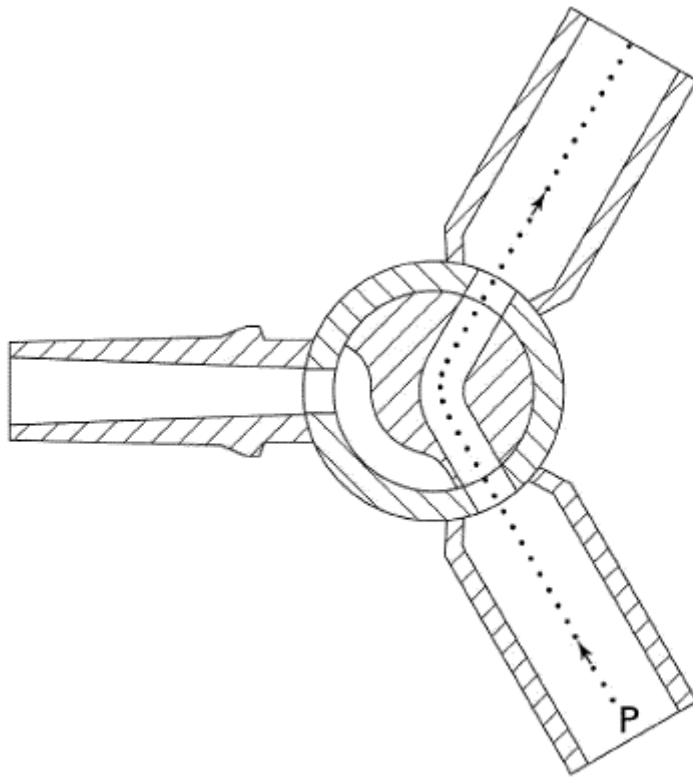
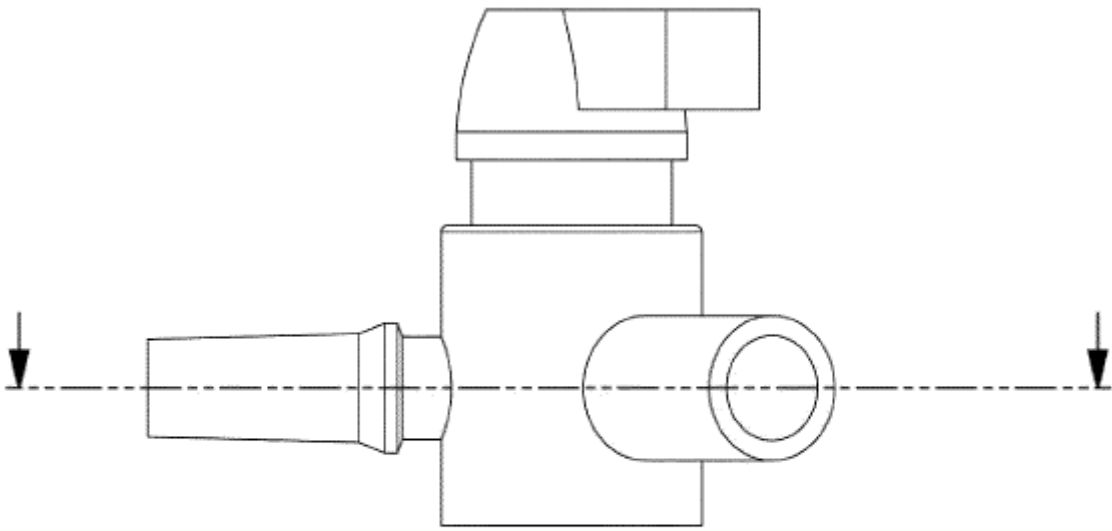


Fig 2I

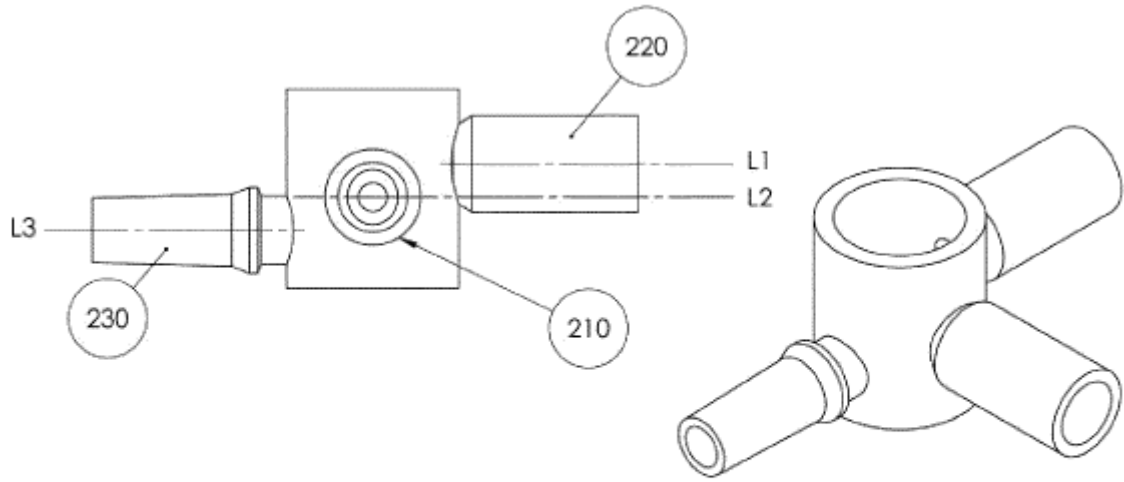


Fig 3b

Fig 3a

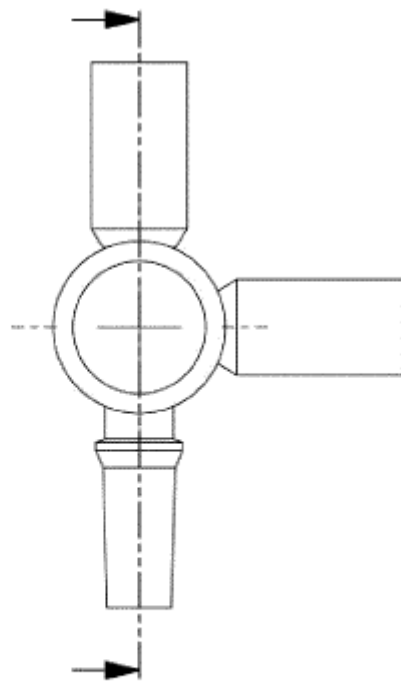


Fig 3c

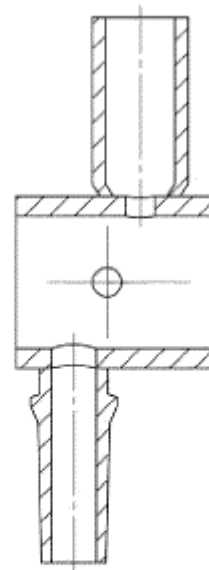


Fig 3d

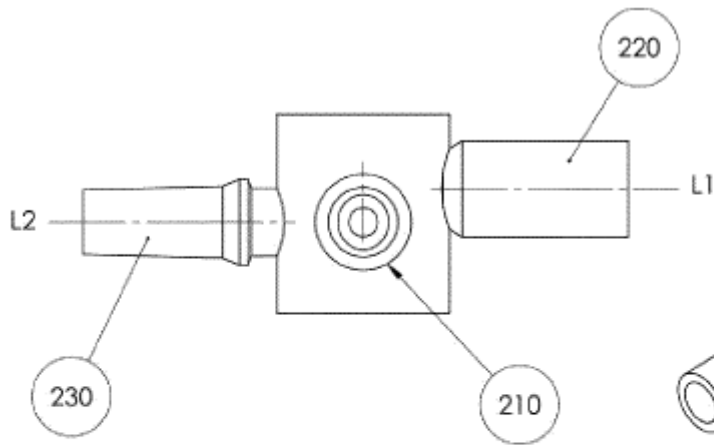


Fig4b

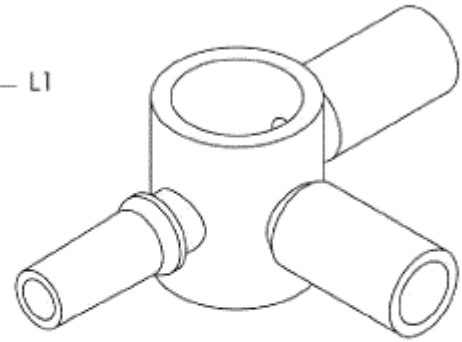


Fig4a

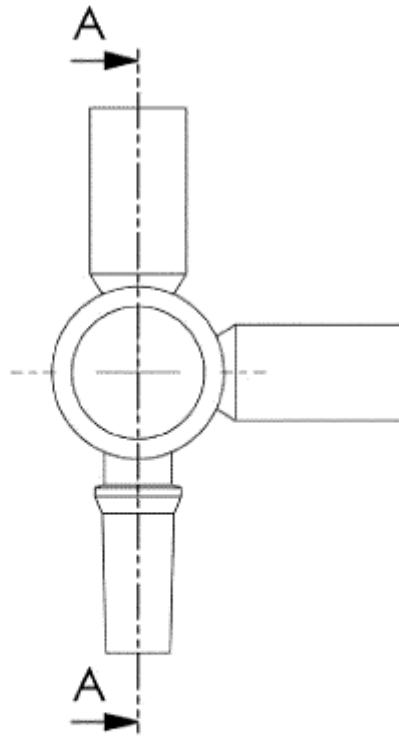


Fig4c

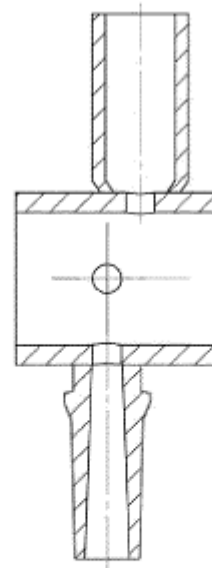
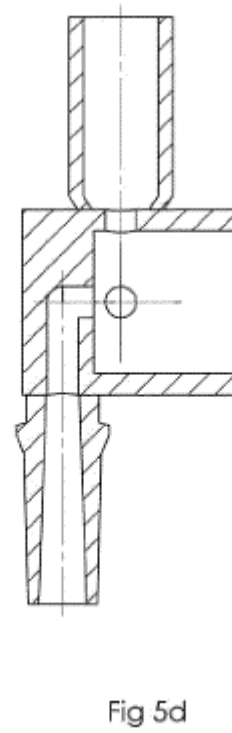
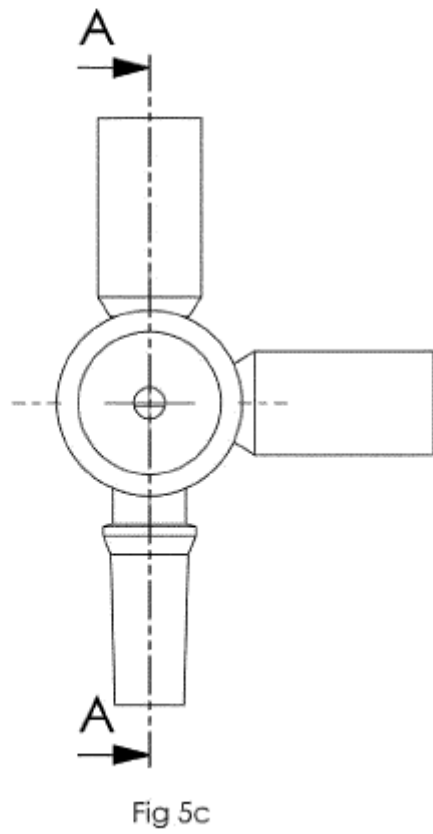
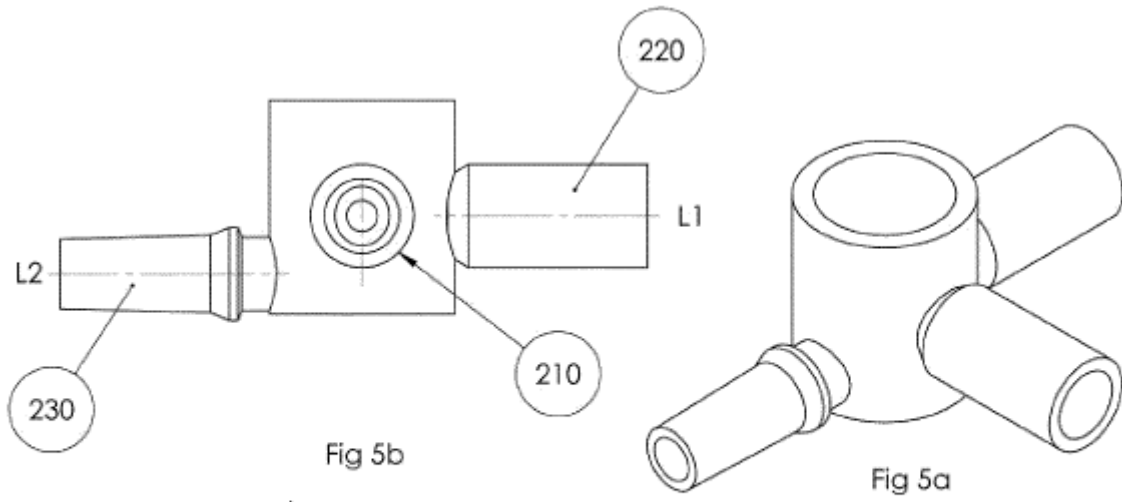


Fig4d



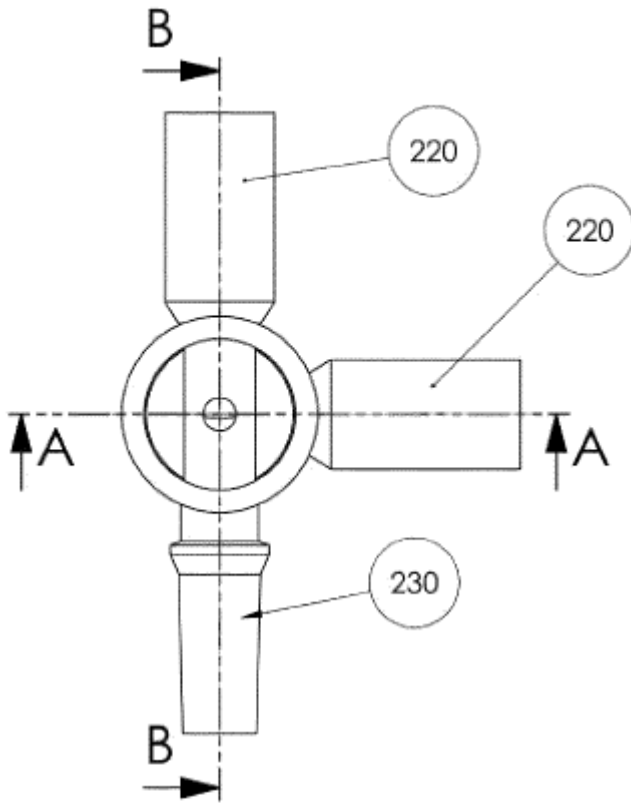


Fig 6b

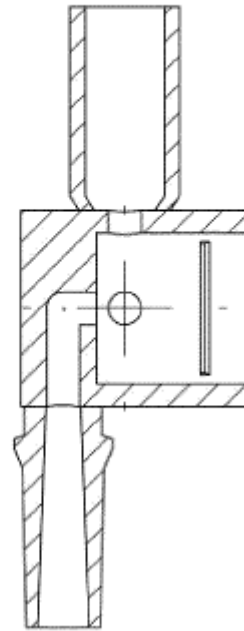


Fig 6a

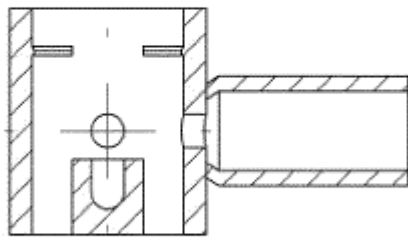


Fig 6c

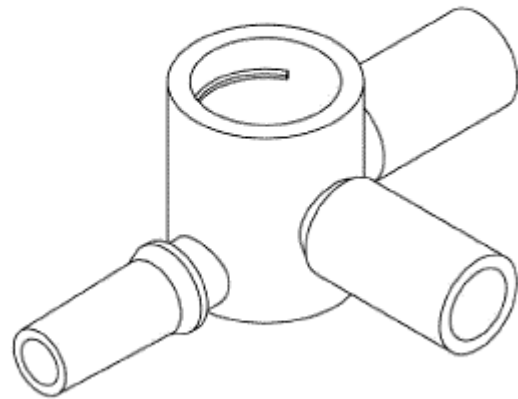


Fig 6d

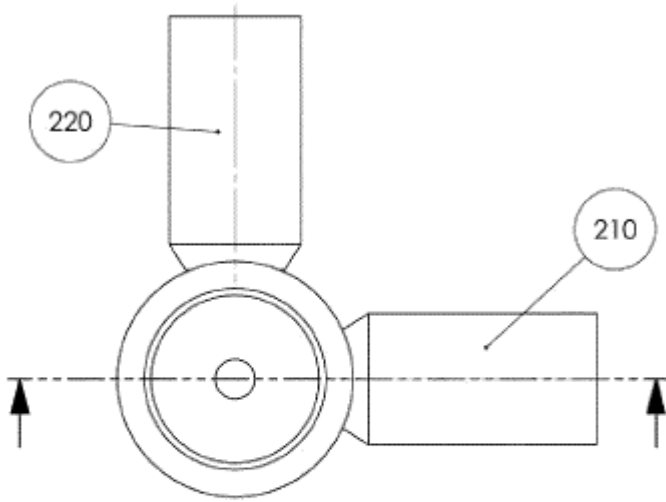


Fig 7b

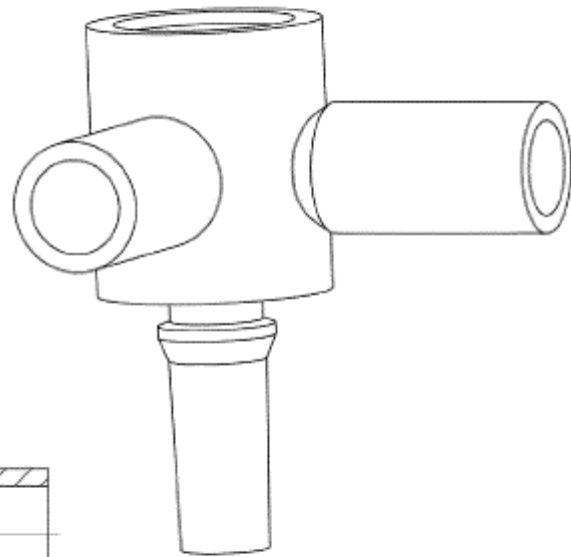


Fig 7a

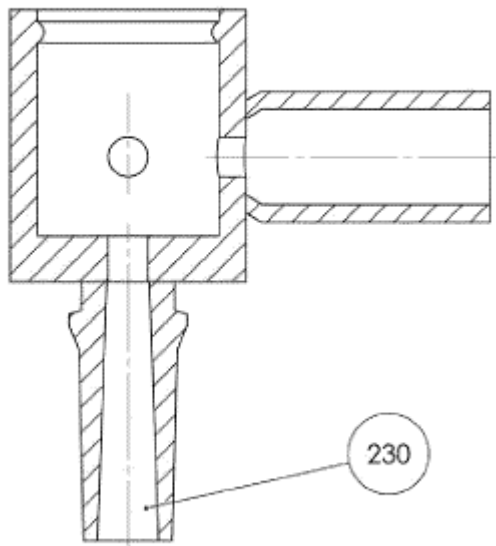


Fig 7c

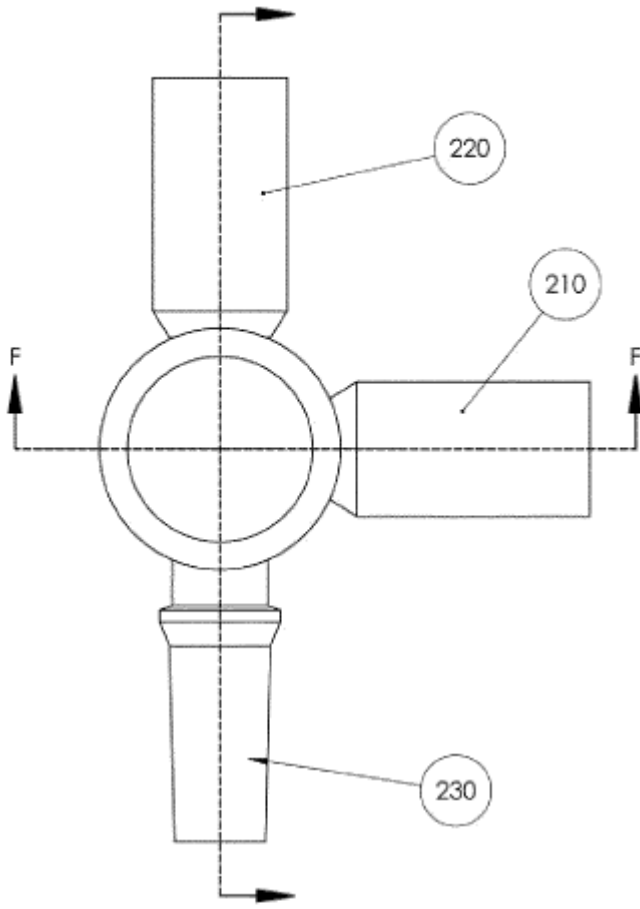


Fig 8b

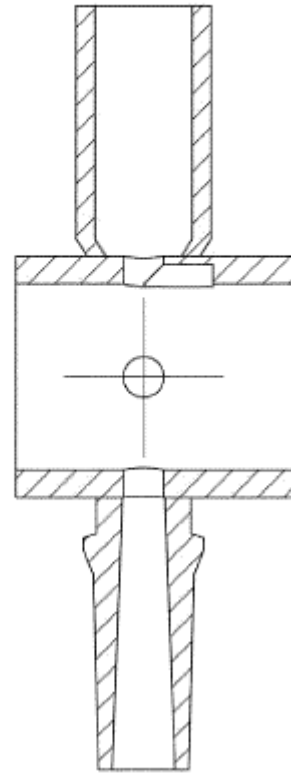


Fig 8a

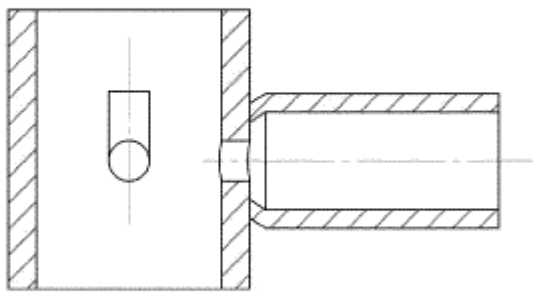


Fig 8c

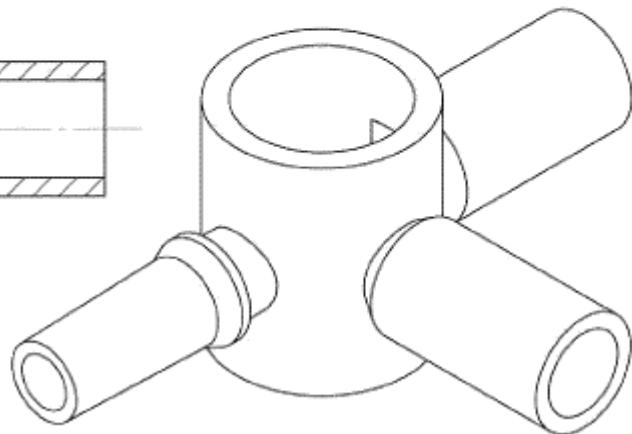
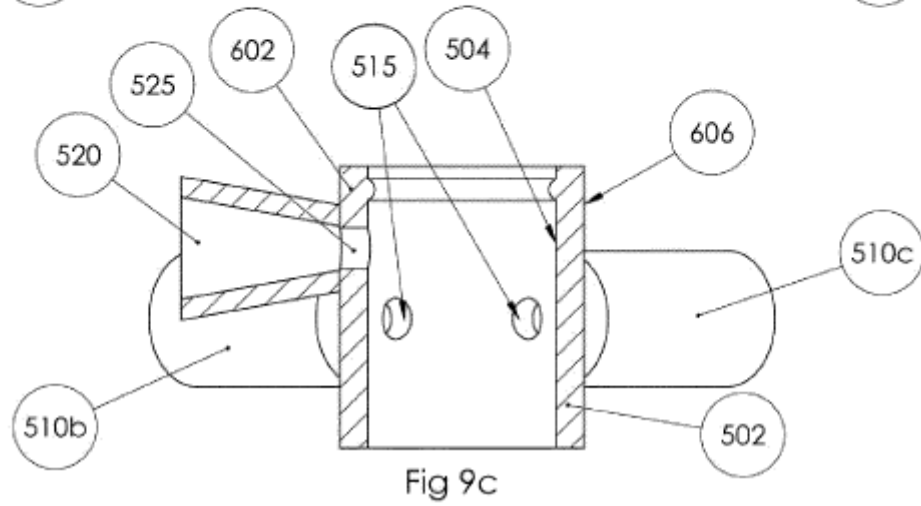
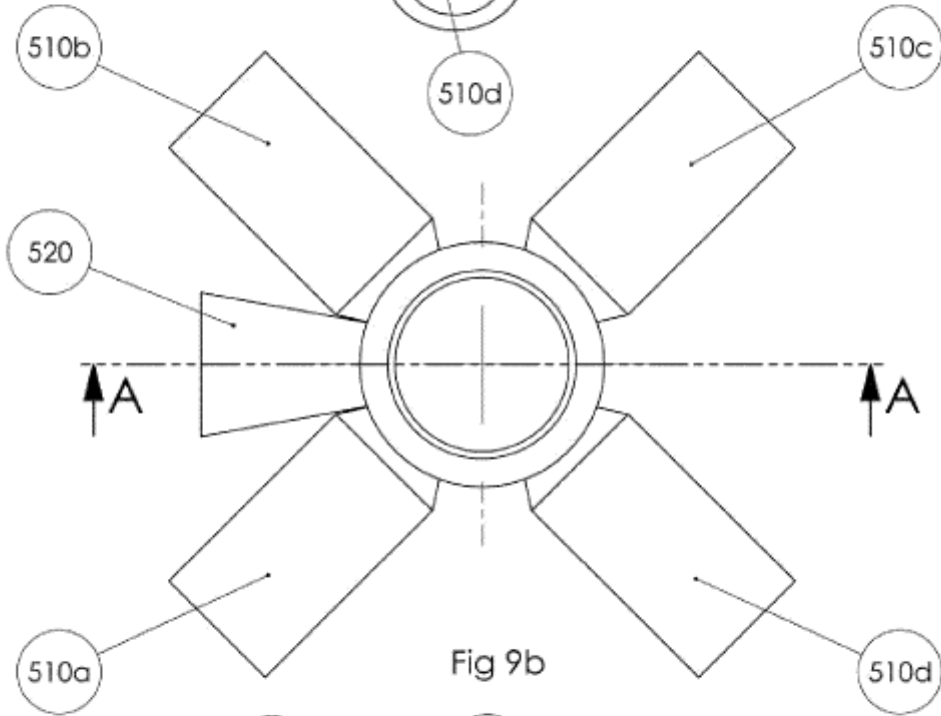
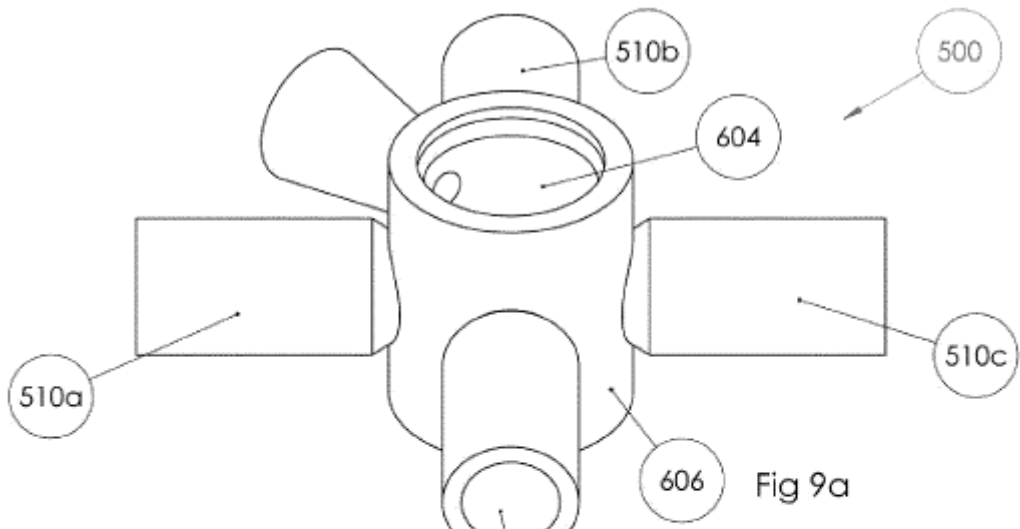
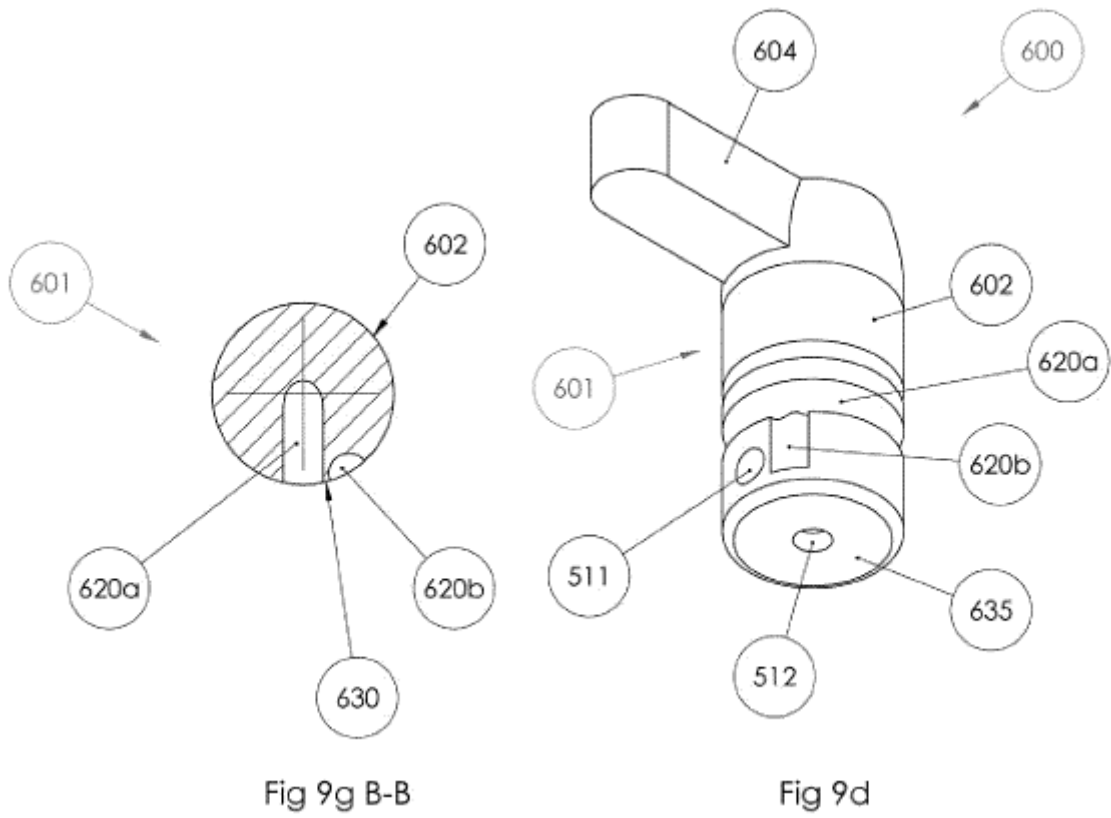
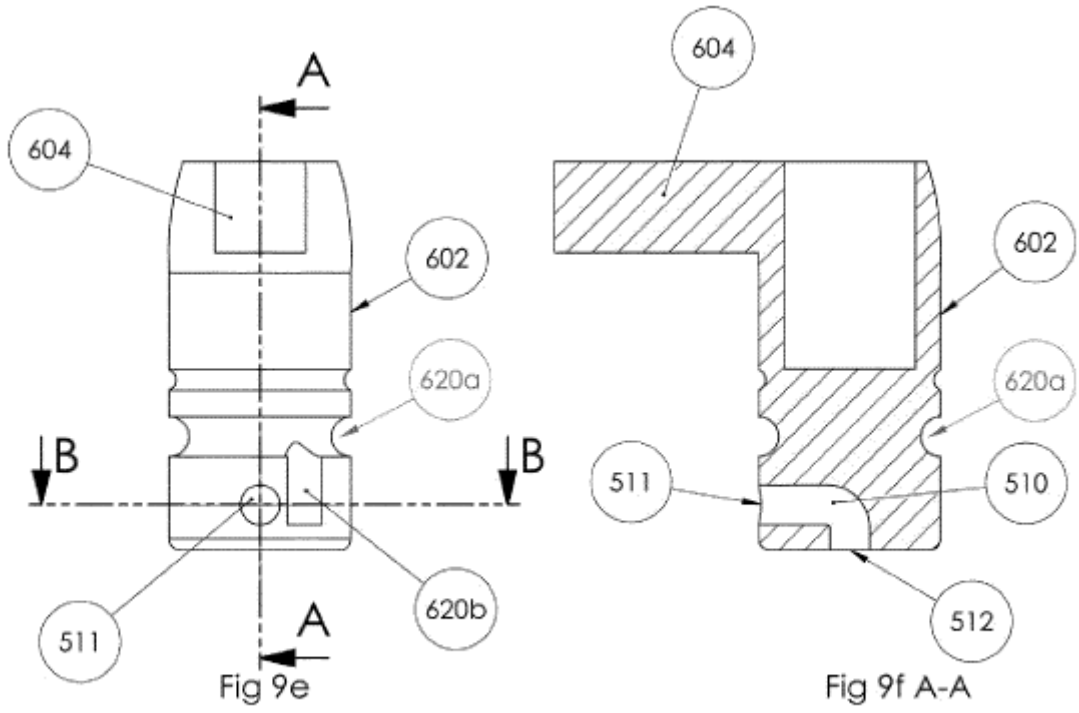


Fig 8d





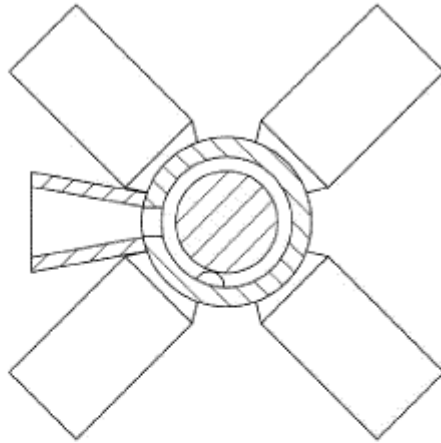


Fig 9j A-A

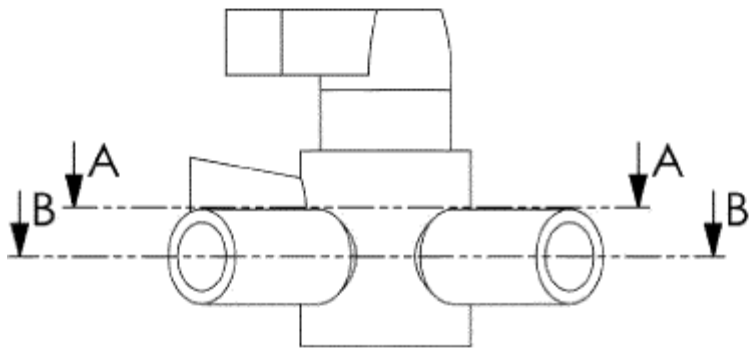


Fig 9i

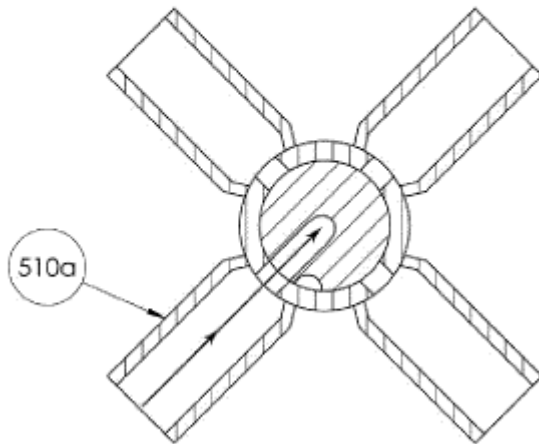


Fig 9k B-B

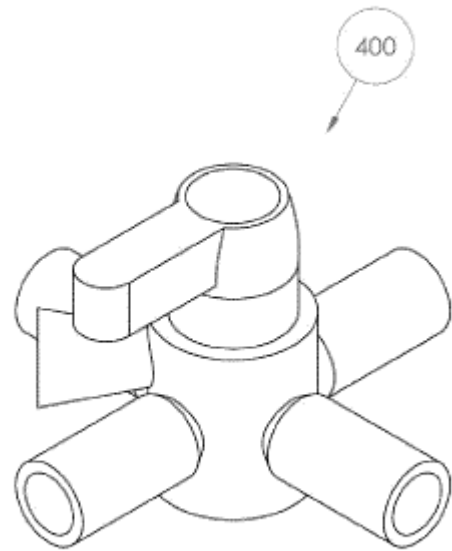
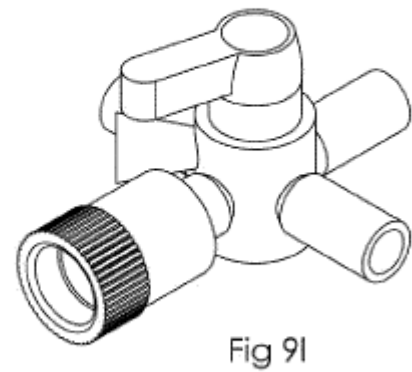
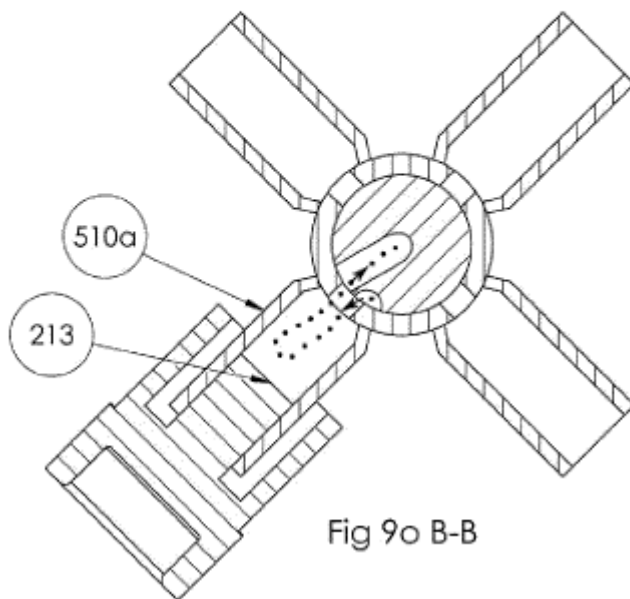
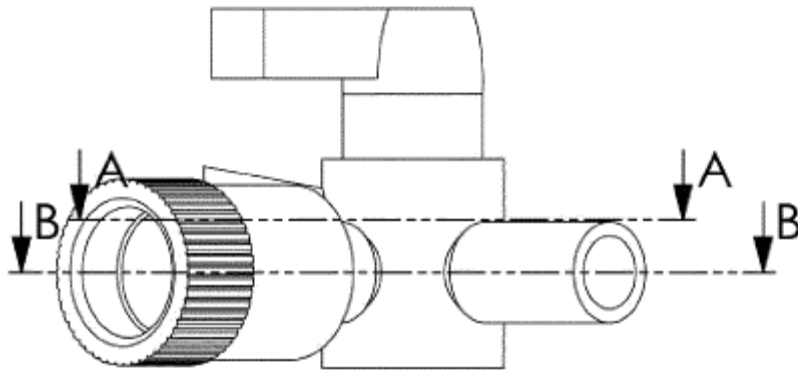
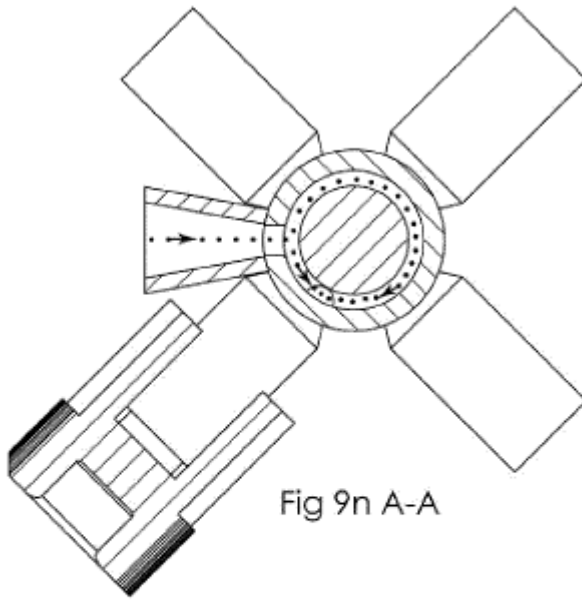
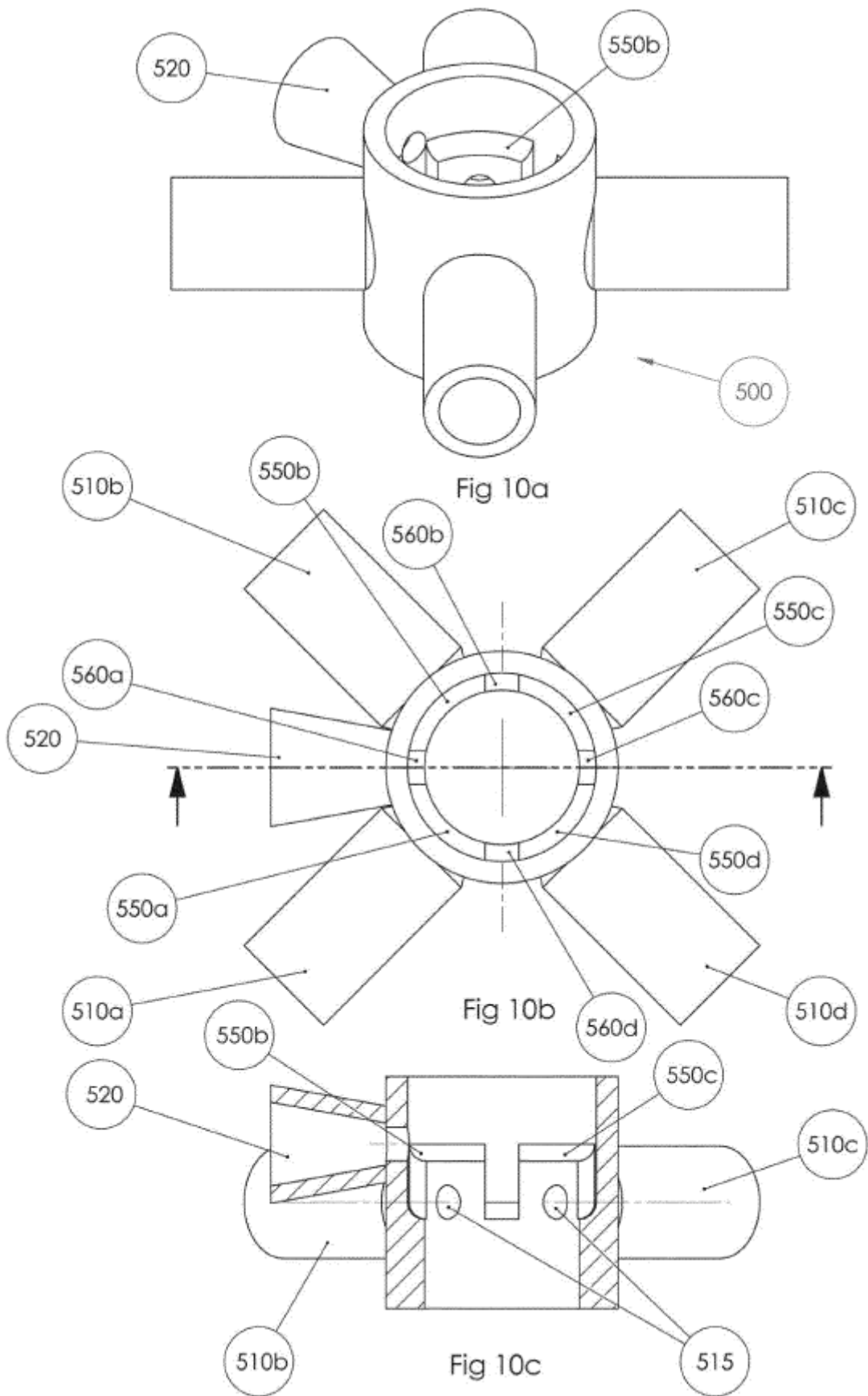
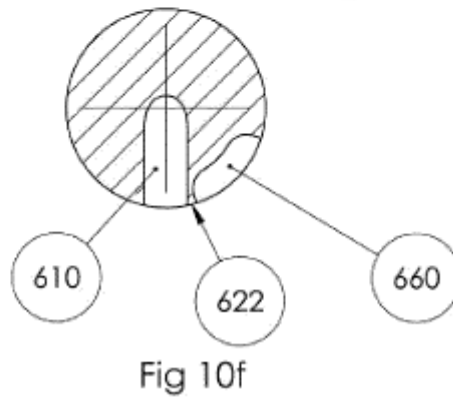
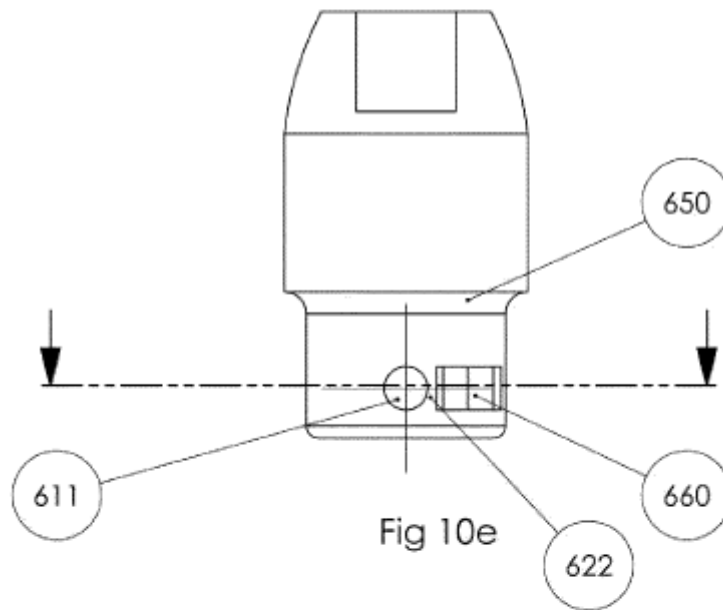
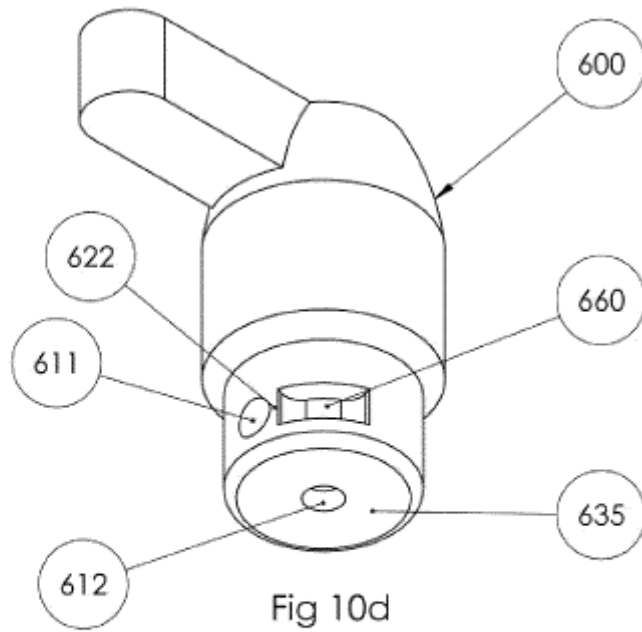
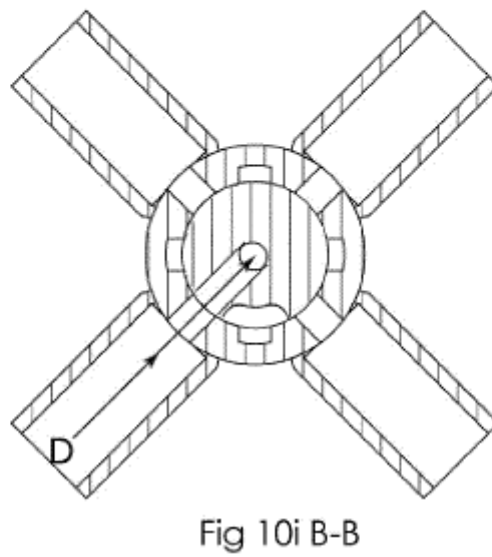
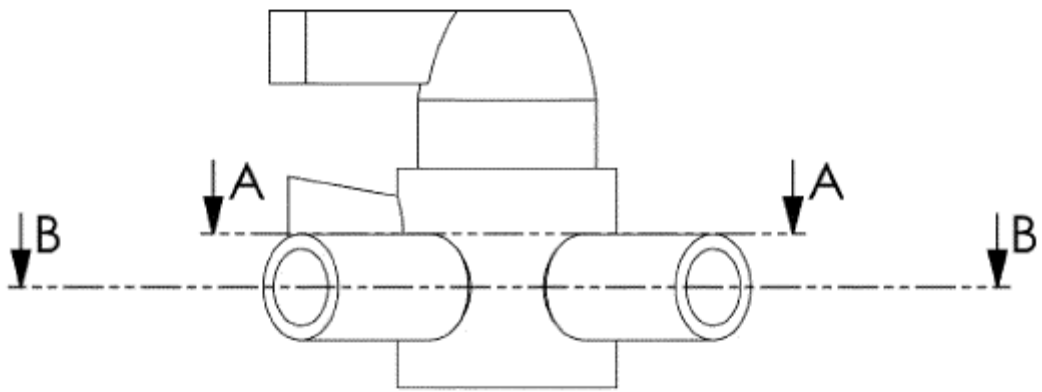
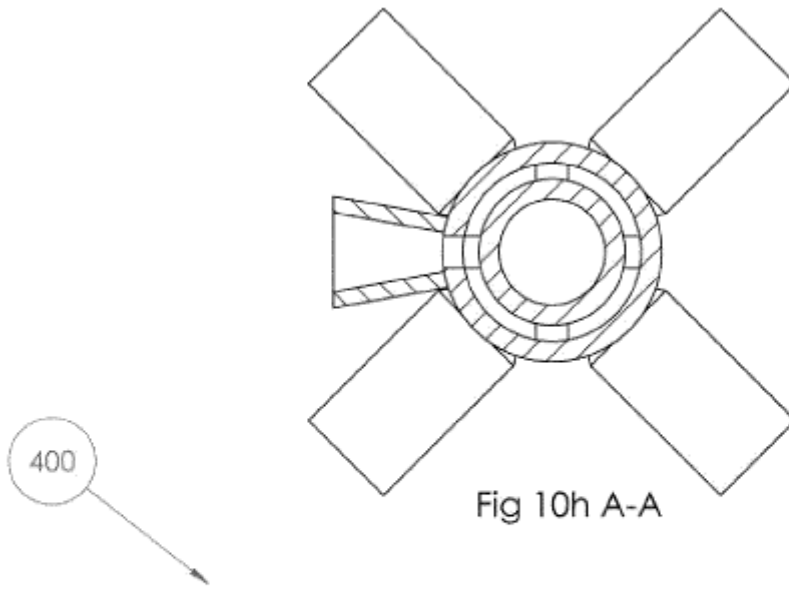


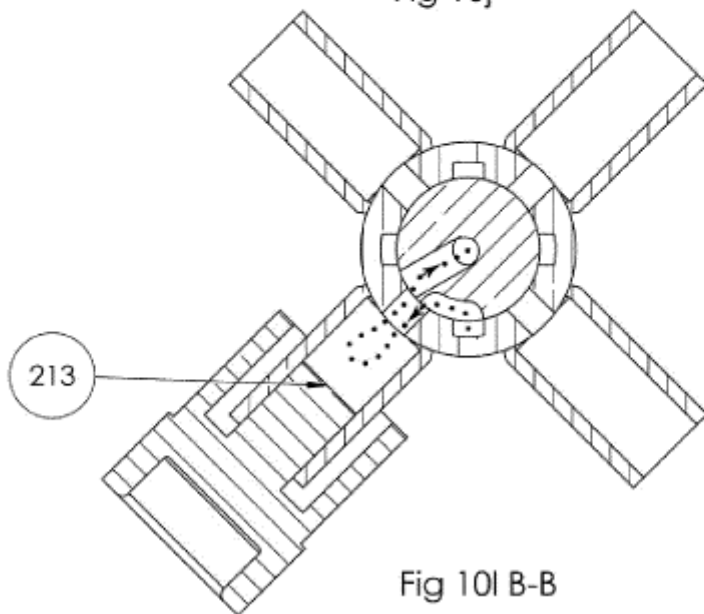
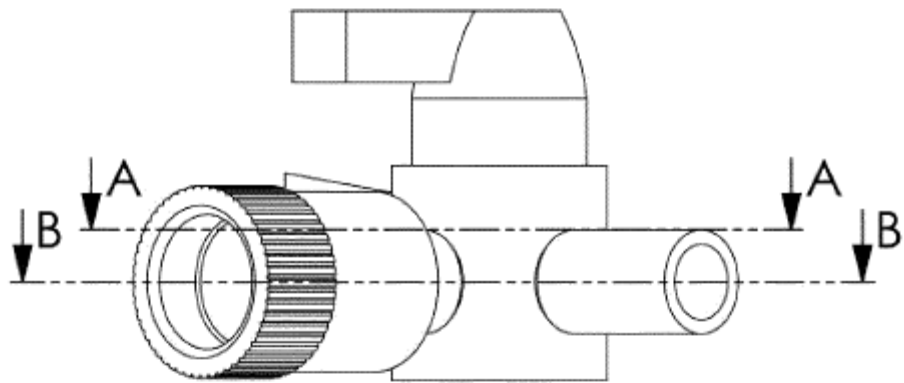
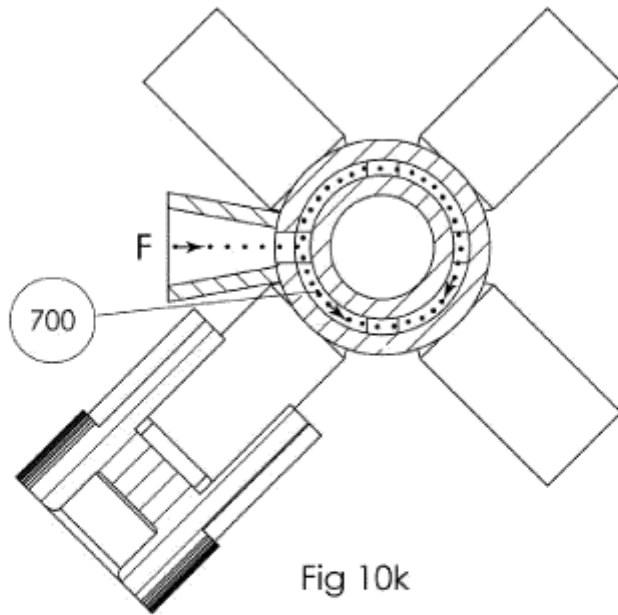
Fig 9h











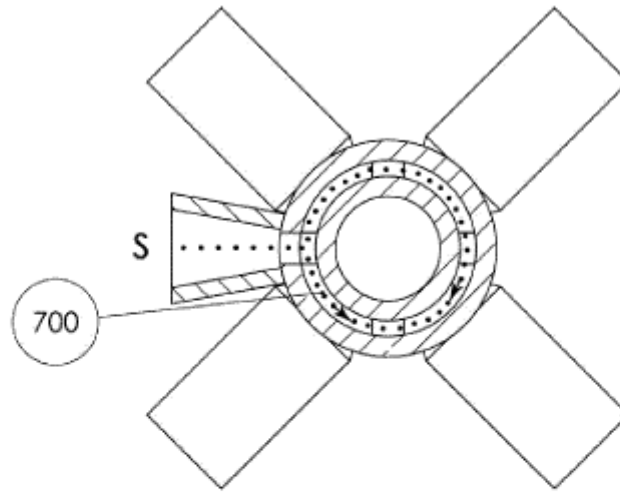


Fig 10n

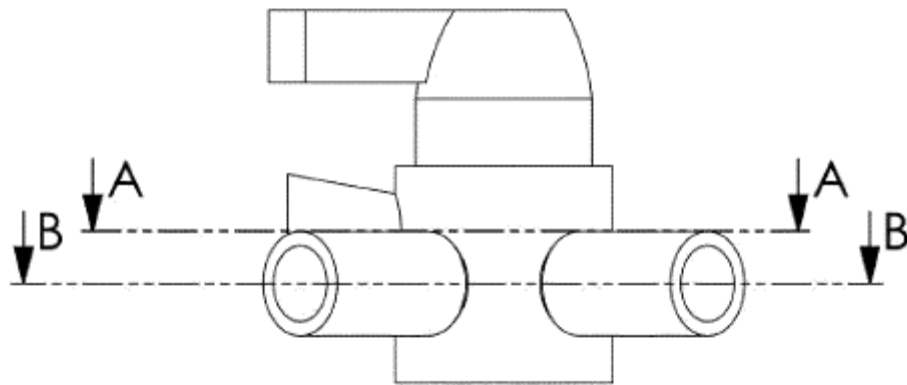


Fig 10o

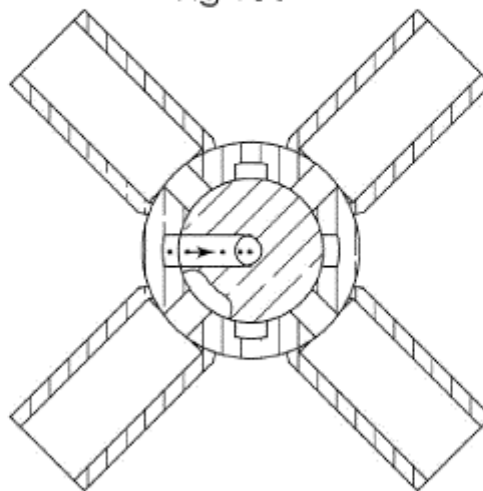


Fig 10m B-B

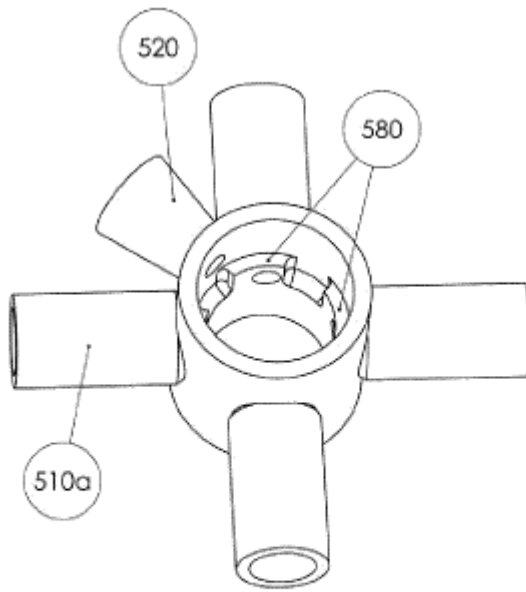


Fig 11a

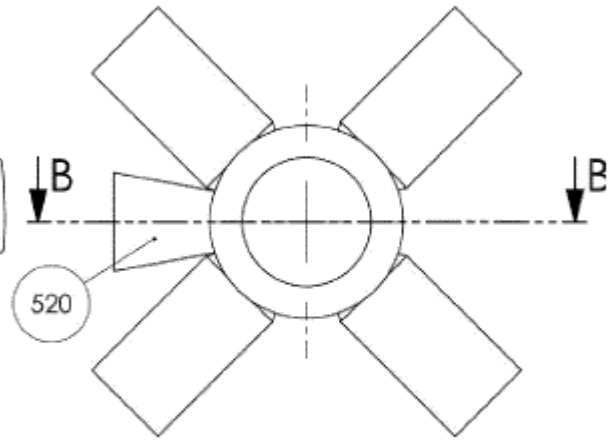


Fig 11d B-B

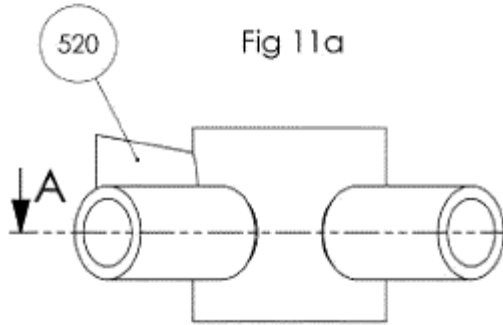


Fig 11b

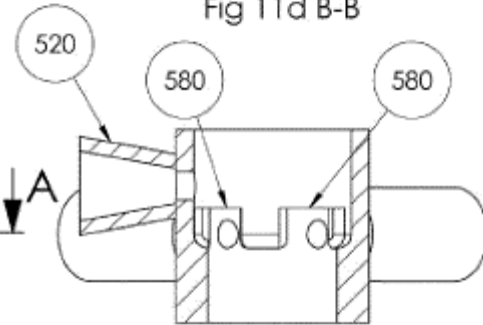


Fig 11e

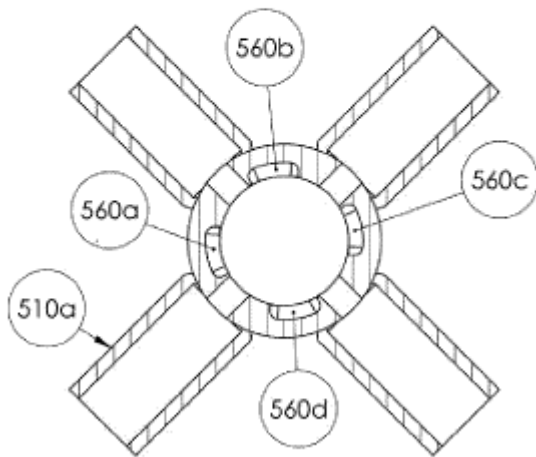


Fig 11c A-A

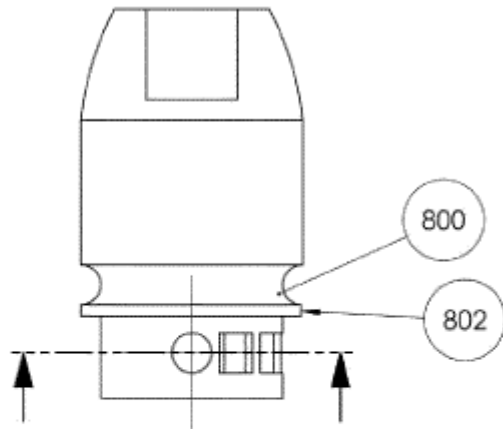


Fig 11g

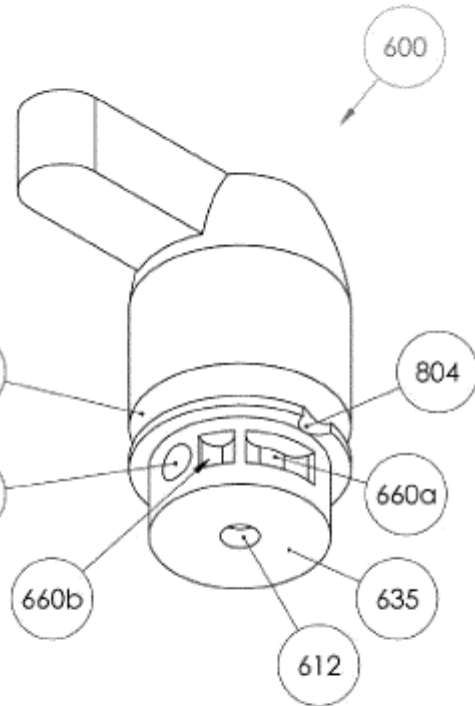


Fig 11f

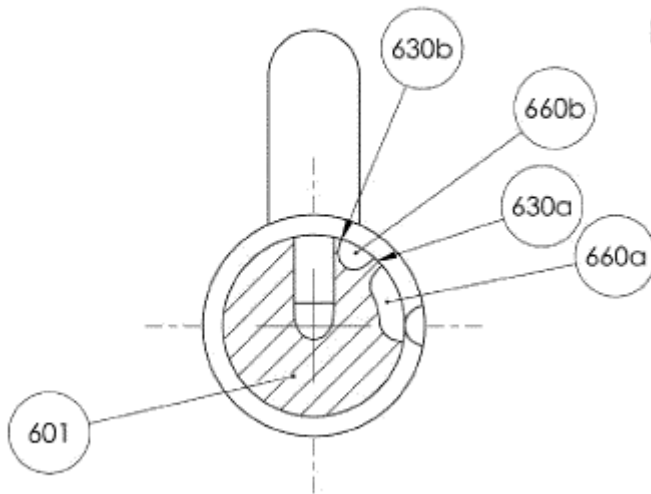


Fig 11h

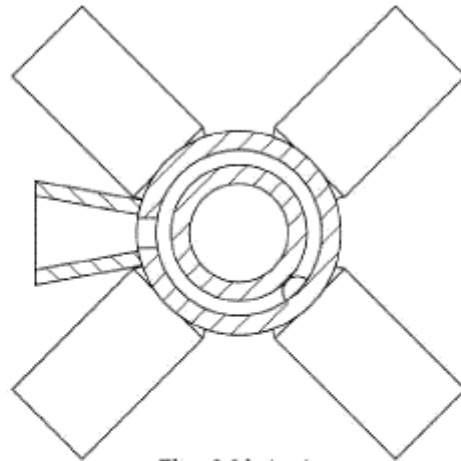


Fig 11j A-A

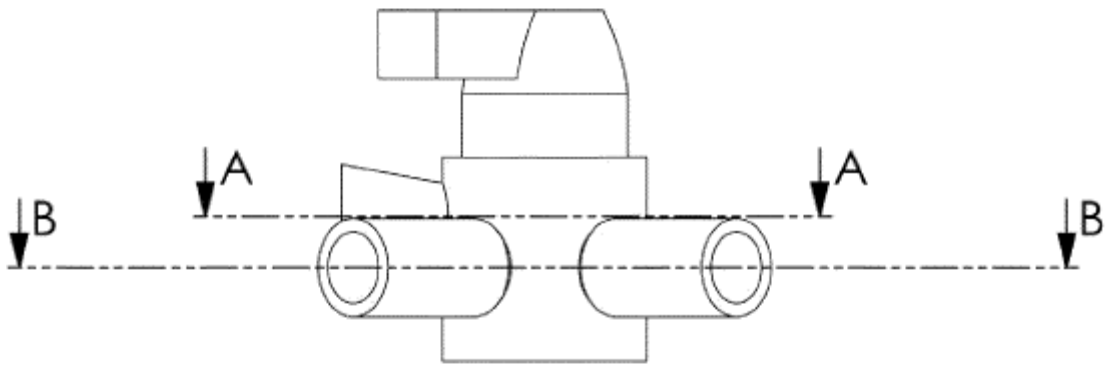


Fig 11i

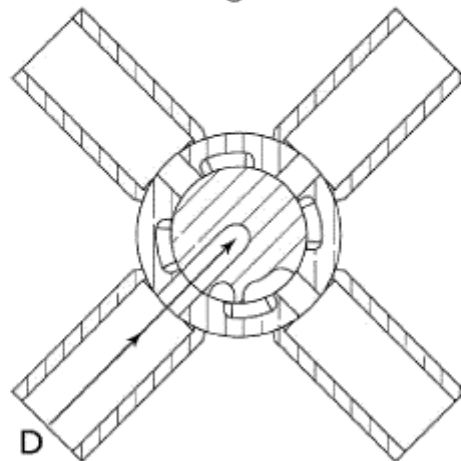
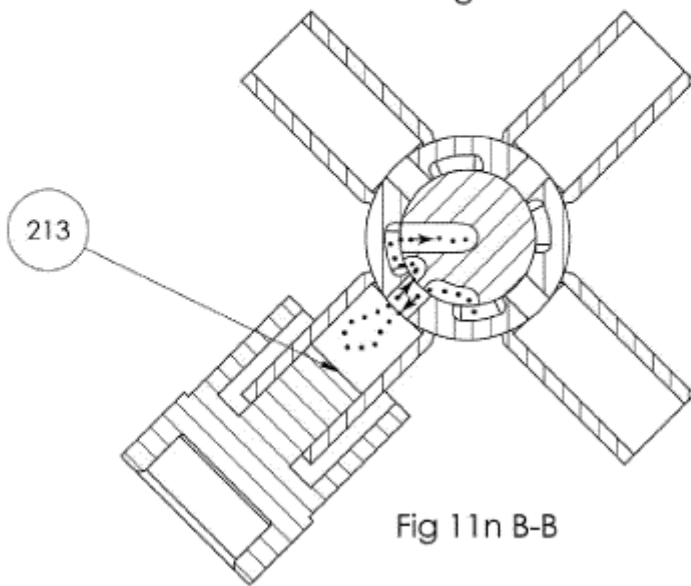
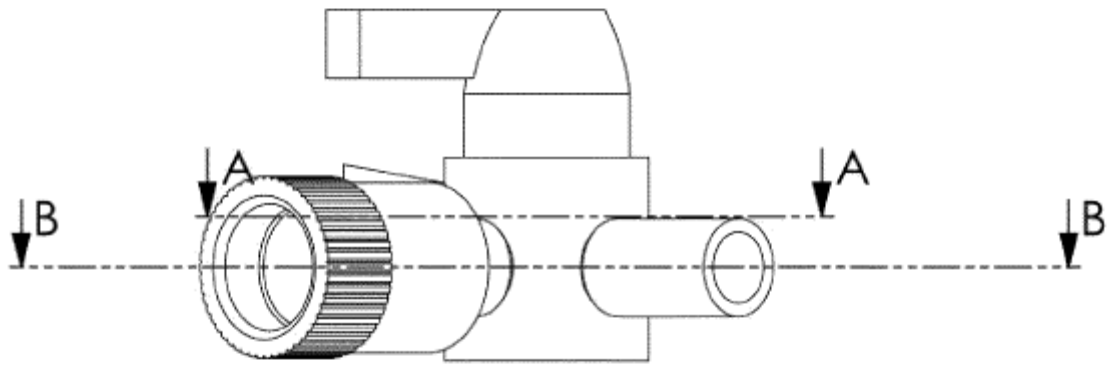
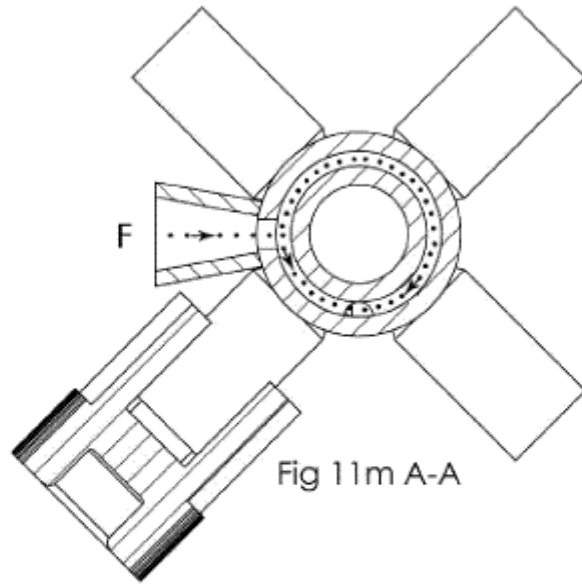


Fig 11k B-B



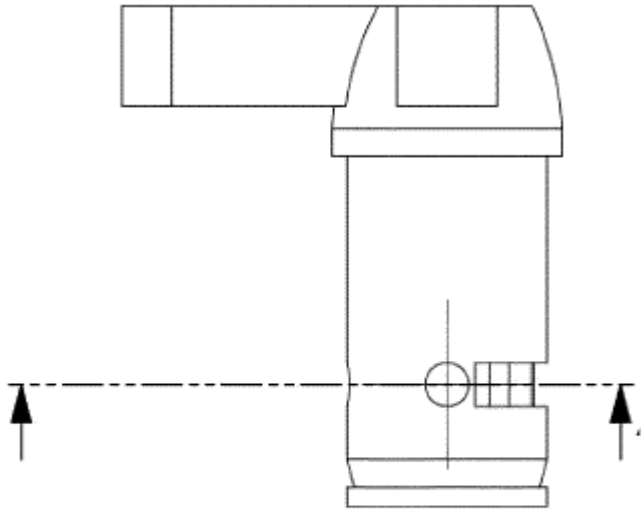


Fig 12b

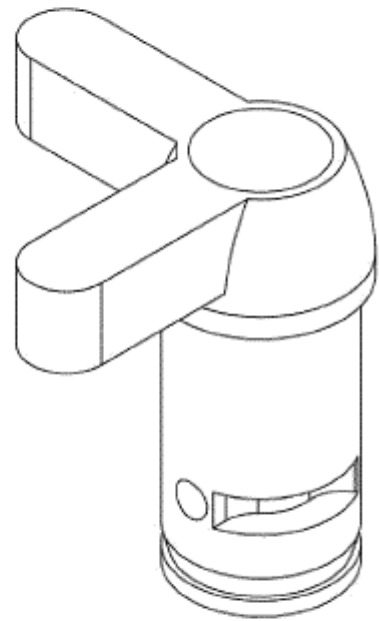


Fig 12a

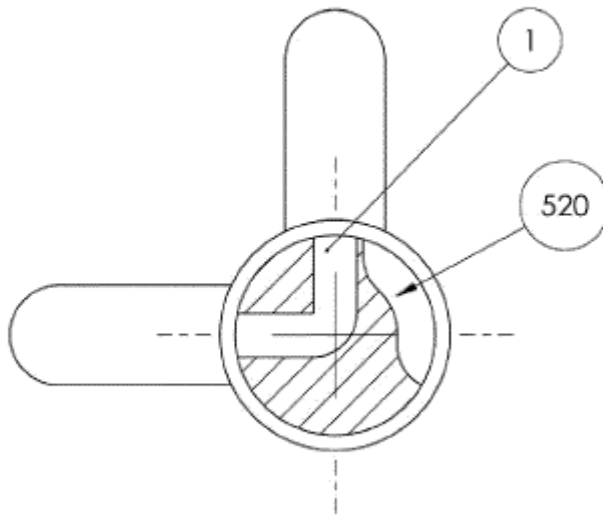


Fig 12c

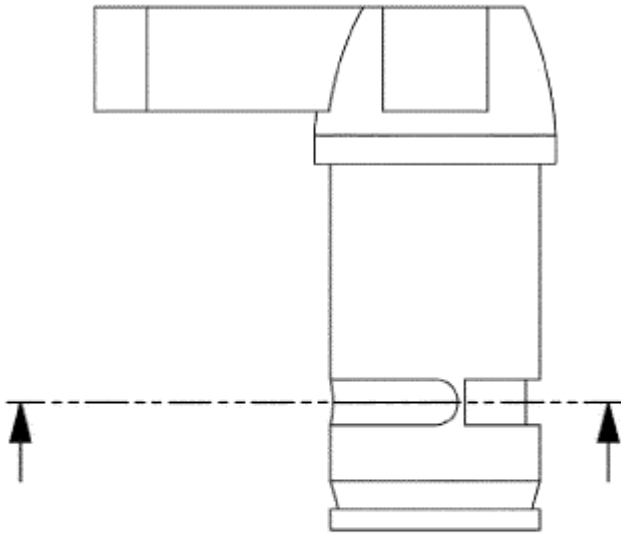


Fig 12e

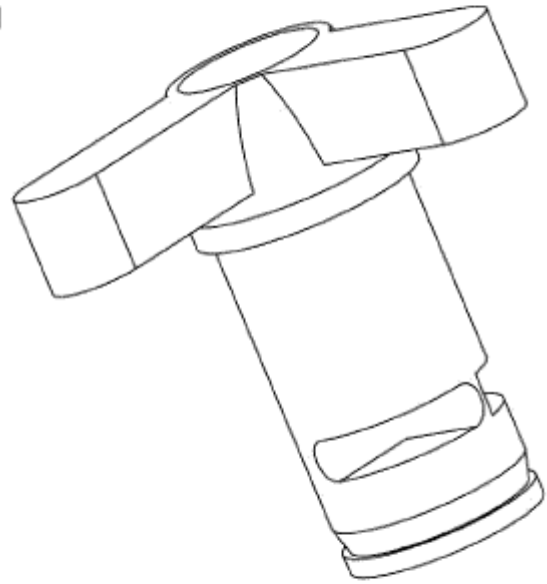


Fig 12d

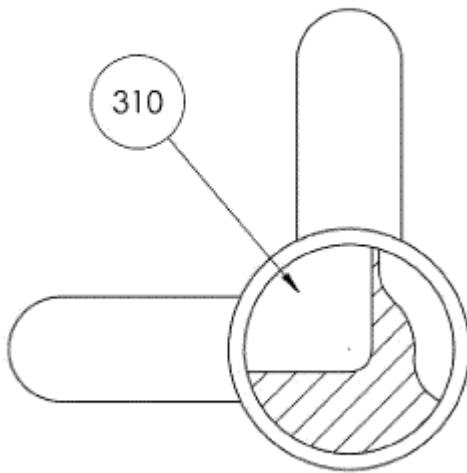


Fig 12f

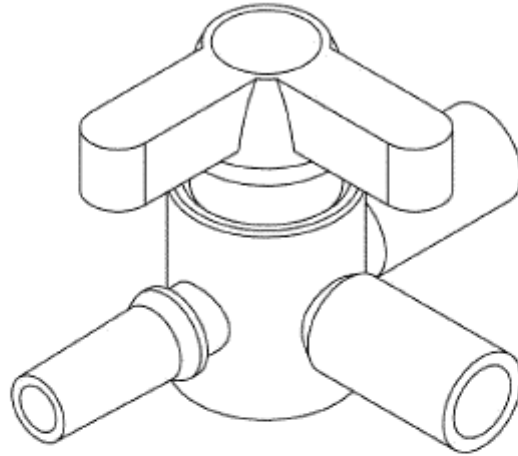


Fig 12g

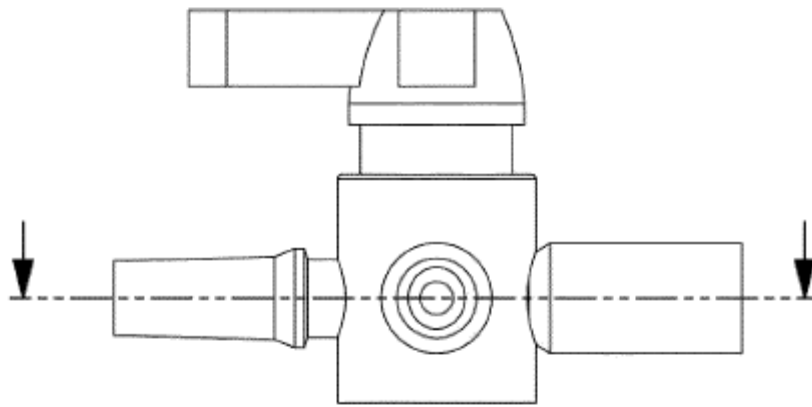


Fig 12h

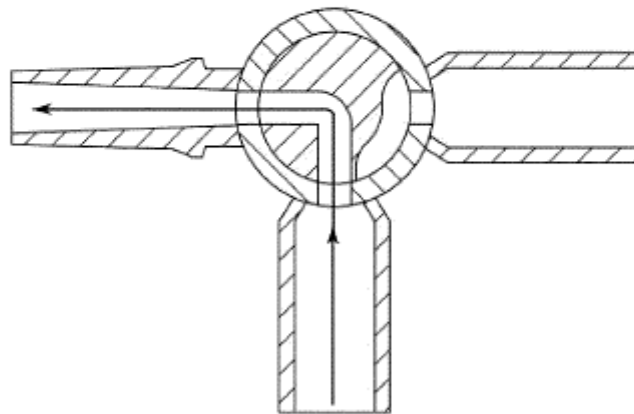


Fig 12i

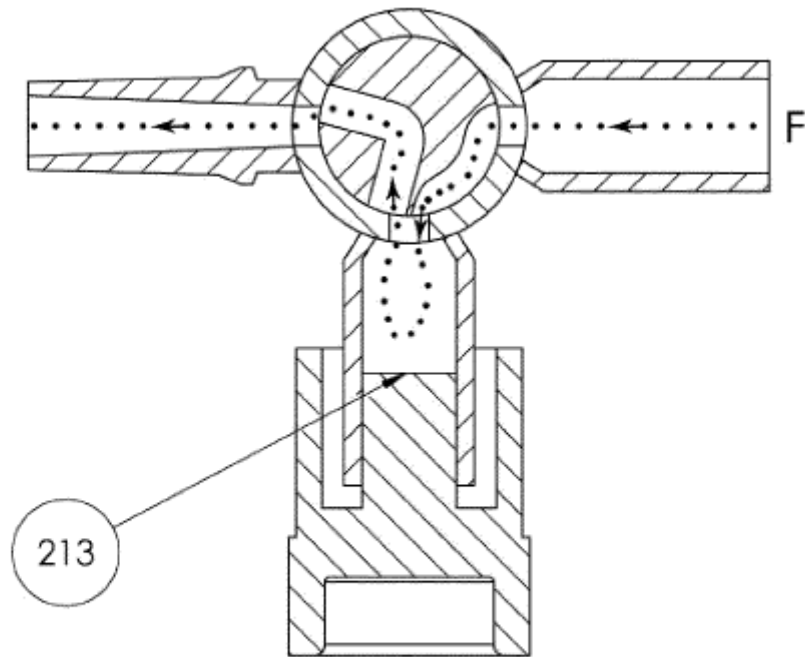
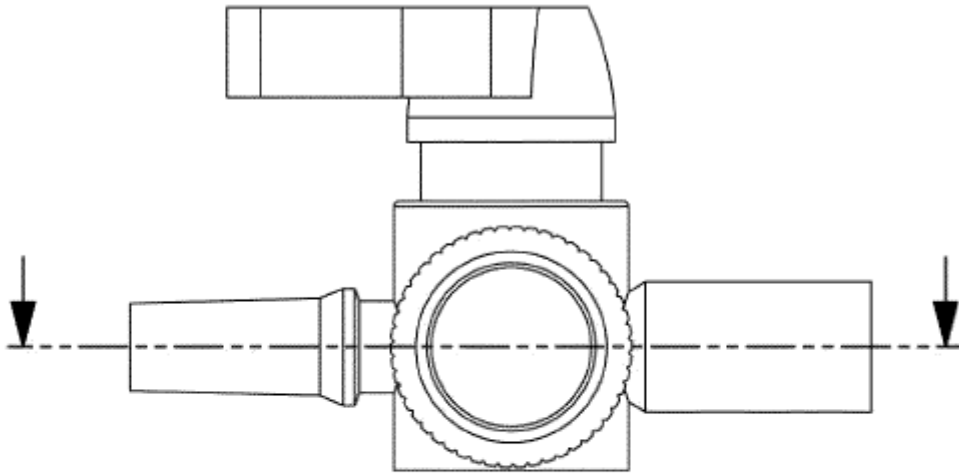


Fig 12j