

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 773 349**

51 Int. Cl.:

**A61M 5/142** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2015** **E 15163622 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2019** **EP 2992916**

54 Título: **Bomba de medición de pistón dividido**

30 Prioridad:

**18.04.2014 US 201414256365**

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

**10.07.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FOCHT, KENNETH;**  
**GORDON, JOSEPH;**  
**PERRY, MATTHEW J. y**  
**FISK, JUSTIN**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 773 349 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**

Bomba de medición de pistón dividido

**Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

- 5 La invención presente está dirigida a una microbomba adaptada para el suministro continuo de un medicamento líquido por infusión, como el que puede ser usado en el suministro de insulina para el tratamiento de la diabetes.

**Descripción de la técnica relacionada**

- 10 Se conocen microbombas para administración subcutánea de fármacos, por ejemplo, por la patente de los EE.UU. Nº. 7,726,955 y 8,282,366. Esta técnica anterior describe, con diversas realizaciones, una bomba que tiene un rotor montado en un estator o alojamiento. Los anillos de sellado situados en ángulo en las extensiones axiales del rotor cooperan con los canales formados entre el rotor y el estator para mover el líquido en cantidades precisas a través de un alojamiento del rotor. Sin embargo, estas realizaciones son relativamente complejas y no son rentables. El usuario mantiene la bomba cuando se cambia el parche de infusión para varias semanas. Conforme la técnica continúa evolucionando hacia bombas totalmente desechables, la necesidad de diseños de microbombas compactos y económicos sigue siendo grande.

- 15 Otra bomba de infusión conocida en la técnica anterior comprende un depósito rígido con un tornillo de avance o regulador acoplado al depósito para dispensar medicación a través de una cánula a medida que avanza el tornillo de avance. En esta disposición, el actuador para la administración del medicamento está directamente conectado al tornillo de avance y la precisión de la dosificación depende de variables que son difíciles de controlar, como la precisión del motor. Además, el dispositivo requiere que el depósito rígido proporcione dosificaciones calibradas. Por tanto, es imposible usar un depósito flexible y, en consecuencia, el número de diseños posibles para la bomba es limitado.

**Compendio de la invención**

- 25 Se proporciona una microbomba según la invención para la administración de medicamentos por infusión. Aunque se describe en relación con la administración de insulina, la microbomba puede ser usada para la infusión de otros medicamentos. La microbomba comprende: un depósito, una cánula, un motor, un engranaje, una cremallera de accionamiento y un alojamiento de bomba tubular que tiene una primera abertura en comunicación fluida con el depósito y una segunda abertura en comunicación fluida con la cánula. Un pistón de accionamiento y un pistón flotante están orientados axialmente dentro del alojamiento de la bomba y están situados para cerrar la primera y segunda abertura en las posiciones axiales primera y segunda dentro del alojamiento de la bomba. El motor está acoplado al engranaje y el engranaje está acoplado a la cremallera de accionamiento para trasladar el pistón de accionamiento axialmente respecto al pistón flotante, para que la traslación del pistón de accionamiento respecto al pistón flotante defina un espacio de volumen de bomba dentro del alojamiento de la bomba .

- 35 En una primera realización, el pistón de accionamiento está acoplado al pistón flotante, y la cremallera de accionamiento está orientada axialmente respecto al alojamiento de la bomba y está acoplada al pistón de accionamiento para trasladar el pistón de accionamiento por el alojamiento de la bomba.

En una segunda realización, el pistón de accionamiento está en una posición fija, el pistón flotante no está acoplado al pistón de accionamiento, la cremallera de accionamiento está en el alojamiento de la bomba, y el alojamiento de la bomba es trasladado por el motor y el engranaje para alcanzar dichas primera y segunda posiciones axiales del pistón de accionamiento y del pistón flotante.

- 40 En una tercera realización, el pistón flotante (que también es denominado "manguito" en esta realización) tiene dispuesto un orificio axial que recibe una porción del pistón de accionamiento para definir un espacio de volumen de bomba en el orificio. Un orificio pasante dispuesto en el pistón flotante está abierto al orificio y a una superficie exterior del pistón flotante, y está situado para proporcionar acceso al depósito a través de la primera abertura en la primera posición y acceso a la cánula por medio de la segunda abertura en la segunda posición.

- 45 En una cuarta realización, que es una variante de la tercera realización, el engranaje está acoplado a la cremallera de accionamiento a través de una abertura en el alojamiento de la bomba, lo que permite una longitud axial más corta de la disposición del pistón y una huella global más pequeña.

- 50 En una quinta realización, que es otra variación de la tercera realización, el pistón de accionamiento tiene dispuesta una extensión axial más estrecha que una porción del cuerpo principal del pistón de accionamiento que es recibida en un rebajo en un extremo del orificio del pistón flotante. El espacio de volumen de la bomba está definido entre la extensión axial en el pistón de accionamiento y el final del rebajo en el orificio del pistón flotante.

Otras variaciones se describen en la descripción detallada que sigue a continuación. En cada una de estas realizaciones y variaciones, el espacio de volumen de la bomba está definido por la posición relativa de los pistones dispuestos axialmente en un alojamiento de la bomba tubular. En cada una de las realizaciones y variantes, el

acoplamiento por fricción de los sellos radiales sobre el pistón de accionamiento y/o el pistón flotante con la superficie interior del alojamiento de la bomba tubular determina la apertura y el cierre de las aberturas en el alojamiento de la bomba para proporcionar acceso al depósito y a la cánula en diferentes momentos durante el ciclo de la bomba. La invención está definida en las reivindicaciones.

**5 Descripción breve de los dibujos**

La Figura 1 es una descripción esquemática de la bomba de infusión según la invención, que incluye los subsistemas de fluidos y medición de fluidos.

La Figura 2 es una vista en despiece ordenado del subsistema de medición del fluido.

La Figura 3 es una vista de una bomba de infusión ensamblada según un primer ejemplo de realización de la invención.

10 La Figura 4 es una vista en perspectiva del sistema de medición del fluido ensamblado.

La Figura 5 es una vista lateral en sección transversal del sistema de medición del fluido ensamblado de la Figura 4.

La Figura 6A es una vista por arriba del sistema de medición del fluido ensamblado de la Figura 4 en un estado inicial antes del comienzo del ciclo de la bomba.

15 La Figura 6B es una vista en sección transversal lateral del sistema de medición del fluido ensamblado en el estado inicial de la Figura 6A.

La Figura 7A es una vista por arriba del sistema de medición del fluido ensamblado de la Figura 4 durante la carrera de admisión del ciclo de la bomba.

La Figura 7B es una vista en sección transversal lateral del sistema de medición del fluido ensamblado en el estado de la Figura 7A.

20 La Figura 8A es una vista por arriba del sistema de medición del fluido ensamblado de la Figura 4 durante un cambio de estado de la válvula del ciclo de la bomba.

La Figura 8B es una vista lateral en sección transversal del sistema de medición del fluido ensamblado en el estado de la Figura 8A.

25 La Figura 9A es una vista por arriba del sistema de medición del fluido ensamblado de la Figura 4 con el volumen de la bomba en un estado completamente expandido.

La Figura 9B es una vista lateral en sección transversal del sistema de medición del fluido ensamblado en el estado de la Figura 9A.

La Figura 10A es una vista por arriba del sistema de medición del fluido ensamblado de la Figura 4 durante la carrera de descarga del ciclo de la bomba.

30 La Figura 10B es una vista lateral en sección transversal del sistema de medición del fluido ensamblado en el estado de la Figura 10A.

La Figura 11A es una vista por arriba del sistema de medición del fluido ensamblado de la Figura 4 después de la carrera de descarga del ciclo de la bomba con el volumen de la bomba completamente colapsado y el estado de cambio de la válvula.

35 La Figura 11B es una vista en sección transversal lateral del sistema de medición del fluido ensamblado en el estado de la Figura 11A.

La Figura 12A y la sección transversal correspondiente de la Figura 12B muestran el mecanismo que ha retornado al punto inicial del ciclo.

40 La Figura 13 es una vista en despiece ordenado de un subsistema de medición del fluido según un segundo ejemplo de realización de la invención.

La Figura 13A es una vista ensamblada del subsistema de medición del fluido según la realización de la Figura 13.

La Figura 14 es una vista lateral en sección transversal del sistema de medición del fluido de la Figura 13 antes del inicio del ciclo de la bomba.

45 La Figura 15, la Figura 16, la Figura 17, la Figura 18, la Figura 19, y la Figura 20 representan etapas del ciclo de la bomba del sistema de medición del fluido según la realización de la Figura 13.

La Figura 21 es una vista en despiece ordenado de un subsistema de medición del fluido según un tercer ejemplo de realización de la invención.

La Figura 22 es una vista ensamblada de la realización de la Figura 21.

La Figura 23 es una vista lateral en sección transversal de la realización de la Figura 21.

5 La Figura 24A y la sección transversal correspondiente de la Figura 24B representan la posición inicial del ciclo de la bomba según una realización de la invención.

La Figura 25A, la Figura 25B, la Figura 26A, la Figura 26B, la Figura 27A, la Figura 27B, la Figura 28A, la Figura 28B, la Figura 29A y la Figura 29B representan etapas del ciclo de la bomba del sistema de medición del fluido según la realización de la Figura 21.

10 La Figura 30 es una vista en despiece ordenado de un subsistema de medición del fluido según un cuarto ejemplo de realización de la invención.

La Figura 31 representa la realización ensamblada de la Figura 30.

La Figura 32 es una vista lateral en sección transversal de la realización de la Figura 30.

15 La Figura 33A, la Figura 33B, la Figura 34A, la Figura 34B, la Figura 35A, la Figura 35B, la Figura 36A, la Figura 36B, la Figura 37A, la Figura 37B, la Figura 38A, la Figura 38B, la Figura 39A y la Figura 39B representan etapas del ciclo de la bomba del sistema de medición del fluido según la realización de la Figura 3.

La Figura 40 es una vista en despiece ordenado de un subsistema de medición del fluido según un quinto ejemplo de realización de la invención.

20 La Figura 41 es una vista en sección transversal del sistema de medición del fluido ensamblado según la realización de la Figura 40.

La Figura 42A, la Figura 42B, la Figura 43A, la Figura 43B, la Figura 44A, la Figura 44B, la Figura 45A, la Figura 45B, la Figura 46A, la Figura 46B, la Figura 47A y la Figura 47B representan etapas del ciclo de la bomba del sistema de medición del fluido según la realización de la Figura 40.

Los dibujos no están a escala y algunas características han sido omitidas en las diferentes vistas para mayor claridad.

25 **Descripción detallada de la invención**

En cada una de las realizaciones de la invención descritas a continuación, un pistón de accionamiento y un pistón flotante están orientados axialmente en un alojamiento de bomba y la posición relativa de los pistones define un volumen de bomba V. La "dirección axial" significa a lo largo del eje longitudinal del alojamiento de la bomba y/o uno de los pistones. El volumen de la bomba es alternativamente expandido, lo que crea una presión negativa para extraer fluido de un depósito a través de una primera abertura hacia el volumen de la bomba, y es comprimido para suministrar el fluido a través de una segunda abertura a una línea de cánula. El volumen de la bomba puede ser dimensionado según la dosificación que debe suministrar la bomba, en un intervalo de 0,1 µl a 50 µl, por ejemplo. En las realizaciones ejemplares, el volumen de la bomba es de aproximadamente 5,0 µl, diseñado de manera que dos ciclos completos de la bomba suministran una unidad de insulina a la concentración U.S. habitual. En muchas realizaciones, la carrera de descarga vacía todo el contenido del volumen de la bomba. Es posible además aumentar la carrera de descarga para proporcionar incrementos de dosis más pequeños.

30 La Figura 1 proporciona una visión general esquemática de un sistema de suministro de fluido 100, que comprende un depósito 120 en comunicación de fluido con el subsistema de medición 200 para extraer una cantidad precisa de fluido del depósito, y un mecanismo de cánula 122 para administrar una medicación al usuario 101. El subsistema de medición (la bomba) es de preferencia ligero y portátil. El mecanismo de cánula 122 puede estar conectado al sitio de infusión mediante un conjunto de infusión que comprende un tubo y un parche, o alternativamente, un mecanismo de inserción de cánula puede estar incorporado a un alojamiento dentro del subsistema de medición 200. Aunque la invención no está limitada a ninguna realización con un depósito específico, el depósito 120 es de preferencia flexible y no está acoplado a un émbolo y un tornillo de avance, como es el caso de muchas bombas de insulina de la técnica anterior. El depósito flexible no tiene un mecanismo de actuación interior para suministrar fluido, lo que permite que la bomba tenga en general una huella más pequeña y un diseño más compacto. El depósito puede ser llenado por medio de un puerto de llenado 123 con la jeringa 121, por ejemplo, o se puede usar un depósito o cartucho previamente llenado.

45 El microcontrolador 10 se proporciona en forma de una placa de circuito impreso (PCB) que interactúa con sensores y circuitos 11, 12, 13, 14, 15, 17 y con actuadores 16 y 18, para controlar la bomba y la cánula. La energía es suministrada por una o más baterías 19 situadas en el alojamiento. La realimentación audible y la pantalla visual y los controles operables por el usuario (no mostrados) pueden estar dispuestos en la unidad, conectada operativamente a la PCB, o estar en una unidad de programación remota, para establecer la dosificación, desplegar la cánula, iniciar la infusión y administrar las dosis del bolo, tal como es conocida en la técnica anterior.

Los componentes del subsistema de medición 200 según una realización de la invención están representados en una vista en despiece ordenado en la Figura 2 y ensamblados en la Figura 3. El subsistema de medición 200 incluye el motor 224 y el engranaje 226 para accionar una bomba de desplazamiento positivo. La bomba incluye un alojamiento de bomba tubular 228, y un pistón multisegmento alineado axialmente dentro del alojamiento de la bomba. En la realización de la Figura 2 y de la Figura 3, un pistón de accionamiento 232 y un pistón flotante 234 están orientados axialmente dentro del alojamiento de la bomba y acoplados uno a otro. El pistón de accionamiento 232 y el pistón flotante 234 tienen cada uno un par de sellos 231, 233 y 235, 237 dispuestos radialmente y acoplados por fricción a una superficie interior del alojamiento de la bomba tubular 228.

La carrera de la bomba crea gradientes de presión positiva y negativa dentro de la ruta del fluido para inducir el flujo. Por tanto, los sellos deben estar acoplados por fricción a la superficie interior del alojamiento de la bomba tubular 228 y dimensionados para mantener una presión positiva y negativa en el volumen de la bomba y también para asegurar que la presión positiva y negativa no mueve los pistones hasta que estén acoplados en la carrera de la bomba. En la realización mostrada, los sellos 231, 233, 235 y 237 son anillos tóricos de elastómero situados radialmente. Sin embargo, los sellos pueden ser moldeados directamente sobre los pistones o pueden ser adaptados sistemas de sellado alternativos para realizar la misma función, tales como anillos cuádruples o sellos de labio de politetrafluoroetileno (TEFLON®) o de polietileno. En general, los componentes del subsistema de medición están hechos de un plástico rígido de grado médico, tal como el acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), mientras que el caucho de silicona líquida (LSR) con dureza Shore A entre 20 y 50 es usado para los sellos. Si así se desea, los sellos LSR pueden ser moldeados directamente sobre los sustratos de plástico duro, en cuyo caso las partes del sustrato deben estar hechas de un material plástico con una temperatura de reblandecimiento más alta, tales como polieterimida (PEI) o polisulfona (PS).

La descripción hace referencia a un "pistón flotante" en las diversas realizaciones. Esta expresión se usa solo por conveniencia. "Flotante" en este contexto significa simplemente que el elemento no está directamente acoplado al motor, sino que más bien tiene un movimiento independiente como consecuencia del acoplamiento por fricción de los sellos radiales con la superficie interior del alojamiento de la bomba tubular. La expresión "pistón" simplemente se refiere a la disposición similar a un pistón en el alojamiento de la bomba tubular, y no pretende transmitir cómo se comprime el líquido en el espacio de volumen de la bomba. De la misma manera, un pistón no necesita ser movido para ser trasladado respecto a otro pistón o elemento.

En la realización mostrada, los pares de sellos 231, 233 y 235, 237 crean válvulas de control de fluido que se conectan activamente entre el puerto del depósito 241 y el puerto de la cánula 242 en cada extremo de la carrera de la bomba para bloquear y abrir alternativamente los puertos para asegurar que el flujo de fluido es unidireccional (desde el depósito 120 al paciente 101) y que no hay posibilidad que exista flujo desde el paciente al depósito.

Según se ve en la vista en sección transversal de la Figura 5, el conjunto de pistón comprende una cremallera de accionamiento 238, un pistón de accionamiento, 232 y un pistón flotante 234 que están acoplados entre sí. Aunque se pueden practicar variaciones para acoplar los segmentos del pistón, en la realización mostrada, los segmentos del pistón están fijados mediante una serie de ganchos, que incluyen un primer gancho 205 en un primer extremo del pistón flotante acoplado a un segundo gancho 204 en el extremo del pistón de accionamiento axialmente en oposición al primer extremo del pistón flotante 234. Un espacio entre el primer gancho 205 y el segundo gancho 204 permite un movimiento axial definido del pistón flotante 234 respecto al pistón de accionamiento 232. Un tercer gancho 203 en el extremo en oposición del pistón de accionamiento 232 está acoplado a un cuarto gancho 201 en la cremallera de accionamiento. Un espacio entre el tercer gancho 203 y el cuarto gancho 201 permite un movimiento axial definido entre la cremallera de accionamiento 238 y el pistón de accionamiento 232 que puede ser usado para proporcionar un aumento gradual de la carga sobre el motor durante el ciclo de la bomba, según se describe a continuación.

En la realización mostrada, el volumen de bombeo está situado en la interfaz entre el pistón de accionamiento 232 y el pistón flotante 234 entre los sellos 233 y 235, y el espacio de volumen de la bomba está definido por las posiciones relativas del pistón de accionamiento 232 y el pistón flotante 234. Antes del inicio de la carrera de admisión, el puerto del depósito 241 está situado entre los sellos radiales 233 y 235 en los respectivos extremos acoplados del pistón de accionamiento y del pistón flotante, y la zona de separación entre los ganchos 205 y 204 está abierta al puerto del depósito 241. El puerto de la cánula 242, por otro lado, está cerrado por el pistón de accionamiento 232 en el estado inicial.

El estado inicial de la bomba antes del inicio del ciclo de la bomba está representado en la Figura 6A. El motor 224 está acoplado al engranaje 226 y el engranaje está acoplado a una cremallera de accionamiento 238 para trasladar el pistón flotante 234 axialmente respecto al pistón de accionamiento 232. El acoplamiento del gancho con forma de L 201 a la cremallera de accionamiento 238 con el gancho con forma de L 203 en el pistón de accionamiento deja un espacio de acoplamiento 243 que permite que el motor arranque con una carga ligera, cerrando el espacio antes de acoplar el pistón de accionamiento 232. El espacio entre los ganchos 204 y 205 en el pistón de accionamiento 232 y el pistón flotante 234 permite que el volumen de la bomba se expanda y permite que el puerto de la cánula 242 y el puerto del depósito 241 tengan acceso al volumen de la bomba en diferentes etapas del ciclo de la bomba.

La bomba de desplazamiento positivo tubular según la invención proporciona un bucle de tolerancia corto para la precisión de la dosis, que depende de las dimensiones fácilmente medibles del diámetro interior del alojamiento de la

bomba tubular 228 y de las características del gancho de los pistones 232 y 234. La dosificación no está directamente calibrada al giro del motor 224, para que los pistones puedan desplazarse en exceso dentro del alojamiento de la bomba sin afectar la precisión de la dosis. Aunque un motor de engranajes de CC 224 alimentado por una batería 19 está representado en la Figura 3, se pueden adaptar otros sistemas de motor para su uso en la invención, tales como un solenoide, un motor de alambre de nitinol (aleación de níquel-titanio), un motor actuador de bobina móvil, un motor piezoeléctrico y un motor de cera.

En el estado inicial representado en la Figura 6A y 6B, la cremallera de accionamiento 238 está completamente extendida dentro del alojamiento de la bomba 228 de manera que el pistón 232 bloquea el puerto de la cánula 242. Según se ve en la vista en sección transversal de la Figura 6B, el espacio de volumen de la bomba entre el sello 233 del pistón de accionamiento 232 y el sello 235 del pistón flotante está completamente colapsado y abierto al puerto del depósito 241.

La Figura 7A y la correspondiente vista en sección transversal de la Figura 7B muestra el sistema de medición 200 durante una carrera de admisión. La carrera de admisión está diseñada de manera que se aplica una carga creciente escalonada al motor, lo que es ventajoso para la eficiencia del motor y para la vida útil de la batería. El espacio de acoplamiento 243 (mostrado en la figura 6B) permite que el motor arranque bajo una carga ligera, minimizando las corrientes de arranque que afectan negativamente la vida útil de la batería. En la etapa inicial de la carrera de admisión, la cremallera de accionamiento 238 es trasladada axialmente para cerrar el espacio entre la cremallera de accionamiento 238 y el pistón de accionamiento 232 como consecuencia del giro en sentido horario del engranaje 226. Cuando el espacio entre la cremallera de accionamiento y el pistón está cerrado, la cremallera de accionamiento 238 acopla directamente al pistón de accionamiento 232. En esta etapa de la carrera de admisión, el pistón flotante 234 está estacionario mientras el volumen de la bomba se expande, arrastrando fluido a través del puerto del depósito 241 hacia el volumen de la bomba. Durante la carrera de admisión, la fricción entre los sellos 235, 237 sobre el pistón flotante 234 y el diámetro interior del alojamiento de la bomba 228 deben ser lo suficientemente grandes para asegurar que la presión de admisión negativa que actúa sobre la cara del pistón flotante 234 no mueva este pistón antes de que la carrera de admisión esté completa.

La Figura 8A y la Figura 8B representan el sistema de medición 200 después de la carrera de admisión, cuando el volumen de la bomba está completamente expandido. El movimiento de la cremallera de accionamiento 238, el pistón de accionamiento 232 y el pistón flotante 234 está representado con flechas. Durante esta etapa del ciclo de la bomba, el pistón flotante 234 comienza a moverse bajo el impulso del motor 224 y el giro continuo en sentido horario del engranaje 226. La entrada del depósito 241 es bloqueada cuando el sello 235 en el pistón flotante 234 pasa sobre el orificio de entrada para el puerto del depósito para cambiar el estado de la válvula. El bloqueo y la apertura del puerto del depósito y el puerto de la cánula siguen una secuencia específica. Durante el estado de cambio de la válvula después de la carrera de admisión, el puerto del depósito es bloqueado en primer lugar. Esto es seguido por un estado intermedio en el que ambos puertos están bloqueados. A continuación, el movimiento axial de los dos pistones abre el puerto de la cánula. El sistema está diseñado para tener un estado intermedio para asegurar que los dos sellos no pasen sobre los agujeros laterales al mismo tiempo. La transición secuencial de la válvula minimiza la probabilidad de reflujo a medida que el sello se mueve sobre el puerto cuando se está infundiendo a una alta presión de retroceso.

La Figura 9A y la Figura 9B muestran el sistema de medición 200 en su estado totalmente retraído, con la cremallera de accionamiento 238 totalmente retraída del alojamiento de la bomba tubular 228 y el puerto de la cánula 242 abierto al volumen expandido de la bomba entre los sellos 233 y 235. En esta posición, el puerto del depósito 241 está bloqueado por un pistón flotante 234.

Durante la fase inicial de la carrera de descarga, representada en la Figura 10A y la Figura 10B, el motor 224 y el engranaje 226 giran en sentido opuesto (en sentido antihorario), señalado por flechas, de manera que la cremallera de accionamiento 238 impulsa el pistón de accionamiento 232 hacia el pistón flotante 234, que inicialmente permanece estacionario mientras el volumen V de la bomba colapsa y empuja el fluido desde la bomba de volumen a través del puerto de la cánula 242. Durante la carrera de descarga, la fricción entre los sellos del pistón flotante 234 y la superficie interior del alojamiento de la bomba 228 deben ser lo suficientemente grandes para asegurar que la presión positiva que actúa sobre la cara del pistón flotante 234 no mueva este pistón antes de que la carrera de descarga esté completada. Al igual que con la carrera de admisión, la carrera de descarga está diseñada para que sea aplicada una carga progresiva escalonada al motor.

La Figura 11A y la Figura 11B representan el sistema de medición 200 después de la carrera de descarga y durante el cambio de estado de la válvula. El volumen de la bomba está completamente colapsado, y la fuerza del motor 224 actúa para mover el pistón flotante 234 en la dirección indicada por las flechas en la Figura 11B. El puerto de la cánula 242 es bloqueado en primer lugar, ya que el sello del pistón de accionamiento 233 pasa sobre la abertura de entrada del puerto de la cánula 242. El puerto del depósito 241 es alineado con el volumen de la bomba colapsada, devolviendo los segmentos del pistón a la posición inicial según se muestra en la Figura 12A y la Figura 12B.

En una segunda realización alternativa de la invención, los segmentos del pistón son independientes y no están acoplados uno a otro. La posición del pistón de accionamiento es fija (denominado "pistón fijo" en esta realización), y la posición axial relativa de los segmentos del pistón se consigue trasladando el alojamiento de la bomba. En esta realización, mostrada en una vista en despiece ordenado en la Figura 13, y ensamblado en la Figura 13A, el motor de

CC 324 y el engranaje de piñón 326 accionan un alojamiento de bomba 314 hacia adelante y hacia atrás en una cuna 316. Con este propósito, la cremallera de accionamiento 328 está incorporada en la parte superior del alojamiento de la bomba 314. El pistón fijo 332 está rígidamente fijado a la cuna 316 por medio de una primera nervadura de enclavamiento 320 y no se mueve durante el ciclo de la bomba. El pistón flotante 334 es trasladado hacia delante y hacia atrás respecto al pistón fijo debido al espacio libre axial entre la ranura 330 del pistón flotante y una segunda nervadura de enclavamiento 322 en la cuna 316. El volumen de la bomba está formado entre las superficies encaradas del pistón fijo 332 y el pistón flotante 334.

En la posición mostrada en la Figura 13A, el primer extremo axial del pistón flotante 334 se acerca a la cara extrema del pistón fijo 332. En el extremo del pistón flotante en oposición al primer extremo axial, la ranura 330 del pistón flotante 334 es recibida en la segunda nervadura de enclavamiento 322 de la cuna 316, de manera que el extremo de la ranura 330 está a tope con la cara exterior de la nervadura de enclavamiento 322. La Figura 13A muestra el conjunto con el motor 324 recibido en un alojamiento 325 que, en la realización mostrada, es enterizo con la cuna 316 y está dispuesto de manera que el engranaje 326 está situado aproximadamente en el centro del alojamiento. El desplazamiento relativo de los pistones flotantes y fijos 332, 334 determina la carrera de la bomba. La fricción entre la superficie interior del alojamiento de la bomba 314 y los sellos 335, 337 del pistón flotante 334 causan que el pistón flotante se traslade con el alojamiento de la bomba 314 durante la etapa inicial del ciclo de la bomba cuando el motor 324 conduce el alojamiento de la bomba 314 por medio del engranaje 326 y la cremallera de accionamiento 328. En la posición mostrada en la Figura 13, la abertura del puerto del depósito 352 está alineada entre el pistón flotante 334 y el pistón de accionamiento estacionario 332.

La Figura 14 muestra la posición inicial para el ciclo de la bomba según la segunda realización alternativa en sección transversal. El sensor de límite de recorrido 347 está acoplado y los pistones se acercan uno a otro. Según está indicado por las flechas en la Figura 15, el giro en sentido antihorario del engranaje 326 (visto desde el eje hacia el motor) se acopla a la cremallera de accionamiento 328 y traslada el alojamiento de la bomba 314 en la dirección del pistón flotante 334. En la etapa inicial de la carrera de admisión, el pistón flotante 334 se mueve con el alojamiento de la bomba 314 debido a la fricción entre los sellos y la superficie interior del alojamiento de la bomba y se forma un volumen de bomba V entre los extremos encarados del pistón flotante y el pistón fijo 332, 334. El fluido es extraído del depósito a través del puerto del depósito 352 debido a la presión negativa creada en el volumen de la bomba V.

En la posición mostrada en la Figura 16, después de la carrera de admisión, el lado en oposición de la ranura 330 del pistón flotante 334 se detiene contra la nervadura de enclavamiento 322 de la cuna 316. En este estado, el volumen de la bomba V se expande totalmente, y el alojamiento de la bomba 314 continúa moviéndose de manera que el sello 335 del pistón flotante 334 pasa sobre el puerto del depósito 352. Según se muestra en la Figura 17, el puerto de la cánula 351 pasa a continuación sobre el sello 333 del pistón fijo 332, permitiendo el acceso por el puerto de la cánula 351 al volumen expandido de la bomba V entre los dos pistones 332, 334. El sensor de límite de recorrido 347 se activa para invertir la dirección del motor para la carrera de descarga.

La Figura 18 muestra la bomba durante la carrera de descarga según esta realización de la invención. El eje del motor gira en el sentido opuesto (en el sentido horario) en la realización mostrada trasladando el alojamiento de la bomba 314 y el pistón flotante 334 en la dirección del pistón fijo 332, según se muestra por las flechas en la Figura 18. El volumen V de la bomba colapsa, impulsando el fluido por la línea de la cánula a través del puerto de la cánula 351. Durante la carrera de descarga, la fricción entre los sellos del pistón flotante 334 y el diámetro interior del alojamiento de la bomba 314 deben ser lo suficientemente grandes para asegurar que no haya movimiento relativo entre el pistón flotante 334 y el alojamiento de la bomba durante esta porción del ciclo de la bomba. En la Figura 19 cuando se completa el ciclo de la bomba, el extremo de la ranura 330 del pistón flotante alcanza el tope de enclavamiento 322 para evitar un movimiento adicional. En la posición de la Figura 20, el sensor de desplazamiento 347 está activado y el dispositivo está en la posición inicial preparado para otro ciclo de la bomba.

En las realizaciones tercera y cuarta de la invención, representadas desde la Figura 21 hasta la Figura 39B, el volumen de la bomba está formado entre un pistón de accionamiento recibido dentro del orificio del pistón flotante (el pistón flotante en estas realizaciones es denominado "manguito" también). Como en las realizaciones anteriores, el pistón de accionamiento es accionado por un motor, por medio de un engranaje y de una cremallera de accionamiento para expandir y comprimir el volumen de una bomba, que en este caso está formada dentro del orificio del manguito. A diferencia de las realizaciones anteriores, solo los sellos del manguito están acoplados por fricción al interior del alojamiento de la bomba. Las presiones positivas y negativas en el espacio de volumen de la bomba son mantenidas mediante un sello del pistón de accionamiento acoplado por fricción a una superficie interior del orificio.

En la tercera realización, según se ve en la vista en despiece ordenado de la Figura 21, el motor 424 es recibido en un alojamiento 425, que puede ser enterizo con un alojamiento de bomba tubular 438. Como en las realizaciones anteriores, el engranaje de piñón 426 está acoplado a una cremallera de accionamiento 428 que está acoplada a un pistón de accionamiento 432. El acoplamiento de la cremallera de accionamiento 428 para conducir el pistón 432, así

como el acoplamiento del pistón de accionamiento 432 al manguito 434 pueden tener varias formas. En la realización específica de la Figura 21, el pistón de accionamiento 432 permanece dentro del orificio del manguito 434 durante el ciclo de la bomba, y la cremallera de accionamiento 428 incluye una extensión axial 408 que se acopla para impulsar el pistón 432 usando los ganchos cooperantes 401, 402, que son recibidos también en el alojamiento de la bomba

438. El pistón de accionamiento 432 está acoplado al manguito 434 por medio de un pasador de acoplamiento 403 recibido en la ranura 405 del manguito 434 y a través de un orificio 404 del pistón de accionamiento. La longitud axial de la ranura 405 y el diámetro del pasador de acoplamiento 403 determinan la libertad de movimiento del pistón de accionamiento 432 dentro del orificio del manguito 434 durante el ciclo de la bomba.

5 La Figura 24A y la sección transversal correspondiente de la Figura 24B representan la posición inicial del ciclo de la bomba. La extensión axial 408 de la cremallera de accionamiento 428 se extiende completamente en el manguito 434 y el pasador de acoplamiento 403 está a tope en el extremo axial de la ranura alargada 405, definiendo la extensión más lejana del pistón de accionamiento 432 en el manguito 434. Los sellos 433 y 431 del puerto de la cánula del bloque de manguito 452, dejan el puerto del depósito 451 abierto al segmento medio del manguito.

10 La Figura 25A y la sección transversal correspondiente de la Figura 25B representan la carrera de admisión según esta realización de la invención. Durante la carrera de admisión, el pistón de accionamiento 432 es desplazado axialmente dentro del orificio del pistón flotante 409 en el sentido indicado por la flecha permaneciendo completamente dentro del orificio 409 durante todo el ciclo de la bomba, mientras que el pistón flotante 434 permanece inicialmente estacionario debido al acoplamiento por fricción de los sellos 431, 433, 435 y 437 en el pistón flotante 434 con la superficie interior del alojamiento de la bomba 438. El fluido es introducido en el espacio de volumen de la bomba V en el orificio 409 desde el depósito a través del puerto del depósito 451 y la abertura 407 del pistón flotante 434. Durante la carrera de admisión, la fricción entre los sellos del manguito y el diámetro interior del alojamiento de la bomba debe ser lo suficientemente grande para asegurar que la presión de admisión negativa que actúa sobre la cara del pistón flotante no mueva el manguito antes de que se complete la carrera de admisión. La carrera de admisión está diseñada para aplicar una carga creciente escalonada gradualmente al motor, lo que es ventajoso para la eficiencia del motor y la vida útil de la batería. El acoplamiento entre los ganchos 401 y 402 de la cremallera de accionamiento y el pistón de accionamiento, respectivamente, permite que el motor arranque bajo una carga ligera, minimizando las corrientes de arranque que afectan negativamente la vida útil de la batería. La cremallera de accionamiento 428 no se acopla y comienza a mover el pistón de accionamiento 432 hasta que el espacio está cerrado. El pistón de accionamiento 432 tiene un sello deslizante 406 en acoplamiento friccional con la superficie interior del orificio 409 del pistón flotante 434. Inicialmente, a medida que el volumen de la bomba V comienza a expandirse, una carga de presión adicional es emplazada en el extremo del pistón de accionamiento como consecuencia de la presión negativa en el orificio, lo que aumenta aún más la carga sobre el motor.

30 Según se muestra en la Figura 26A y en la sección transversal correspondiente de la Figura 26B, una vez que el volumen de la bomba V está totalmente expandido y se llena de fluido, la presión y las cargas de fricción del pistón disminuyen y el pistón de accionamiento 432 comienza a tirar del pistón flotante 434 por medio del pasador de acoplamiento 403, según se muestra por las flechas, aumentando aún más la carga sobre el motor debido al acoplamiento por fricción de los cuatro sellos deslizantes 431, 433, 435 y 437 con la superficie interior del alojamiento de la bomba 438.

35 Durante el cambio de estado de la válvula, la entrada del depósito es bloqueada en primer lugar cuando el sello 435 del pistón flotante 434 pasa sobre el puerto del depósito 451. El puerto de la cánula 452 se abre entonces al espacio de volumen de la bomba expandida V en el orificio 409 del pistón flotante 434. Cuando se completa la carrera de admisión, un sensor de límite de desplazamiento 441 activa el motor para cambiar de sentido. Como con cualquiera de las realizaciones, el sensor de límite de recorrido 441 puede activarse cuando se alcanza el límite del recorrido de la cremallera de la unidad, o puede emplearse un mecanismo más preciso, tal como un sensor óptico y un codificador, que cuenta los dientes del engranaje 426 cuando el engranaje gira.

45 Durante la carrera de descarga, representada en la Figura 27A y en la Figura 27B, el motor 424 gira en sentido antihorario (mirando en una dirección hacia abajo del eje del motor hacia el motor) y el pistón flotante 434 permanece de nuevo inicialmente estacionario como consecuencia del acoplamiento por fricción de los sellos. El pistón de accionamiento 432 comprime el espacio de volumen de la bomba V para expulsar el fluido a través del puerto de la cánula 452. Después de la carrera de descarga, en el estado representado en la Figura 28A y en la 28B, el volumen de la bomba V está completamente colapsado y el pistón flotante 434 comienza a moverse en el alojamiento de la bomba tubular 438. La válvula cambia de estado y el puerto de la cánula 452 es bloqueado cuando el sello 435 pasa sobre la abertura, después de lo cual el puerto del depósito 451 se abre a la abertura 407 del pistón flotante 434. La Figura 29A y la Figura 29B representan las etapas finales del ciclo de la bomba, devolviendo el conjunto del pistón a la posición en la que la cremallera de accionamiento está totalmente extendida a la completación del ciclo de la bomba.

50 En una cuarta realización de la invención, representada en las Figuras 30 a 40B, la cremallera de accionamiento y el pistón están combinados en un pistón de accionamiento 501 que permanece completamente dentro del orificio del pistón flotante durante todo el ciclo de la bomba. Una ventana 504 está recortada en el lado del pistón flotante 534 para permitir que el engranaje 526 acople al pistón de accionamiento 501 recibido dentro del alojamiento de la bomba y lo mueva axialmente. Esta disposición permite una longitud axial más corta del alojamiento de la bomba 538 y una huella global más pequeña.

55 En la vista ensamblada de la Figura 31, se muestra formado el alojamiento de la bomba 538 con un alojamiento 525 para recibir el motor 524 y un soporte 502 para el engranaje de piñón 526, de manera que el engranaje puede acceder a la porción de cremallera de accionamiento del pistón de accionamiento 501 a través de la abertura 504 del pistón flotante 534.

El ciclo de la bomba para la cuarta realización es similar al ciclo de la bomba para la realización anterior. En la posición extendida de la Figura 33A, la combinación de cremallera de accionamiento/pistón 501 está completamente extendida dentro del orificio del pistón flotante 534, y el pistón flotante está en el extremo más alejado del alojamiento de la bomba 538 en el sentido hacia fuera del engranaje 526. El puerto de la cánula 552 y el puerto del depósito 551 están dispuestos en el lado del alojamiento de la bomba frente al motor, aunque esta disposición es arbitraria. Durante la carrera de admisión, representada en la Figura 34A y 34B, la combinación de cremallera de accionamiento/pistón 501 es accionada por el engranaje 526 que gira en el sentido de las agujas del reloj para expandir el espacio de volumen de la bomba V en el orificio del pistón flotante 534, o manguito como también es llamado en esta realización. El fluido es introducido en el espacio de volumen de la bomba V a través del puerto 551. La Figura 35A y la Figura 35B representan la posición del pistón flotante 534 después de la carrera de admisión durante el cambio de estado de la válvula. Una vez que el volumen de la bomba está totalmente expandido, el motor 524 supera el acoplamiento de fricción del manguito con la superficie interior del alojamiento de la bomba tubular 538 y la acción del motor tira del manguito. El puerto del depósito 551 es bloqueado inicialmente cuando el sello pasa sobre la abertura. A la completación de esta etapa del ciclo de la bomba, según se muestra en la Figura 36A y en la Figura 36B, el volumen expandido de la bomba V en el orificio del manguito 534 está alineado con el puerto de la cánula 552. Como en las realizaciones anteriores, el final de la carrera de admisión activa un sensor de límite de desplazamiento 541 y el motor 524 cambia de sentido. En la Figura 37A y la 37B, el componente combinado de cremallera/pistón de accionamiento 501 comprime el volumen de la bomba V en el orificio del manguito 534 expulsando fluido desde el puerto de la cánula 552 al sitio de infusión. Según se muestra en la Figura 38A y la Figura 38B, el giro continuo del engranaje 526 impulsa la combinación cremallera/pistón y el manguito 534 de vuelta a la posición inicial, según se muestra en la Figura 39A y en la Figura 39B.

La quinta realización alternativa de la invención es una variación de la configuración de pistón y manguito descrita en relación con la cuarta realización. En la quinta realización representada en la vista en despiece ordenado de la Figura 40 y en sección transversal en la Figura 41, el pistón flotante (o "manguito" como es llamado también en esta realización) 634 está acoplado al pistón de accionamiento 632 mediante un pasador 603 recibido a través de una ranura alargada axialmente 605 del pistón flotante y a través de un orificio 604 en el pistón de accionamiento 632. El pasador se desplaza en las ranuras 601 y 602 en el alojamiento tubular 638. Sin embargo, las ranuras 601, 602 no limitan el desplazamiento axial de los pistones y hay dispuesto un espacio libre axial en las ranuras 601 y 602 para el pasador. Estas ranuras se proporcionan para facilitar el montaje. El movimiento del pasador 603 en la ranura 605 determina la carrera de la bomba. La carrera del pistón de accionamiento depende de la longitud de la ranura 605 y del diámetro del pasador 603. El espacio de volumen de la bomba en esta realización está definido por una extensión axial 608 recibida en el orificio 609 del manguito.

Durante la carrera de admisión representada en la Figura 42A y la Figura 42B, el hueco 610 del manguito 634 está alineado con el puerto del depósito 651 y el manguito bloquea el puerto de la cánula 652. El motor que opera sobre la cremallera de accionamiento 628 por medio del engranaje 626 causa que el pistón de accionamiento 632 sea desplazado axialmente dentro del orificio en el manguito 634, expandiendo así el volumen del espacio de la bomba para que el fluido sea arrastrado hacia este espacio a consecuencia de la presión negativa. La presión es mantenida en el espacio de volumen de la bomba mediante el acoplamiento por fricción del sello 616 del pistón de accionamiento 632 en una superficie interior del manguito 634. Inicialmente, el manguito 634 no se mueve dentro del alojamiento tubular 638, como consecuencia del acoplamiento por fricción de los sellos radialmente comprimidos 631, 633, 635 y 637 con el alojamiento tubular 638.

Según se muestra en la Figura 43A y la Figura 43B, una vez que se ha completado la carrera de admisión, el pistón de accionamiento 632 comienza a tirar del manguito 634 hacia el engranaje de accionamiento 626 por medio del pasador 603 dispuesto en el extremo de la ranura 605. El movimiento del manguito 634 cambia el estado de la válvula de una manera similar a la descrita en realizaciones anteriores. El hueco 610 del manguito 634 pasa del puerto del depósito 651 al puerto de la cánula 652 según se muestra en la Figura 43A y en la Figura 43B. En el estado completamente retraído de la Figura 44A y 44B, el sensor de límite de recorrido 647 es activado y la carrera de descarga de la Figura 45A y 45B es iniciada, impulsando el fluido fuera del puerto de la cánula 652. Después de la completación de la carrera de descarga, el pistón de accionamiento 632 comienza a impulsar el manguito 634 alejándolo del engranaje de accionamiento 626 por medio del pasador 603 dispuesto en el extremo de la ranura 605. El movimiento del manguito 634 mostrado en la Figura 46A y en la 46B cambia el estado de la válvula. A la completación del cambio de estado de la válvula, el sistema de medición ha retornado a la posición inicial del ciclo de la bomba según se muestra en la Figura 47A y la Figura 47B.

La descripción anterior de las realizaciones preferidas no debe ser considerada limitadora de la invención, que está definida por las reivindicaciones adjuntas. Una persona con experiencia normal en la materia, basándose en la descripción anterior, puede practicar variantes de las realizaciones descritas sin apartarse del alcance de la invención reivindicada. Por ejemplo, aunque se describe en relación con el suministro continuo de insulina para el tratamiento de la diabetes, resultará evidente para los expertos en la materia que la bomba de infusión puede ser adaptada para administrar otros medicamentos. Una característica o limitación de una reivindicación dependiente descrita respecto a una realización o reivindicación independiente puede ser adaptada para ser usada en otra realización o reivindicación independiente, sin apartarse del alcance de la invención.

**REIVINDICACIONES**

1. Una microbomba para la administración de medicación por infusión, comprendiendo:
  - un depósito (120); una cánula (122); un motor (224); un engranaje (226); una cremallera de accionamiento (238);
  - 5 un alojamiento de bomba tubular (228) que tiene una primera abertura en comunicación fluida con el depósito (120) y una segunda abertura en comunicación fluida con la cánula;
  - un pistón de accionamiento (232) y un pistón flotante (234) orientados axialmente dentro del alojamiento de la bomba (228);
  - el pistón de accionamiento (232) y el pistón flotante (234) están dispuestos para cerrar la primera y segunda abertura en las posiciones axiales primera y segunda, respectivamente, del pistón de accionamiento (232) y del pistón flotante (234) dentro del alojamiento de la bomba (228 );
  - 10 caracterizado por que
  - el motor (224) está acoplado al engranaje (226) y el engranaje (226) está acoplado a la cremallera de accionamiento (238) para trasladar el pistón de accionamiento (232) axialmente respecto al pistón flotante (234), en donde el traslado del pistón de accionamiento (232) respecto al pistón flotante (234) define un espacio de volumen de la bomba dentro del alojamiento de la bomba (228);
  - 15 en donde el pistón flotante (234) es accionado por el pistón de accionamiento (232); y
  - en donde el pistón de accionamiento (232) está acoplado al pistón flotante (234), y la cremallera de accionamiento (238) está orientada axialmente respecto al alojamiento de la bomba (228) y está acoplada al pistón de accionamiento (232) para trasladar el pistón de accionamiento (232) dentro del alojamiento de la bomba (228); comprendiendo además:
  - 20 un primer gancho (205) en el pistón flotante (234);
  - un segundo gancho (204) en un extremo del pistón de accionamiento (232) acoplado al primer gancho (205) en el pistón flotante (234);
  - 25 un tercer gancho (203) en un segundo extremo del pistón de accionamiento (232) axialmente en oposición a dicho primer extremo del pistón de accionamiento (232); y
  - un cuarto gancho (201) en la cremallera de accionamiento (238) acoplado al tercer gancho (203) en el pistón de accionamiento (232);
  - un espacio entre el primer gancho (205) y el segundo gancho (204) que permite un movimiento axial definido del pistón flotante (234) respecto al pistón de accionamiento (232); y
  - 30 un espacio entre el tercer gancho (203) y el cuarto gancho (201) que permite un movimiento axial definido de la cremallera de accionamiento (238) respecto al pistón de accionamiento (232).
- 35 2. La microbomba según la reivindicación 1, comprendiendo un par de sellos de anillos tóricos dispuestos radialmente (235, 237) en el pistón flotante (234) acoplados por fricción a una superficie interior del alojamiento de la bomba (228) evitando el movimiento del pistón flotante (234) debido a la presión positiva y negativa dentro del espacio de volumen de la bomba.
- 40 3. La microbomba según la reivindicación 1, en donde el pistón de accionamiento (232) está en una posición fija, el pistón flotante (234) no está acoplado al pistón de accionamiento (232), la cremallera de accionamiento (238) está en el alojamiento de la bomba (228), y el alojamiento de la bomba (228) es trasladado por el motor (224) y el engranaje (226) para alcanzar dichas primera y segunda posiciones axiales.
- 45 4. La microbomba según la reivindicación 3, comprendiendo una cuna (316) que tiene una primera nervadura de enclavamiento (320) que recibe al pistón de accionamiento y mantiene al pistón de accionamiento en dicha posición fija, y una segunda nervadura de enclavamiento (322) que recibe al pistón flotante, teniendo el pistón flotante una ranura (330) en contacto con la segunda nervadura de enclavamiento, en donde los extremos axiales de la ranura (330) definen los límites del movimiento axial del pistón flotante contra la segunda nervadura de enclavamiento (222).
- 50 5. La microbomba según la reivindicación 1, en donde el pistón flotante comprende un orificio (409) que recibe una porción del pistón de accionamiento para definir un espacio de volumen de bomba en el orificio (409) y un orificio pasante (404) en el hueco del pistón flotante al orificio (409) y a una superficie exterior del pistón flotante, dicho orificio pasante (404) está dispuesto para proporcionar acceso al depósito a través de la primera abertura en una primera posición y acceso a la cánula a través de la segunda abertura en una segunda posición
6. La microbomba según la reivindicación 5, comprendiendo un sello de anillo tórico (406) dispuesto radialmente en el pistón de accionamiento comprimido radialmente contra una superficie interior del orificio en el pistón flotante.

**FIG. 1**

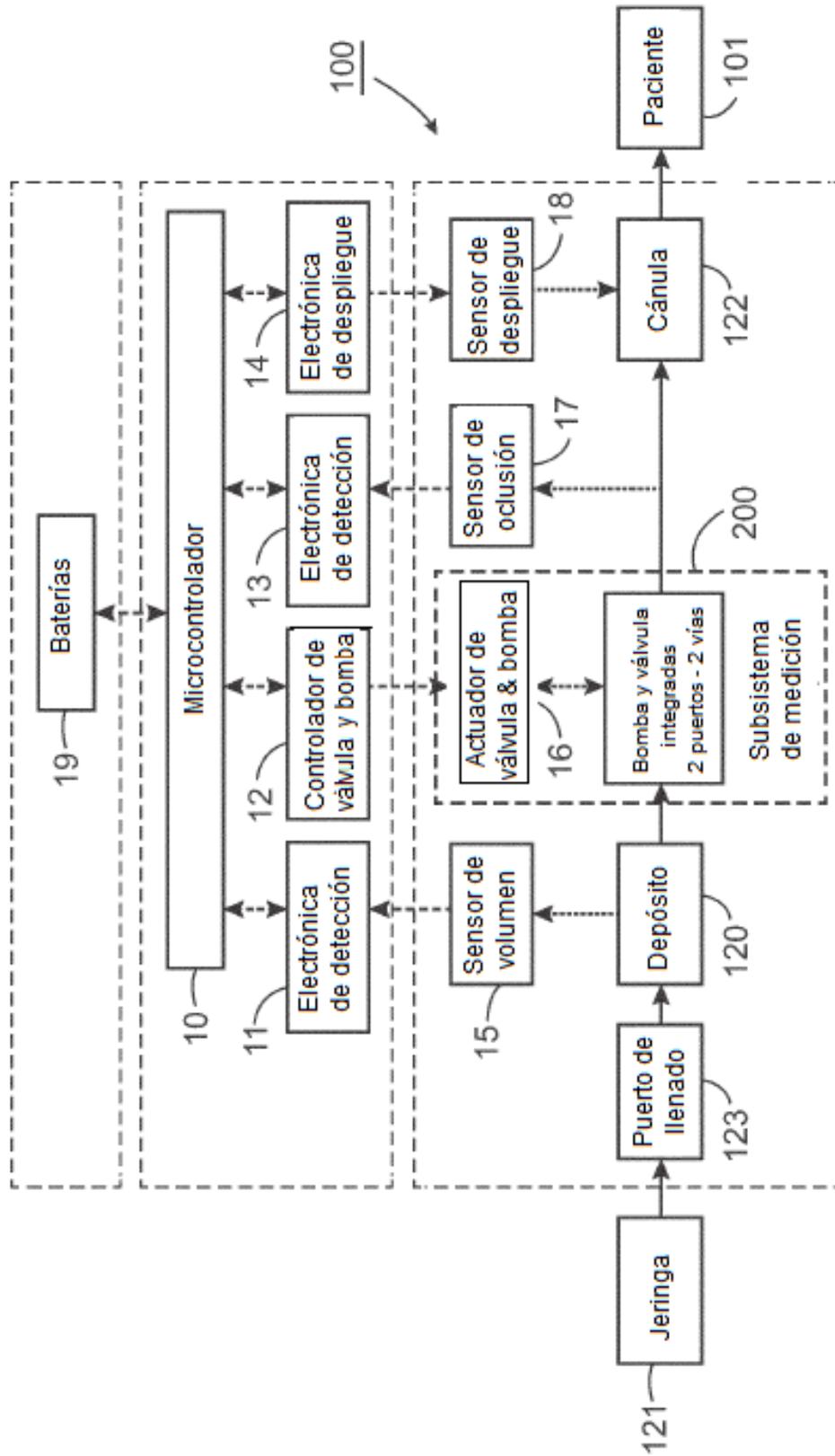


FIG. 2

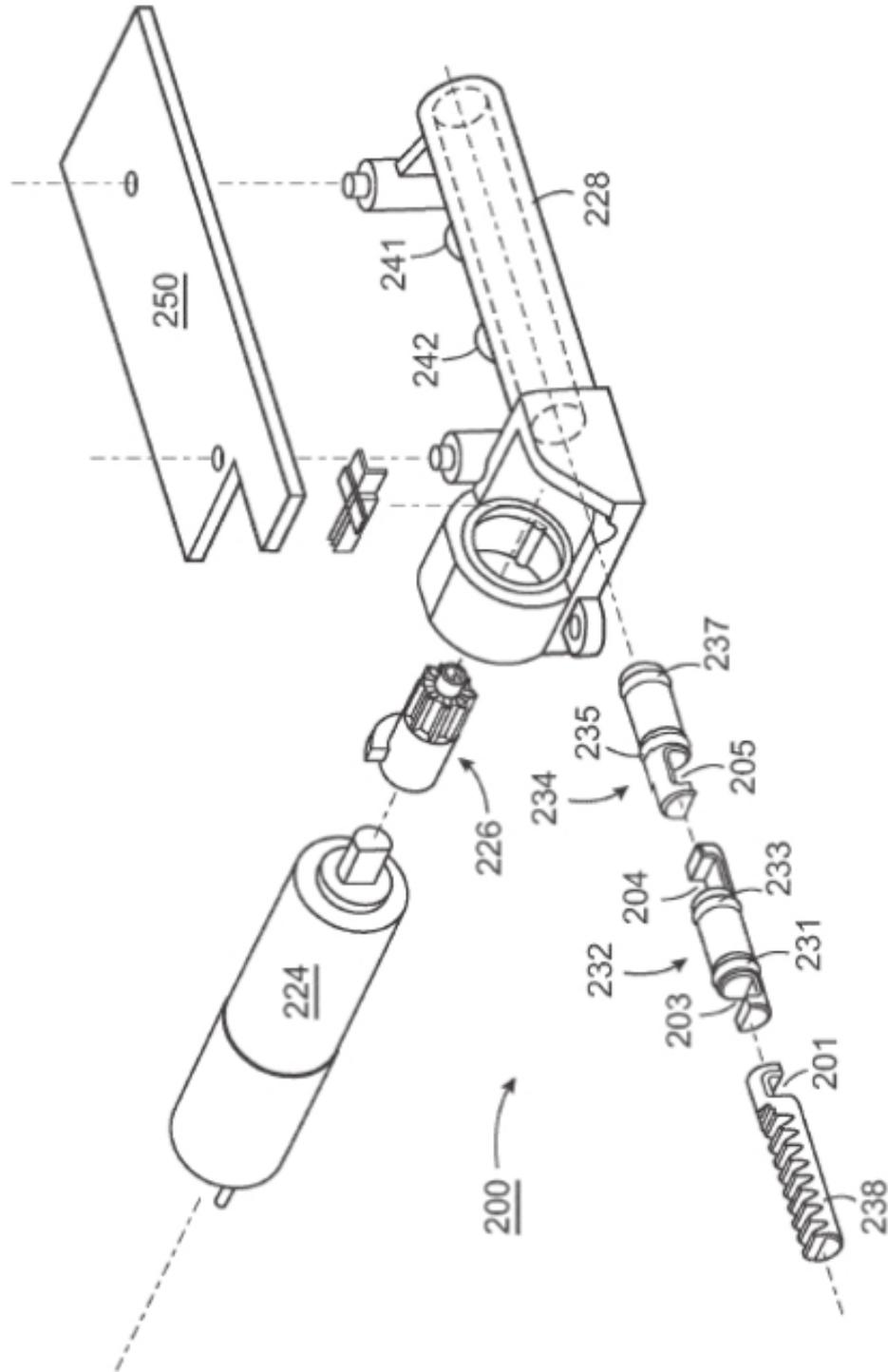
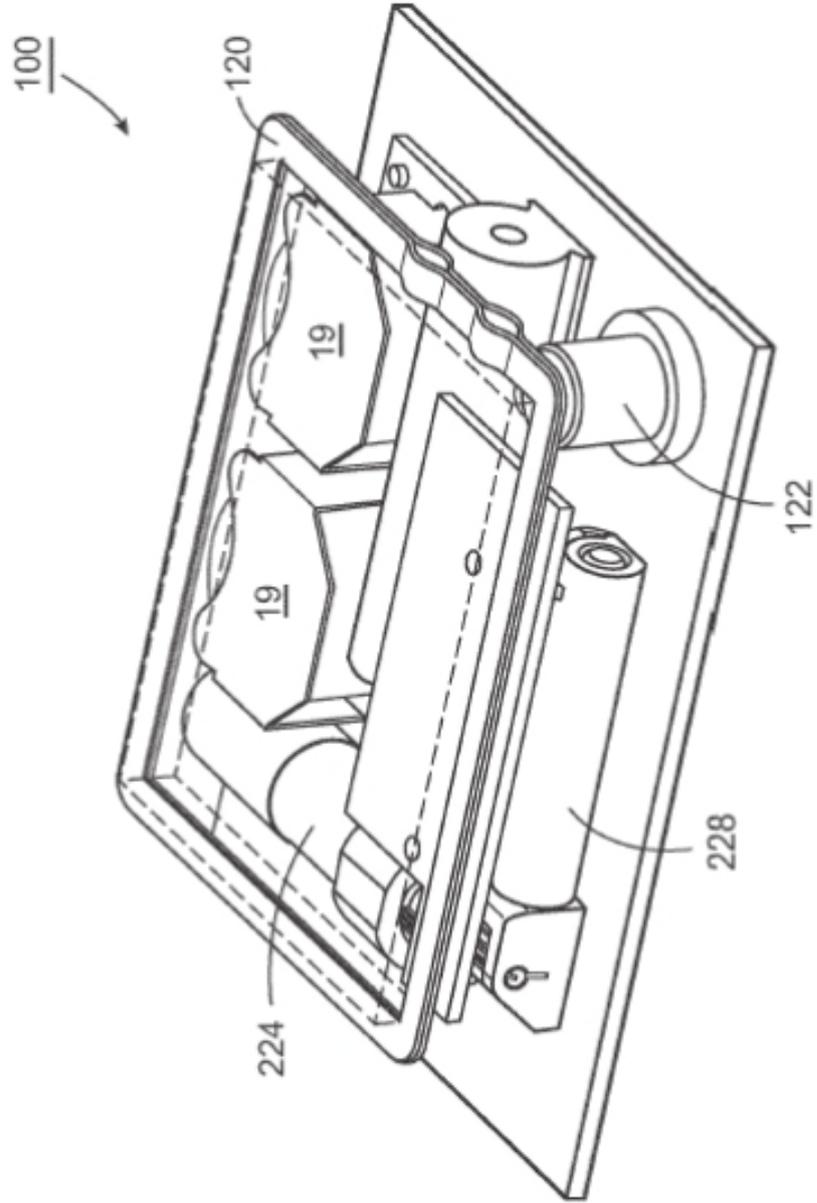


FIG. 3



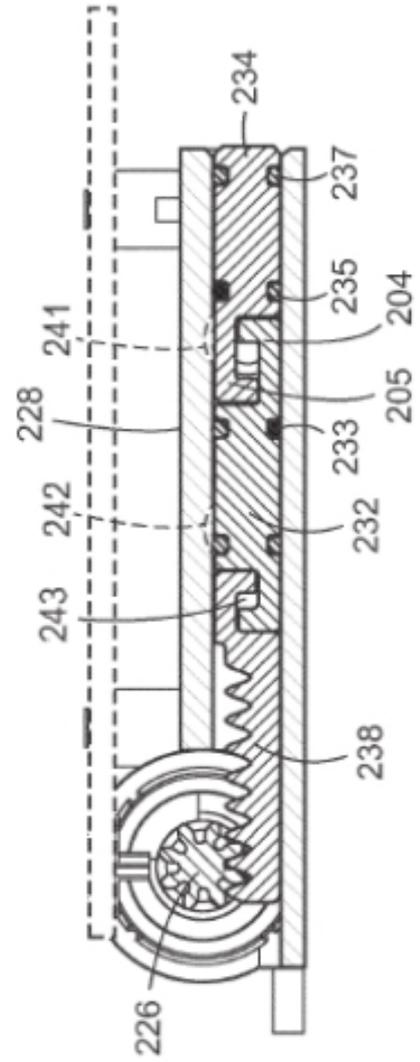
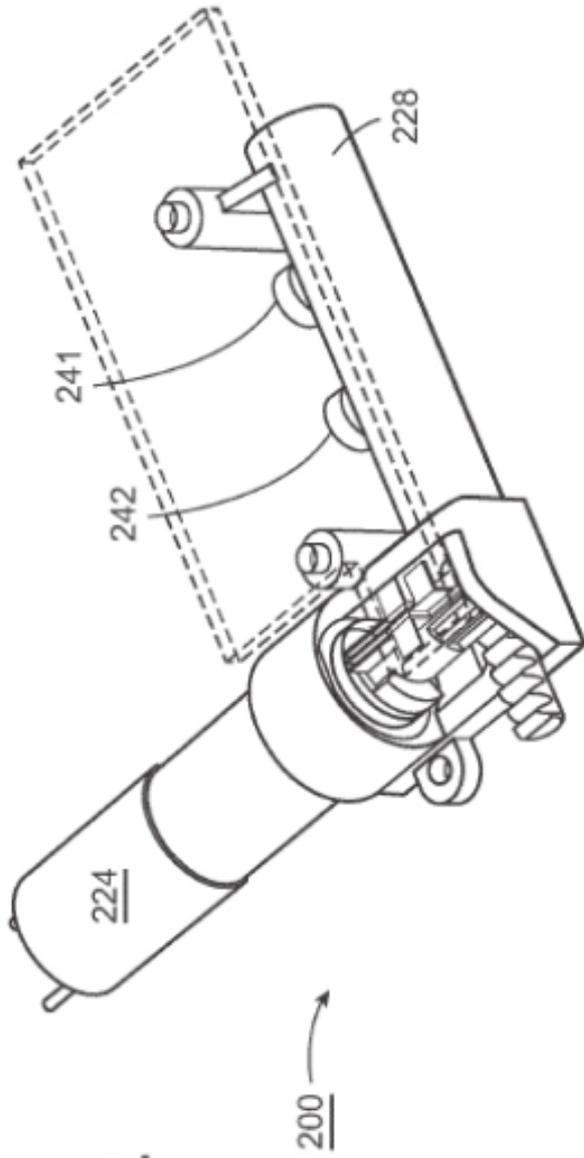


FIG. 6A

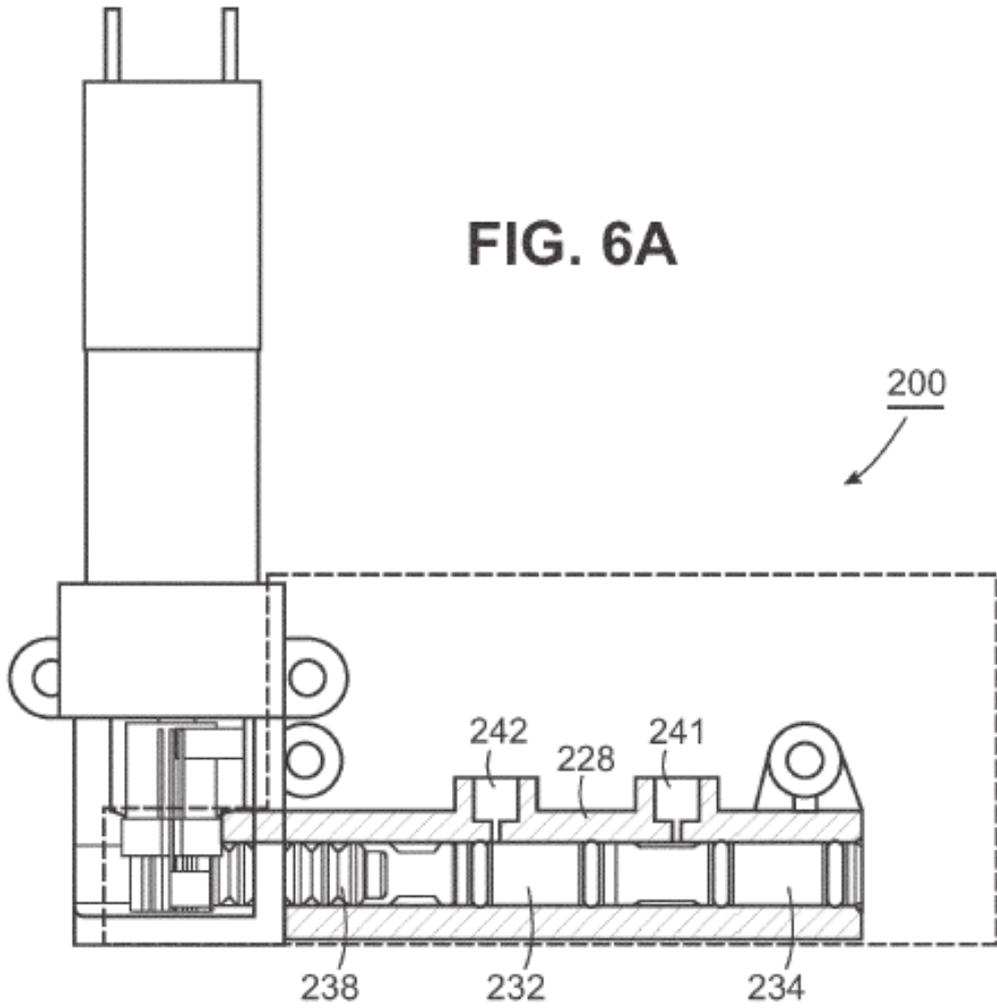


FIG. 6B

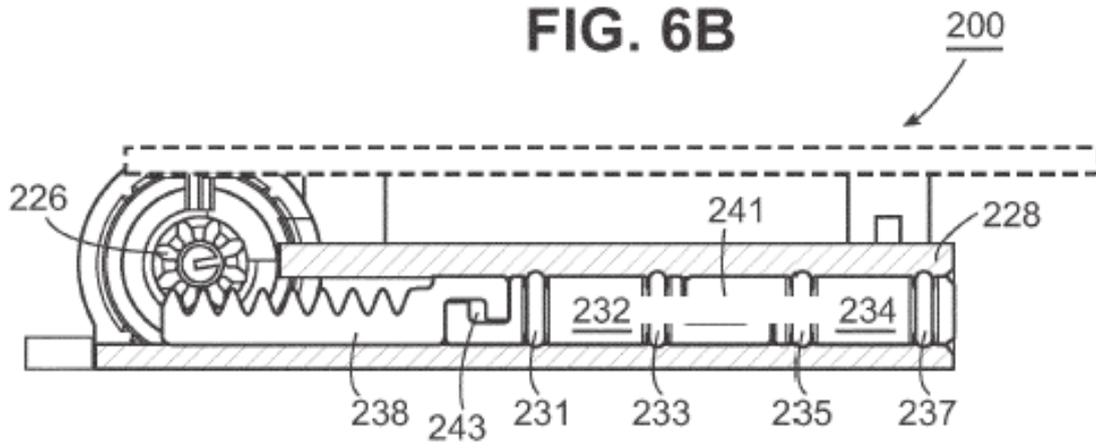


FIG. 7A

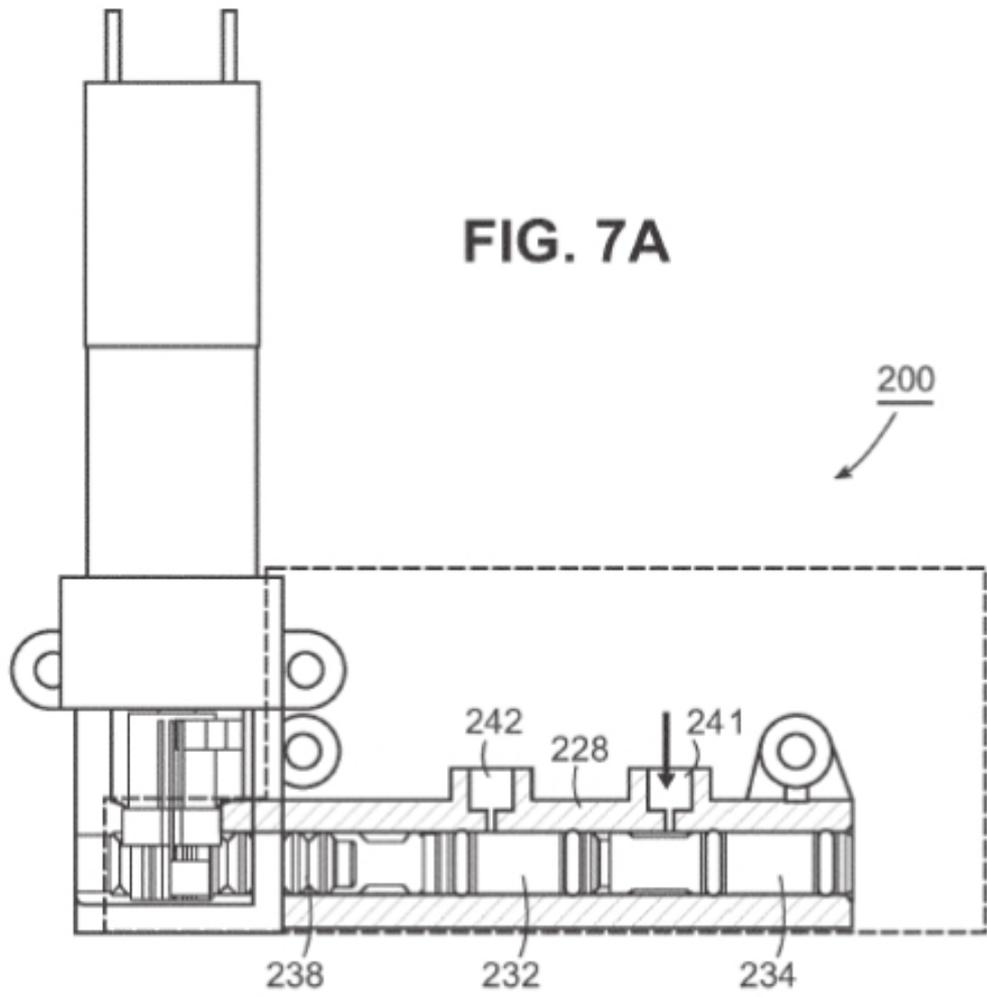
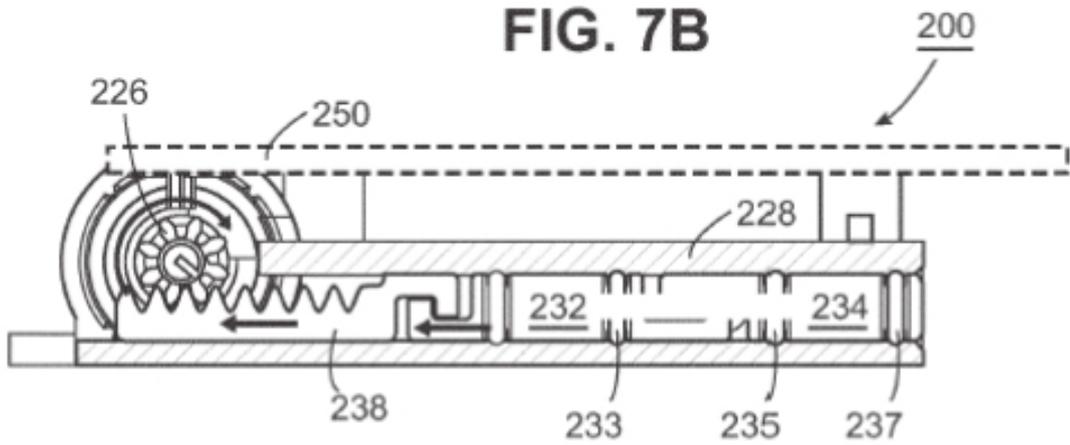
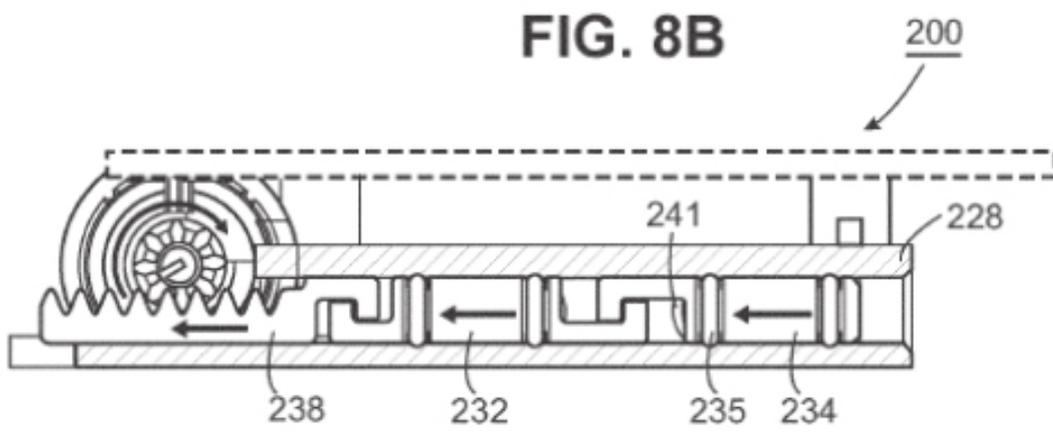
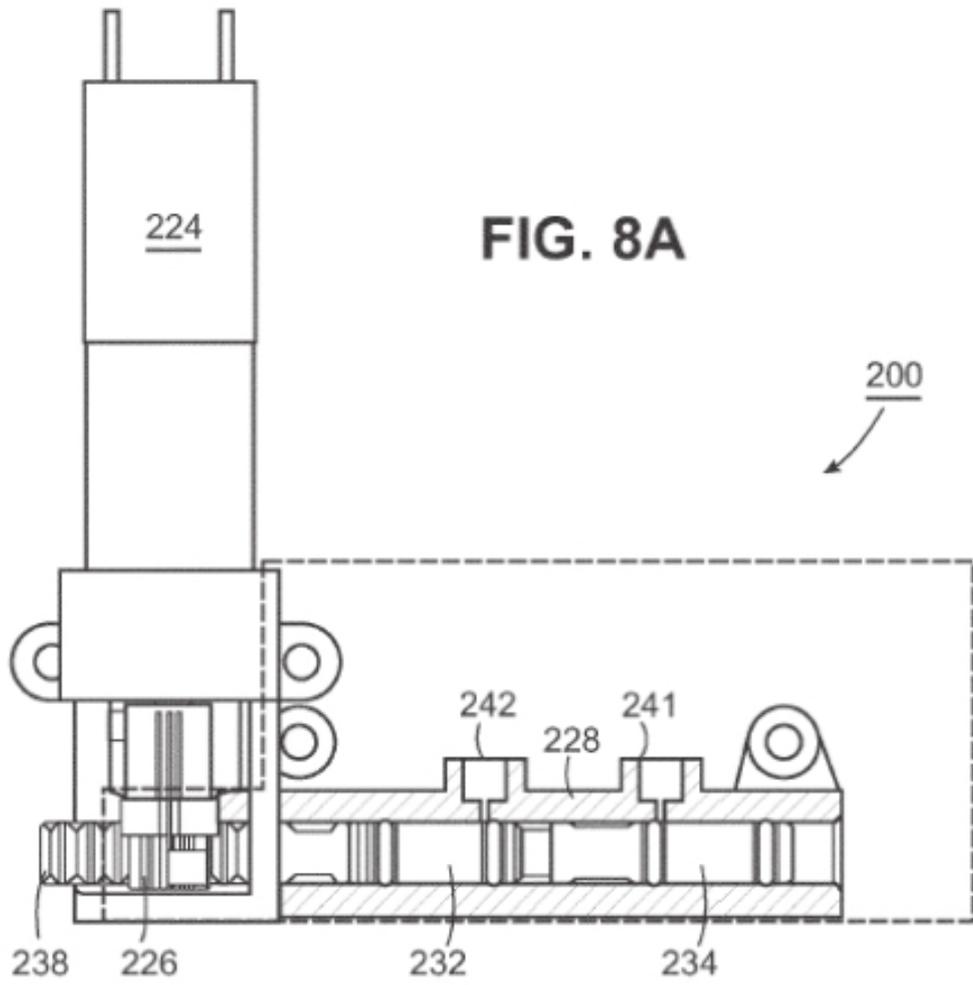
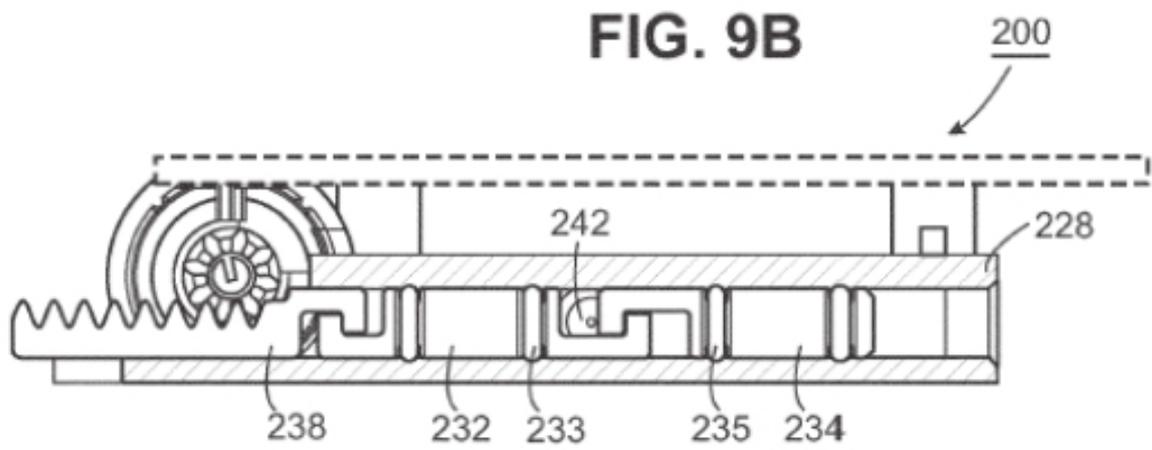
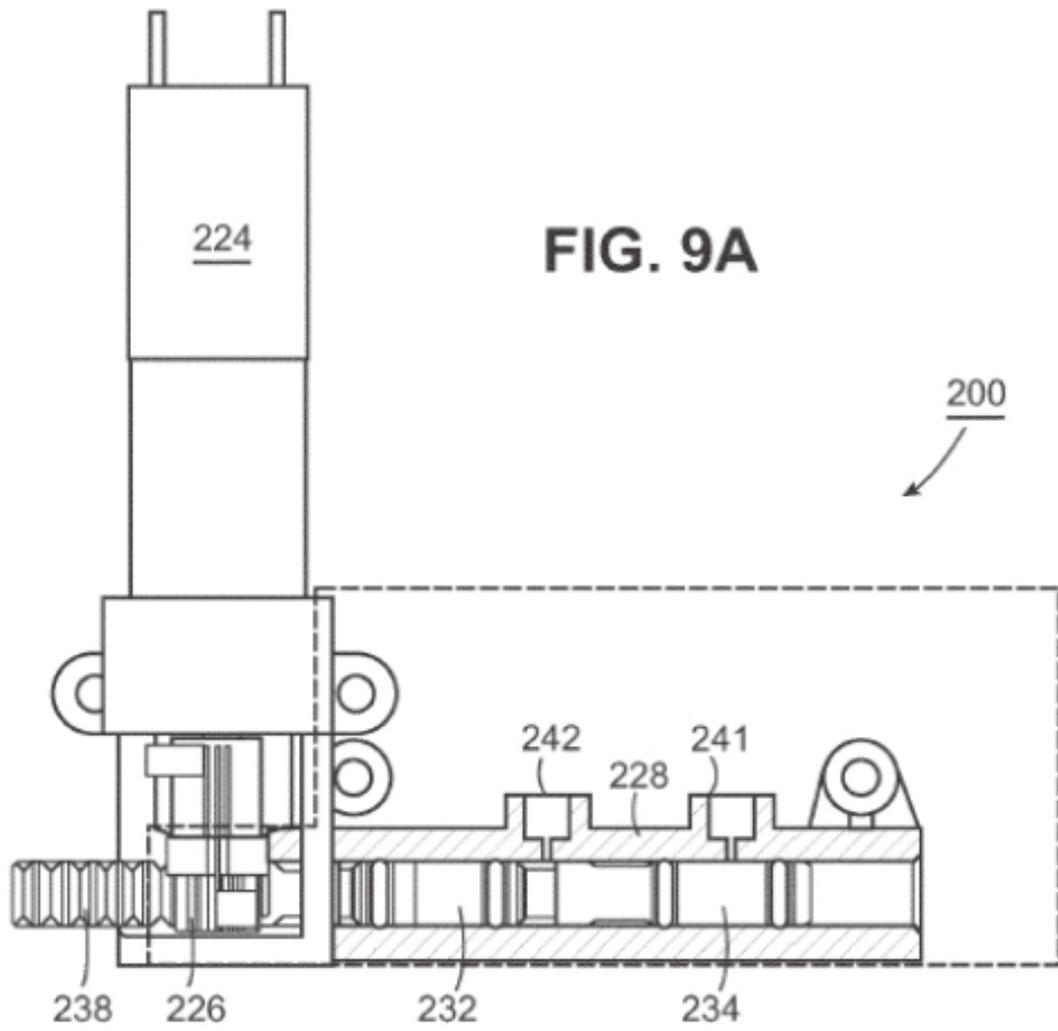
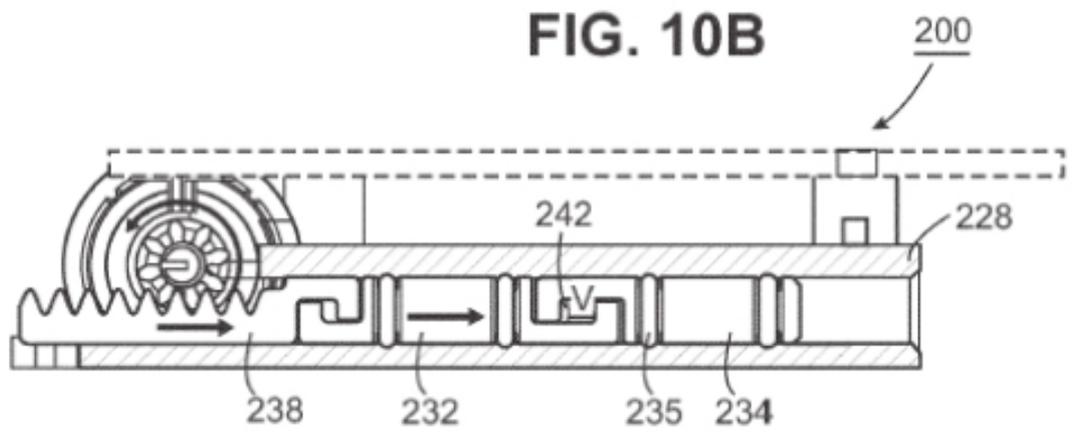
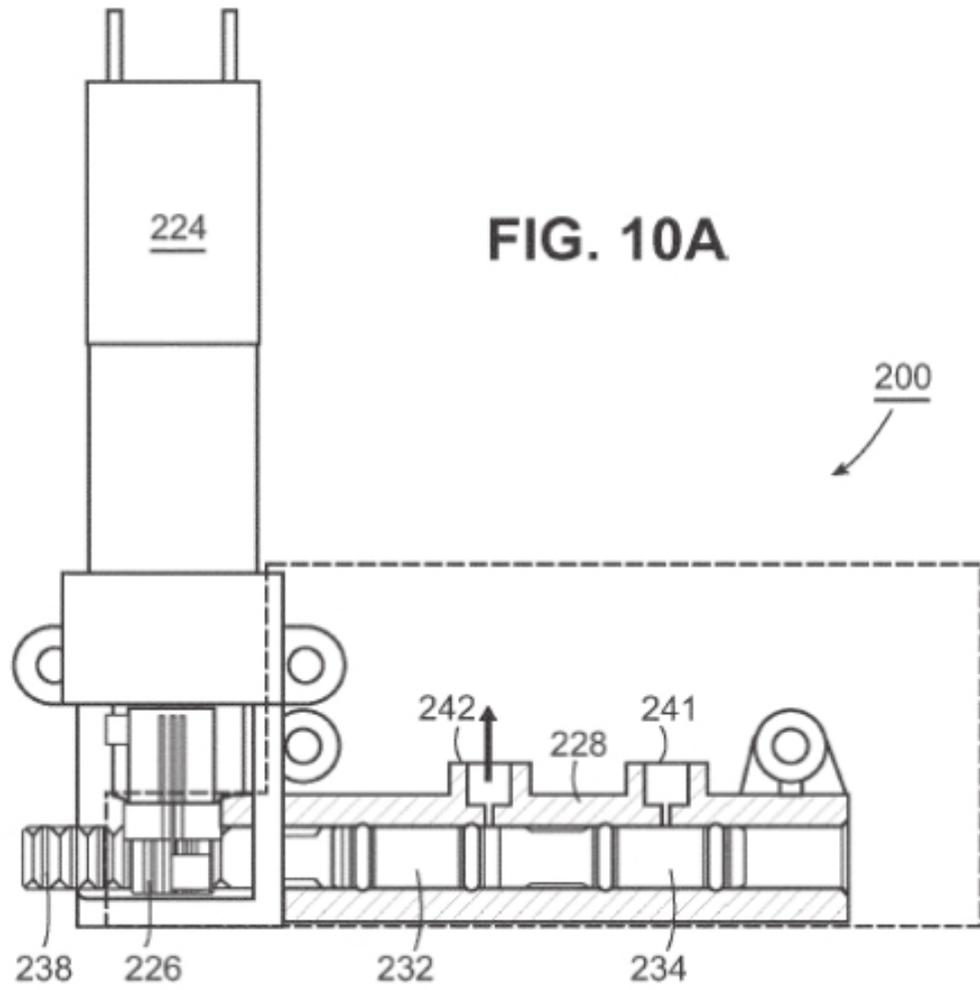


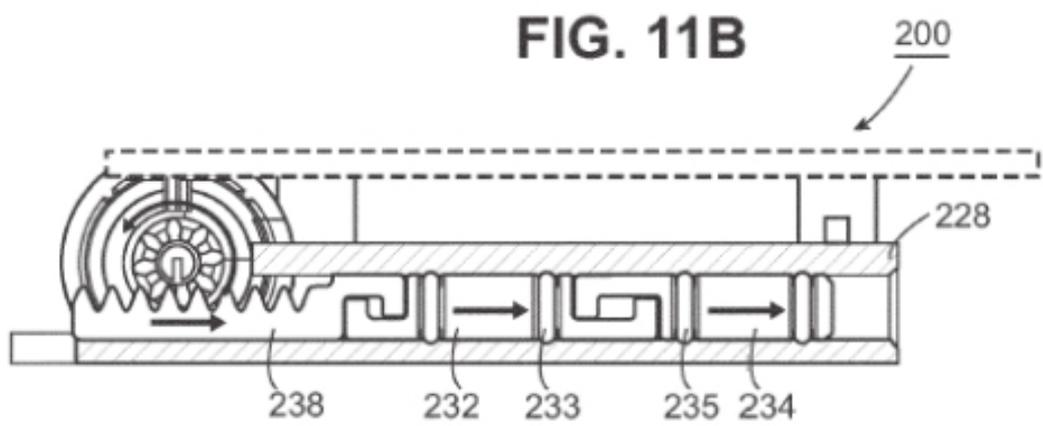
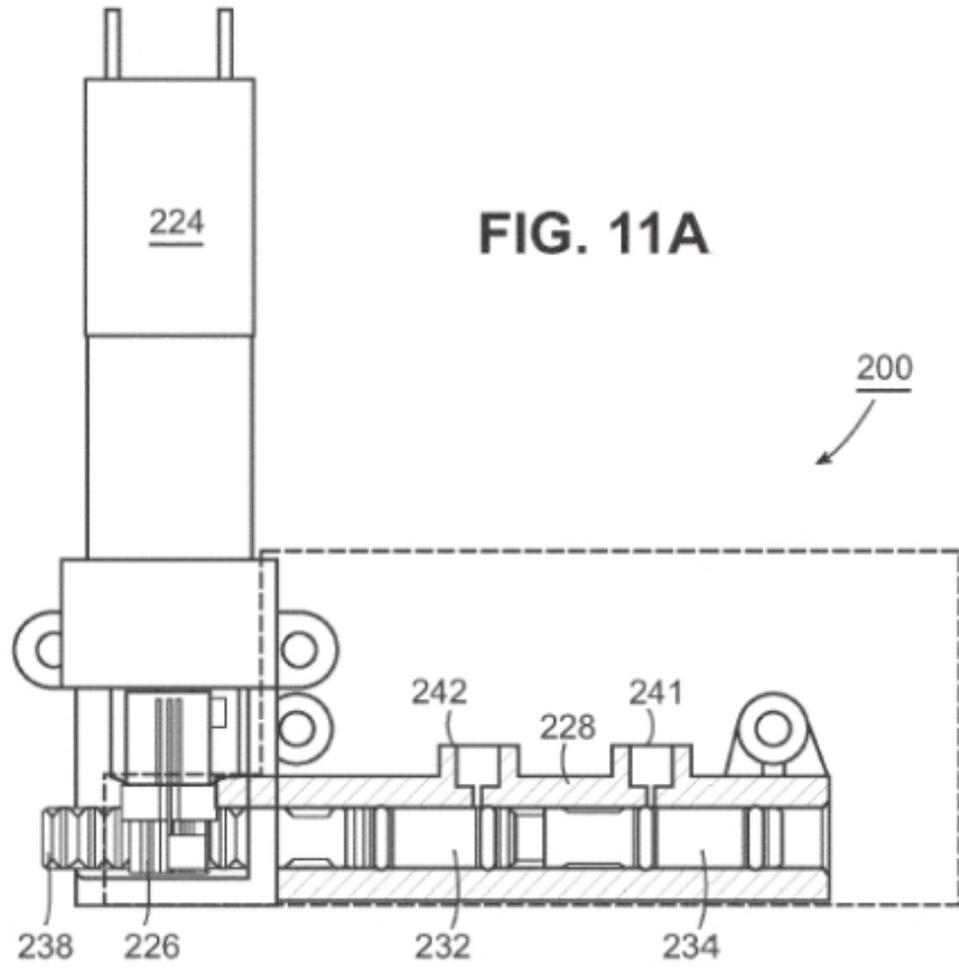
FIG. 7B











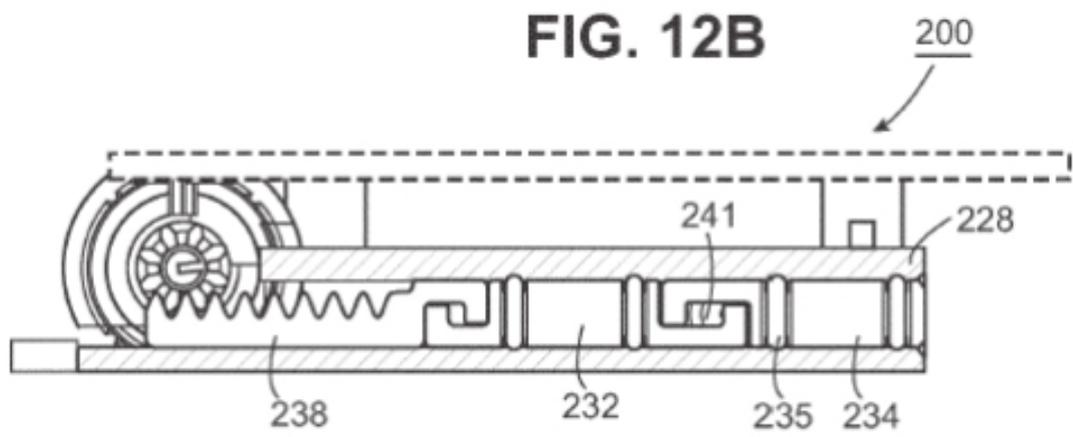
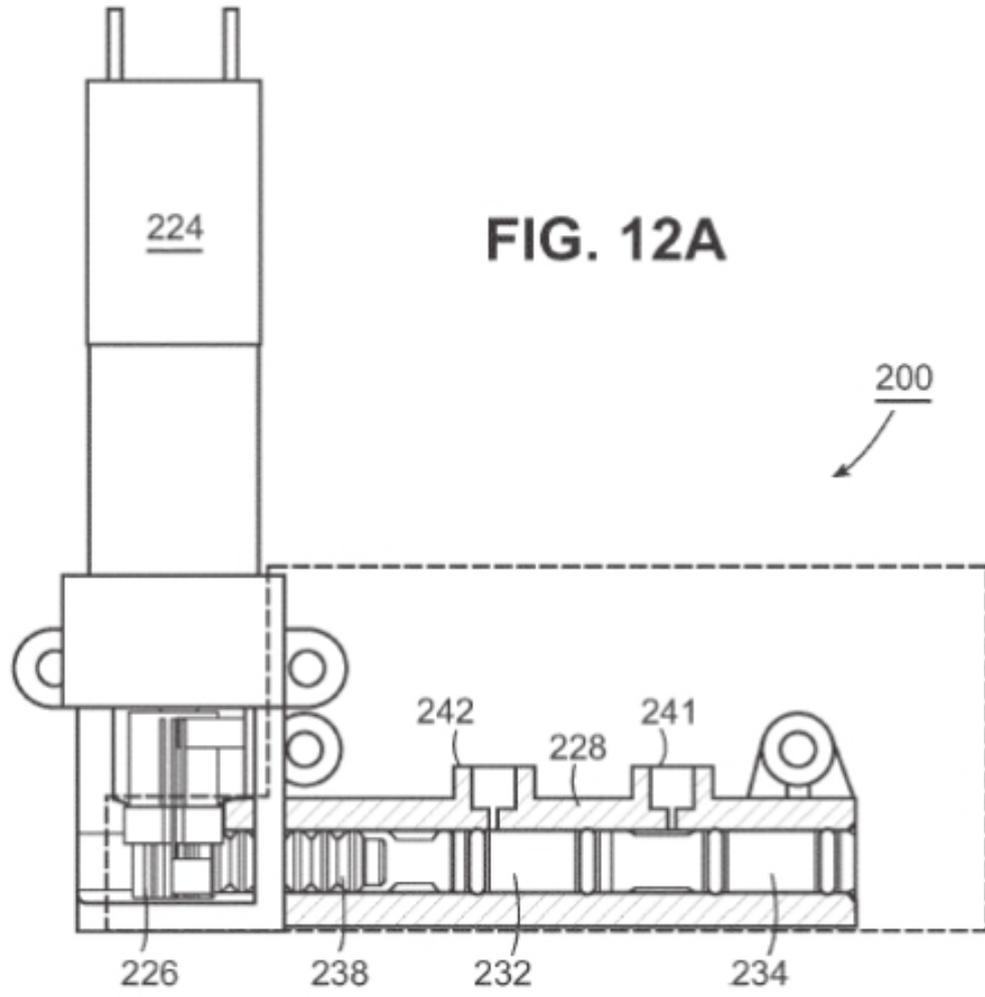
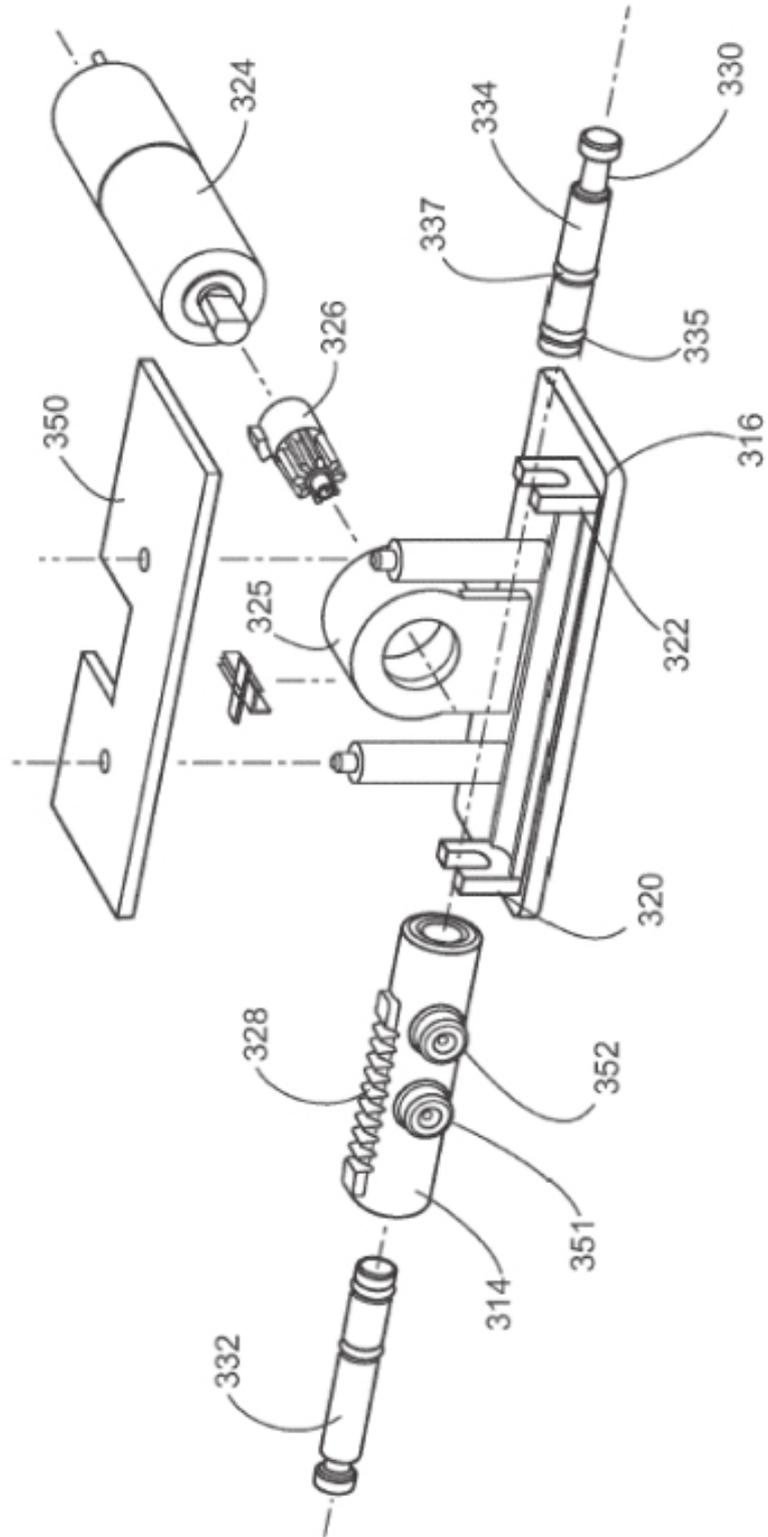


FIG. 13



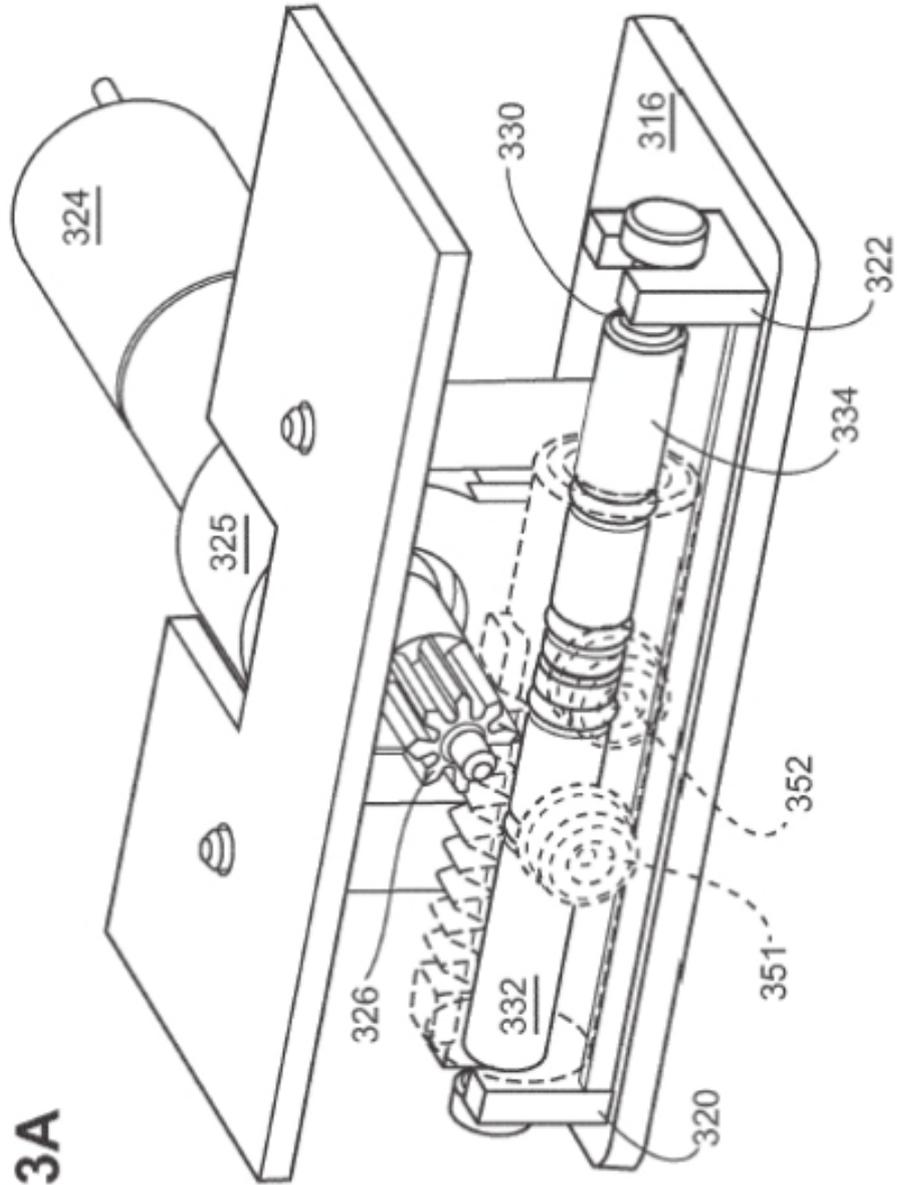


FIG. 13A

FIG. 14

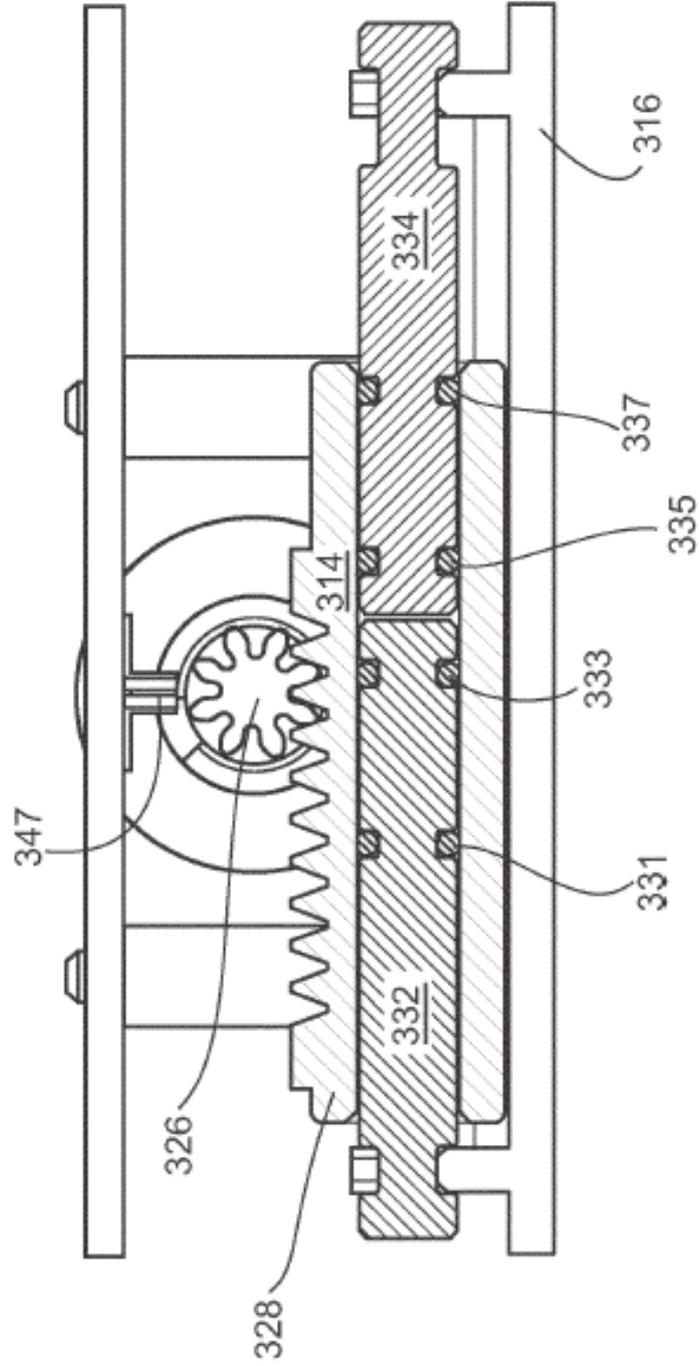


FIG. 15

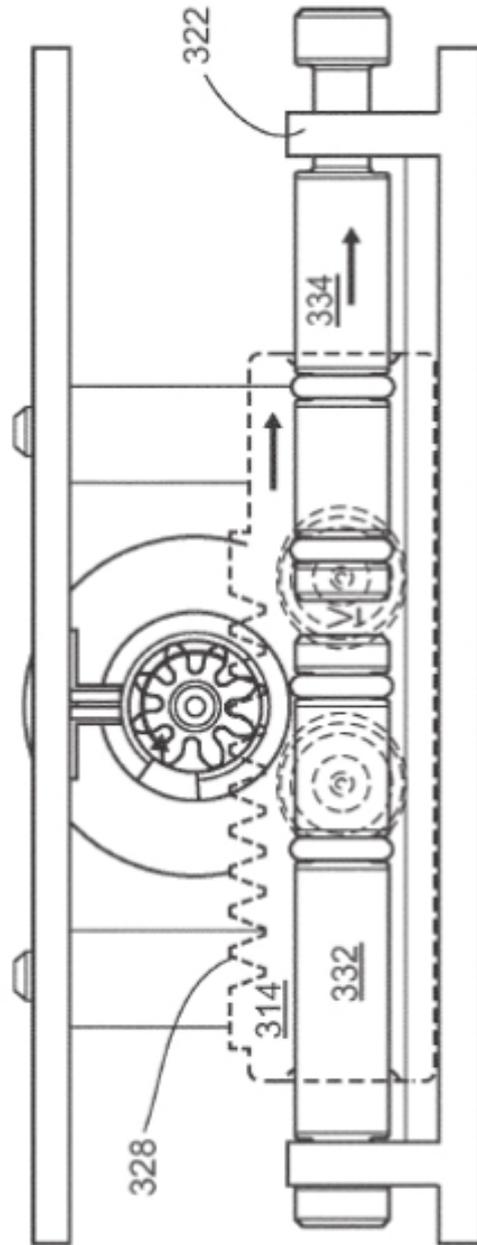


FIG. 16

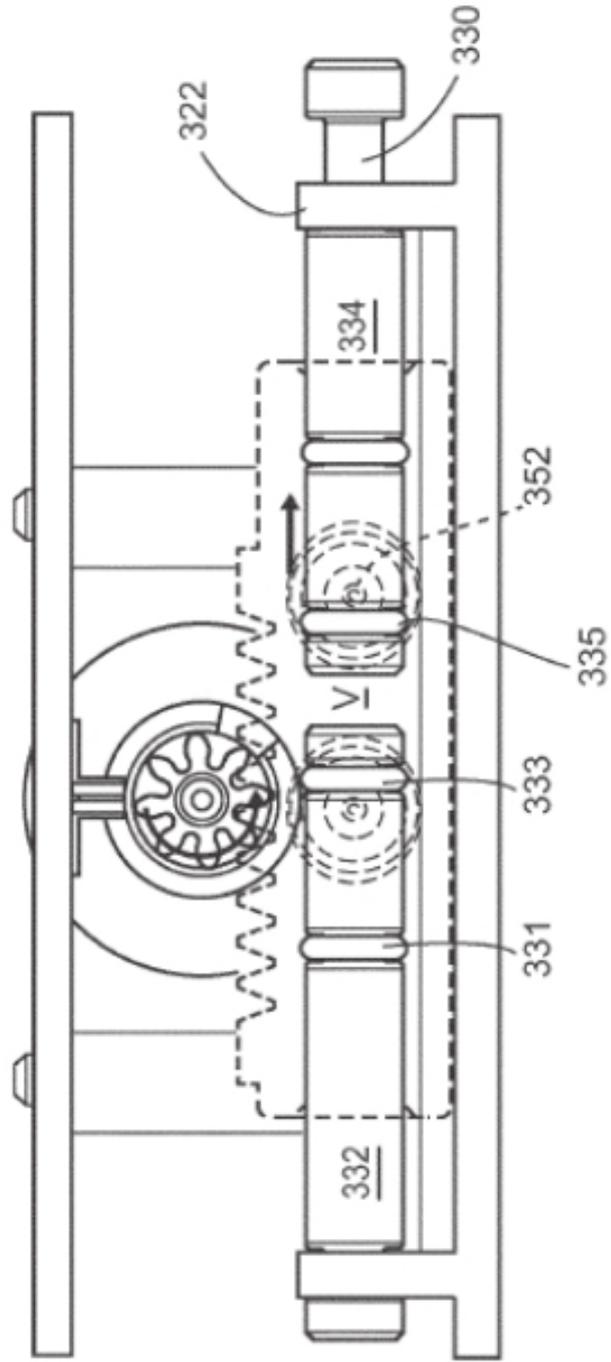
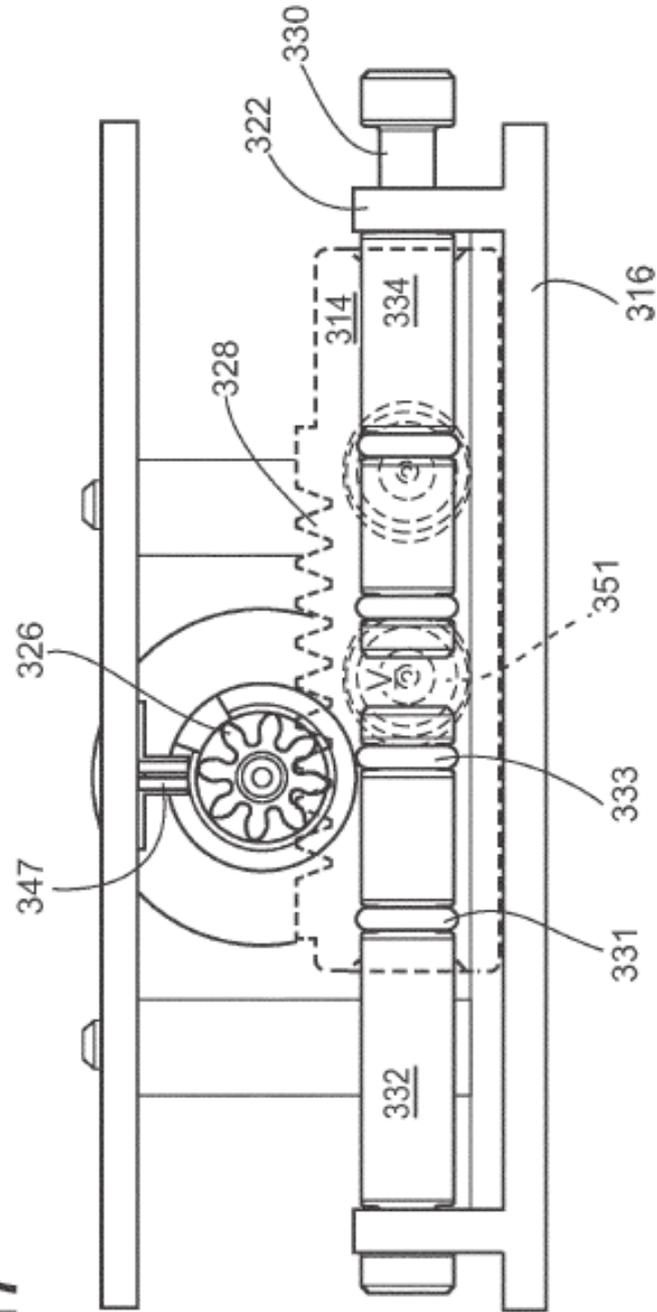


FIG. 17



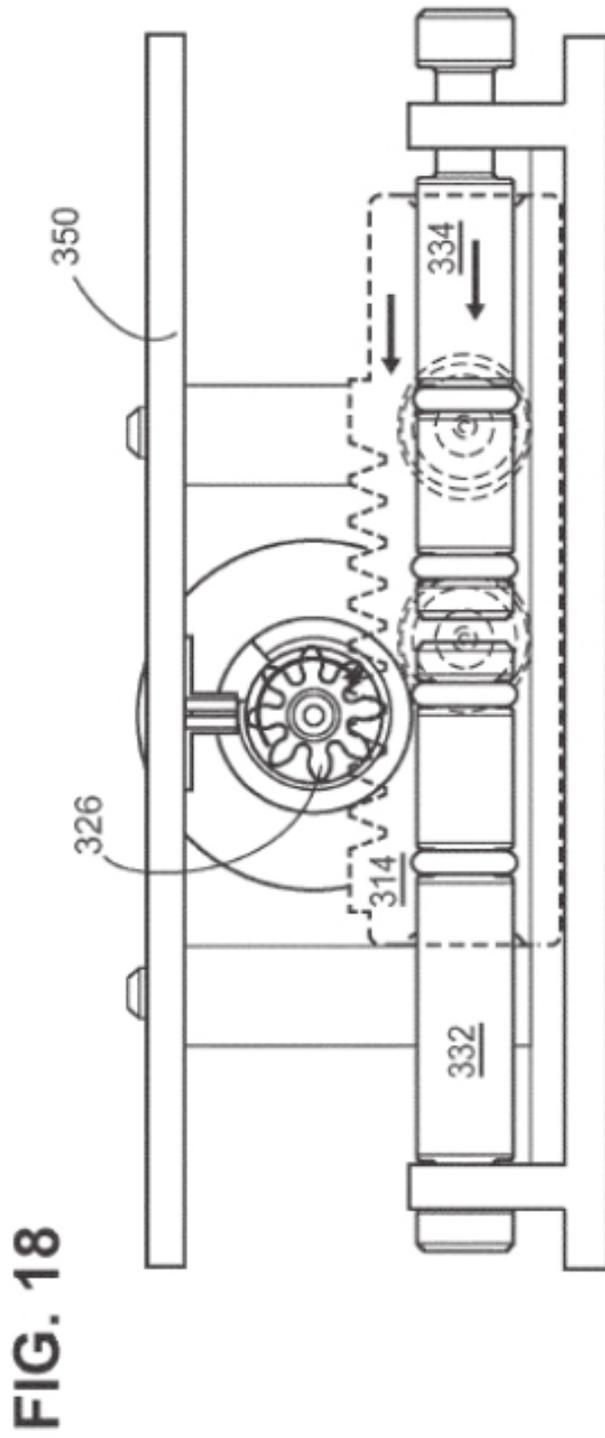
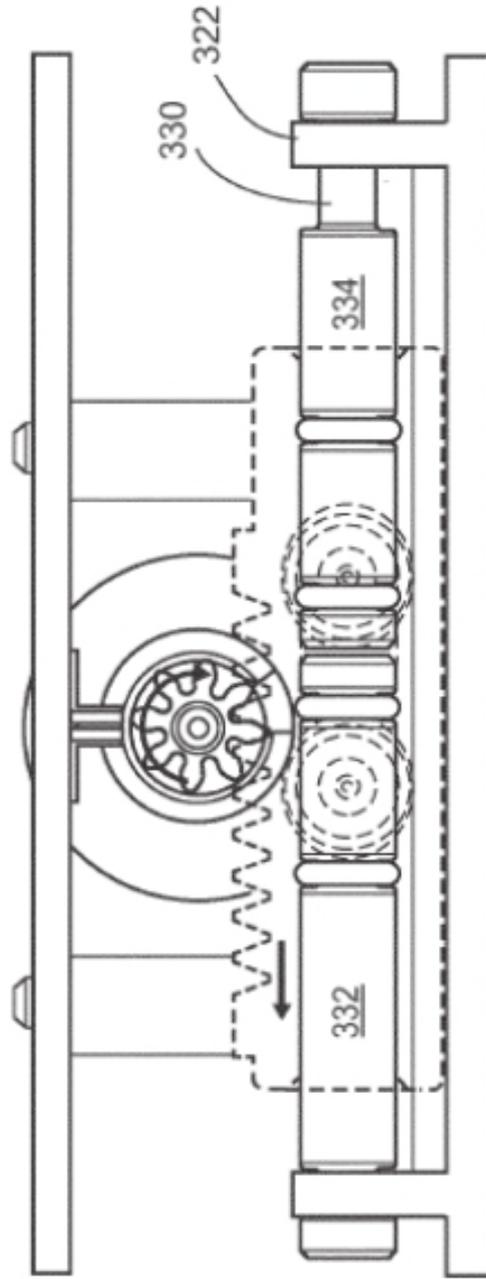


FIG. 19



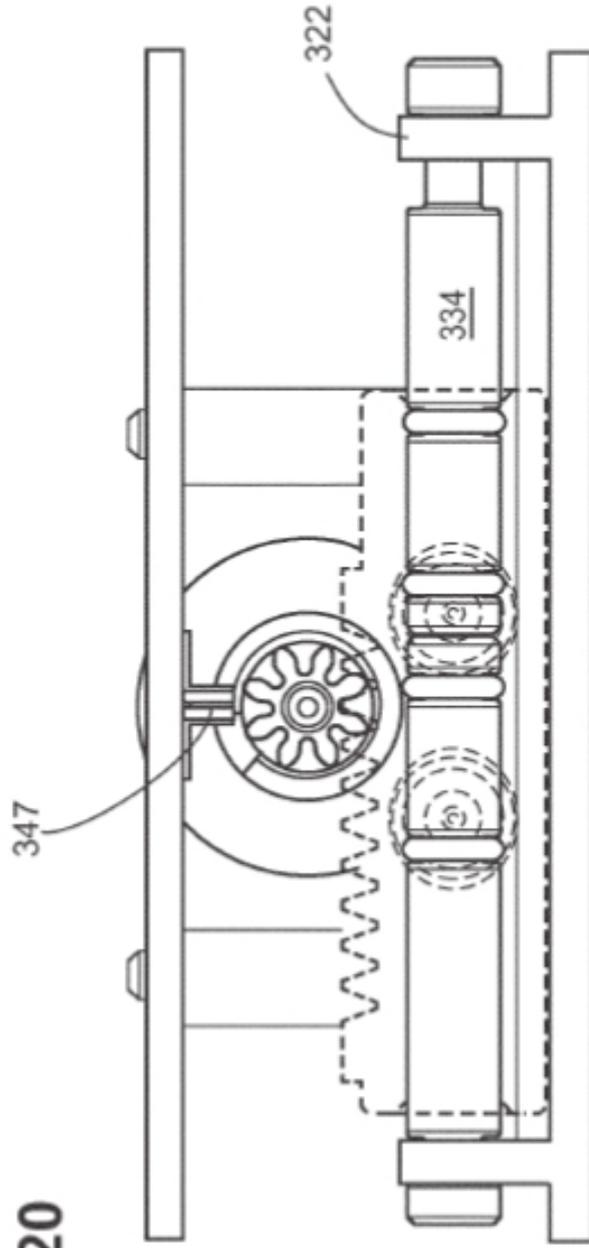
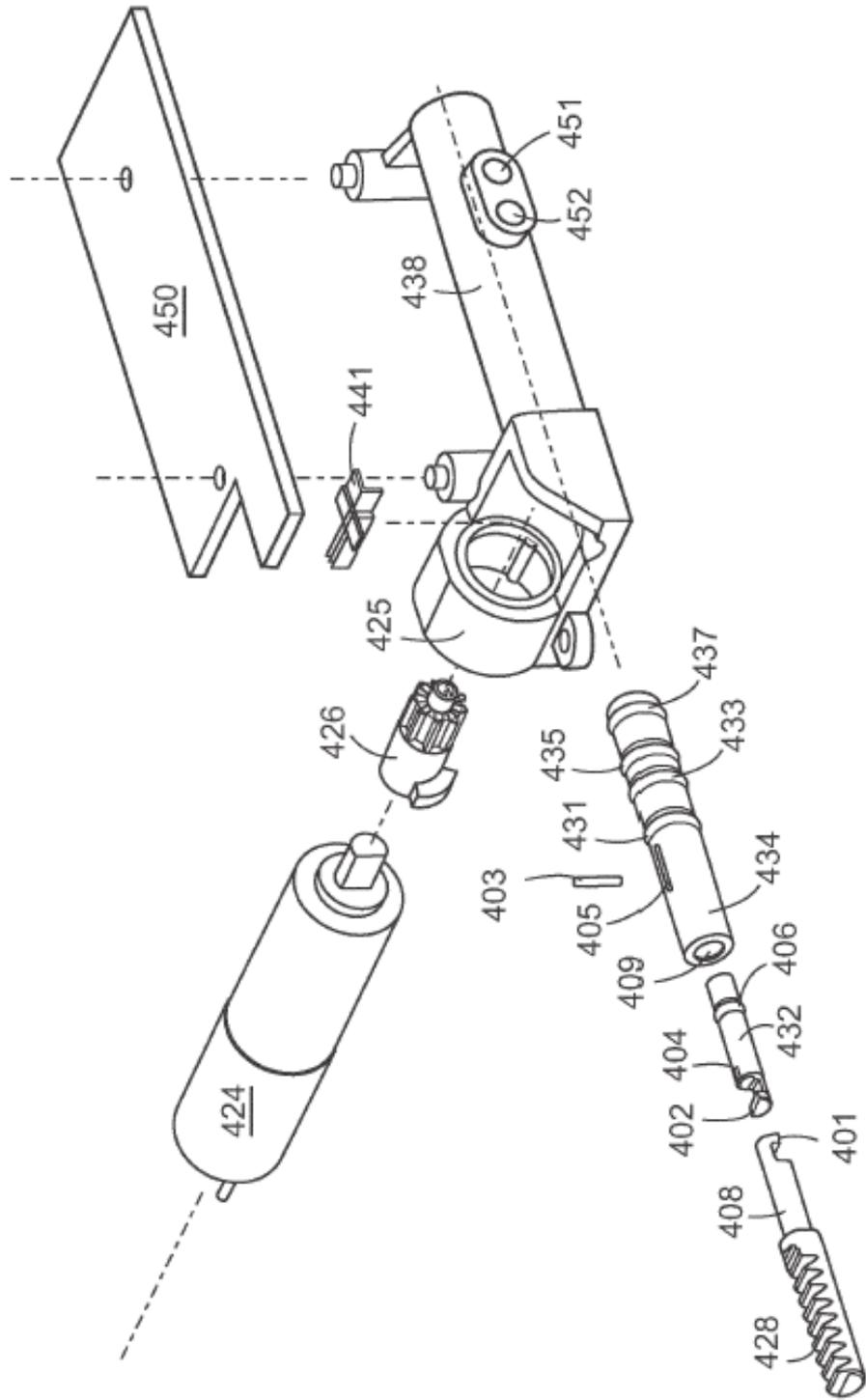
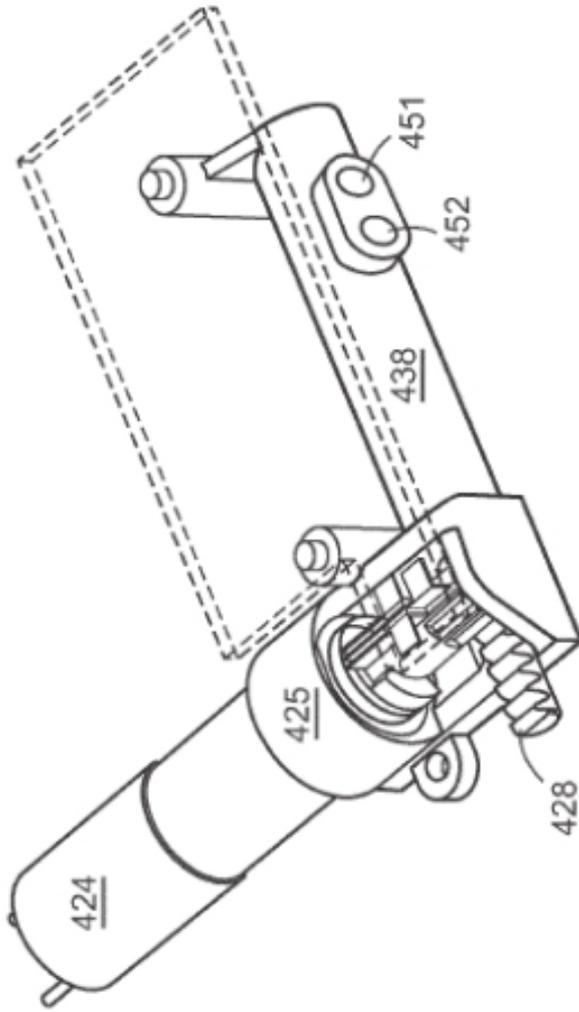


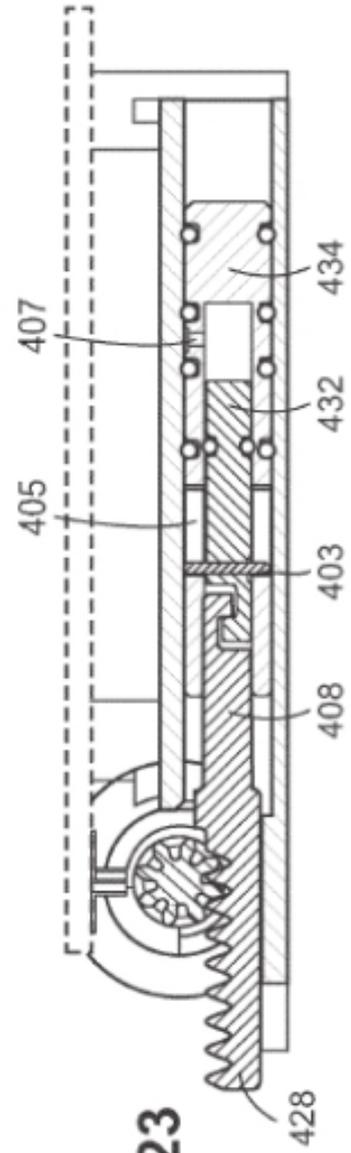
FIG. 20

FIG. 21

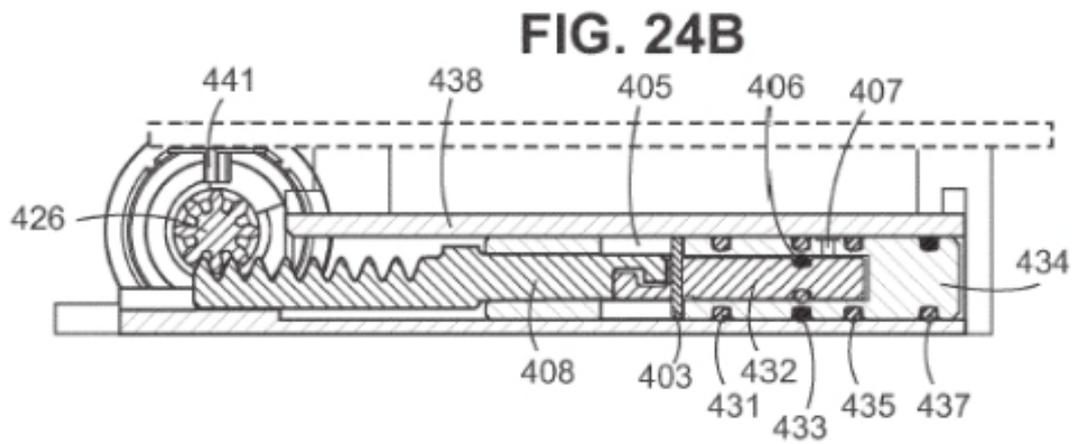
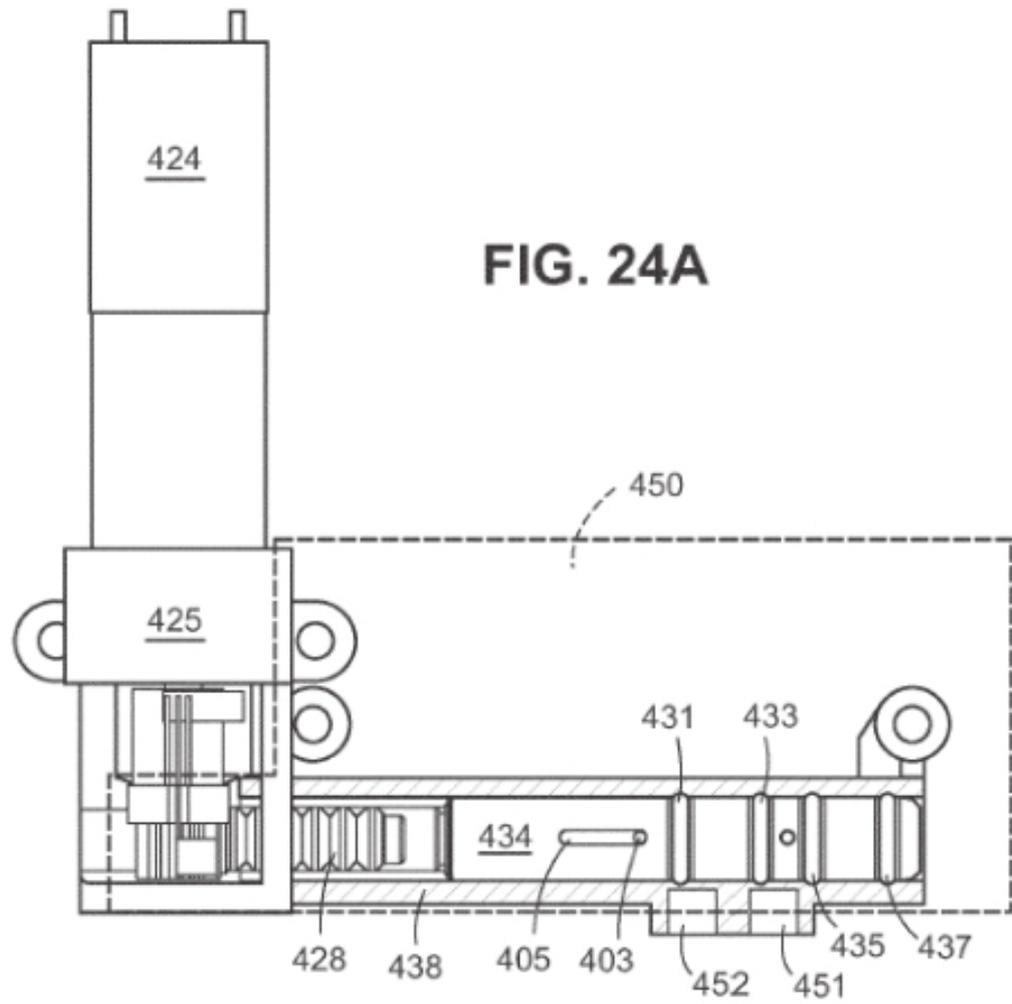


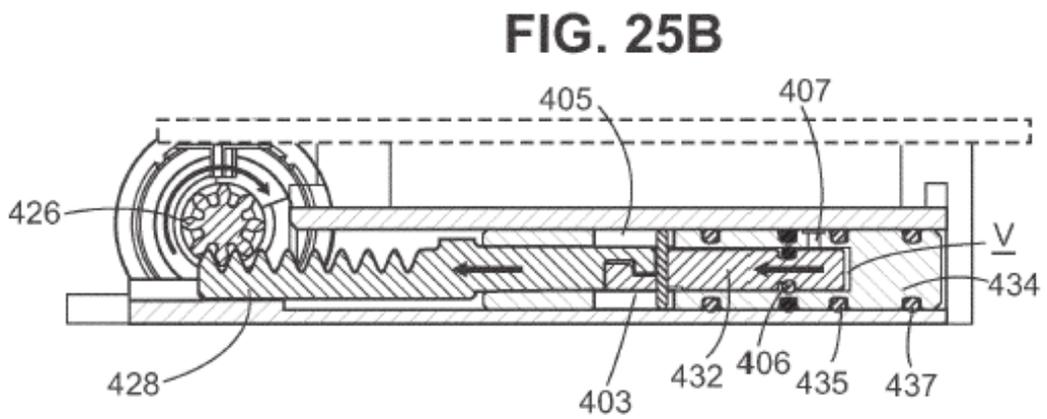
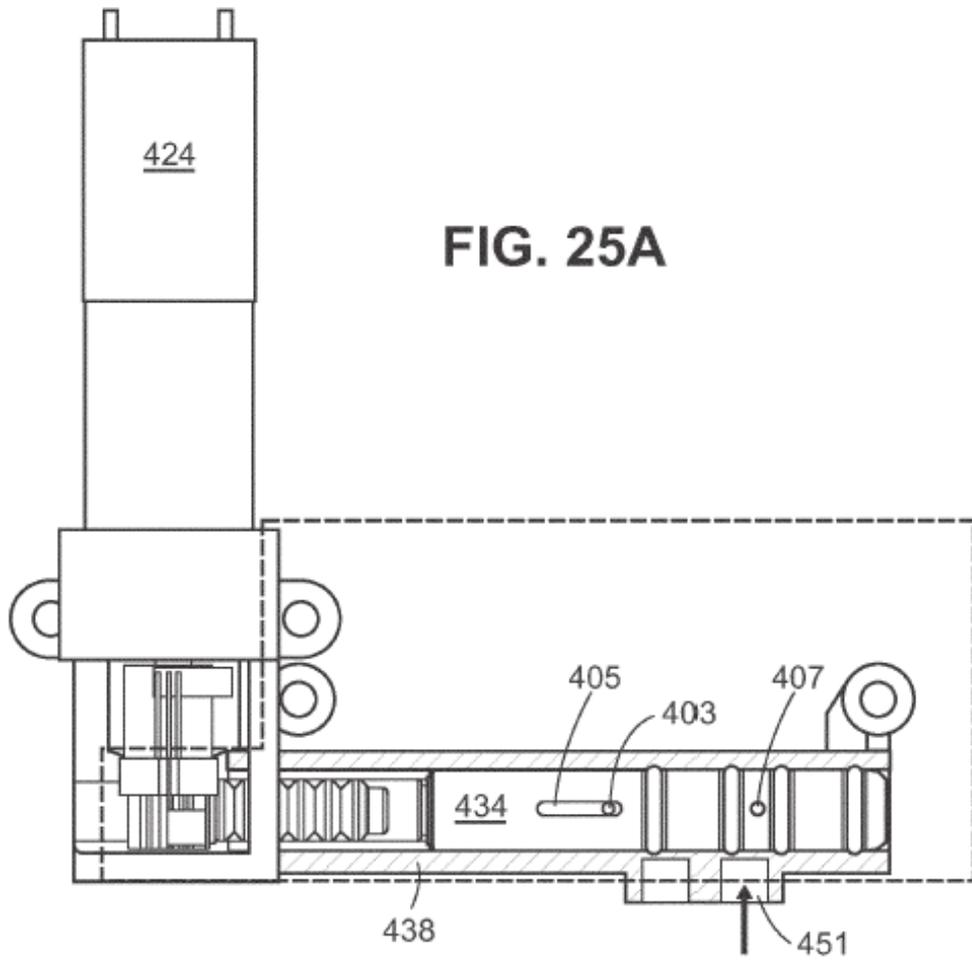


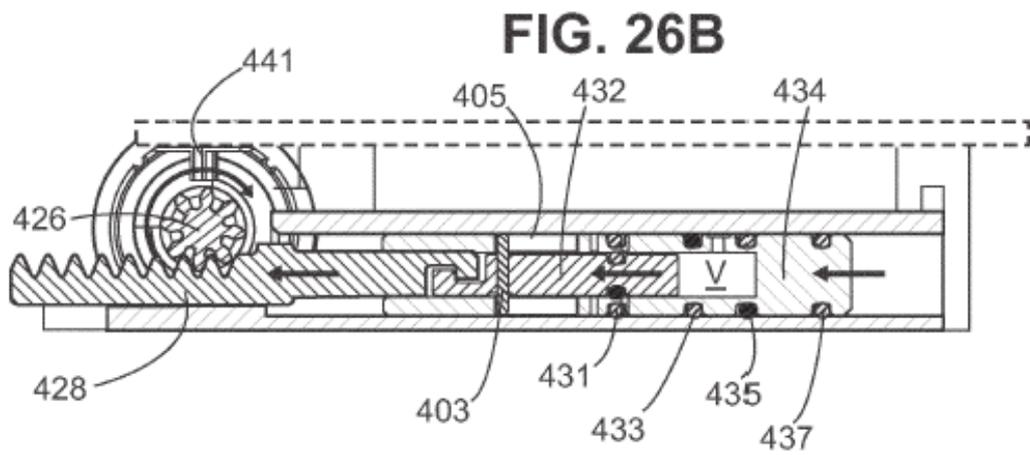
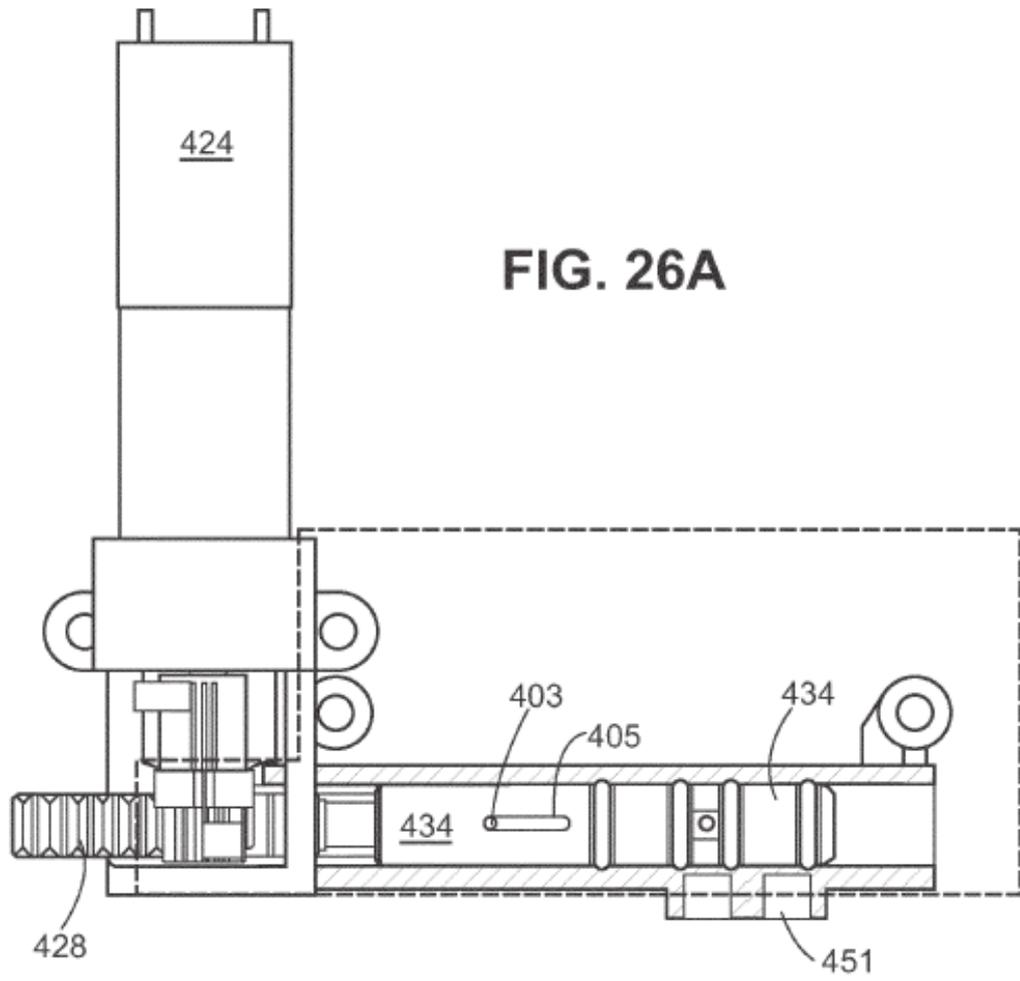
**FIG. 22**

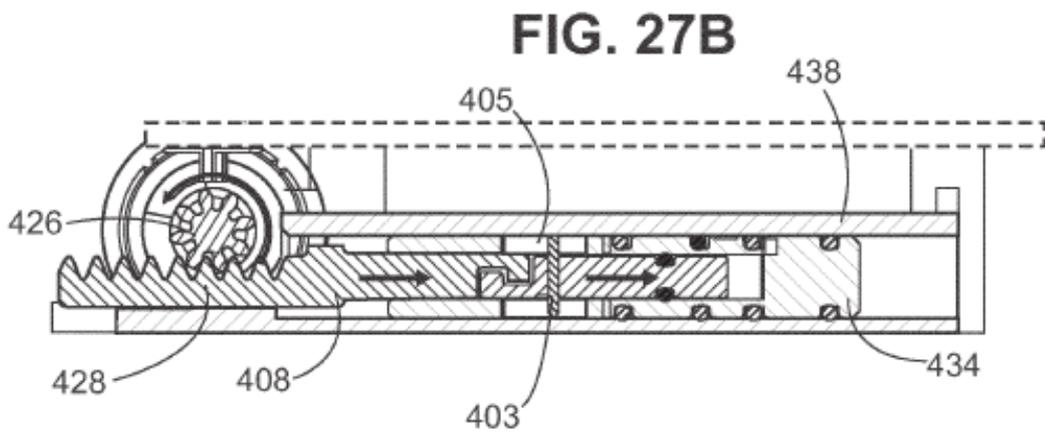
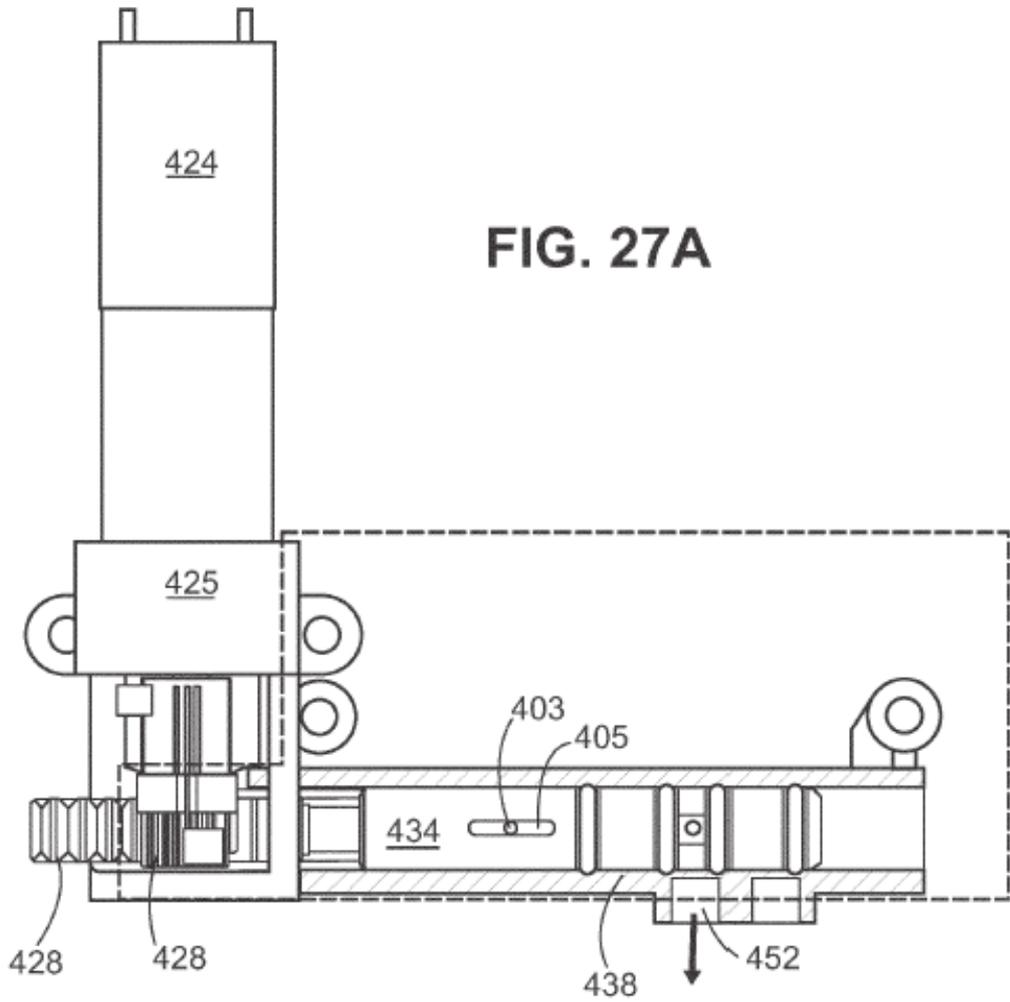


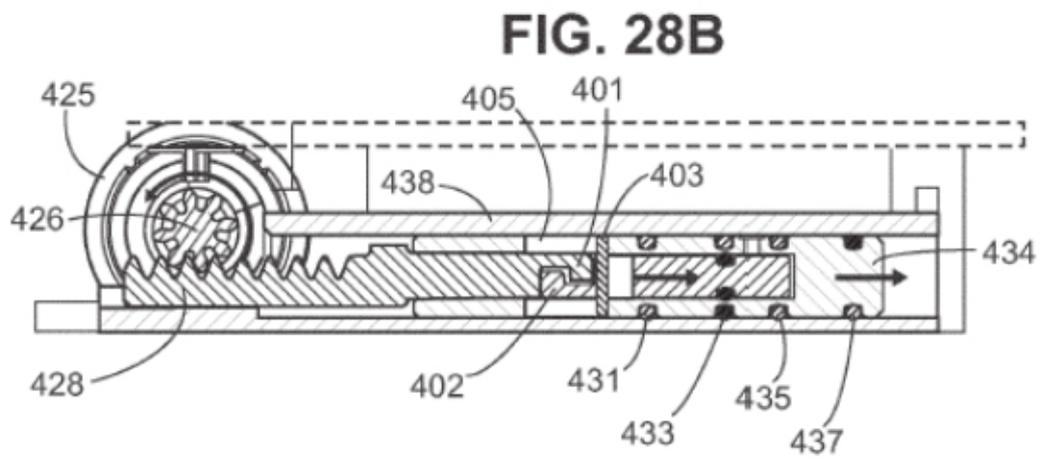
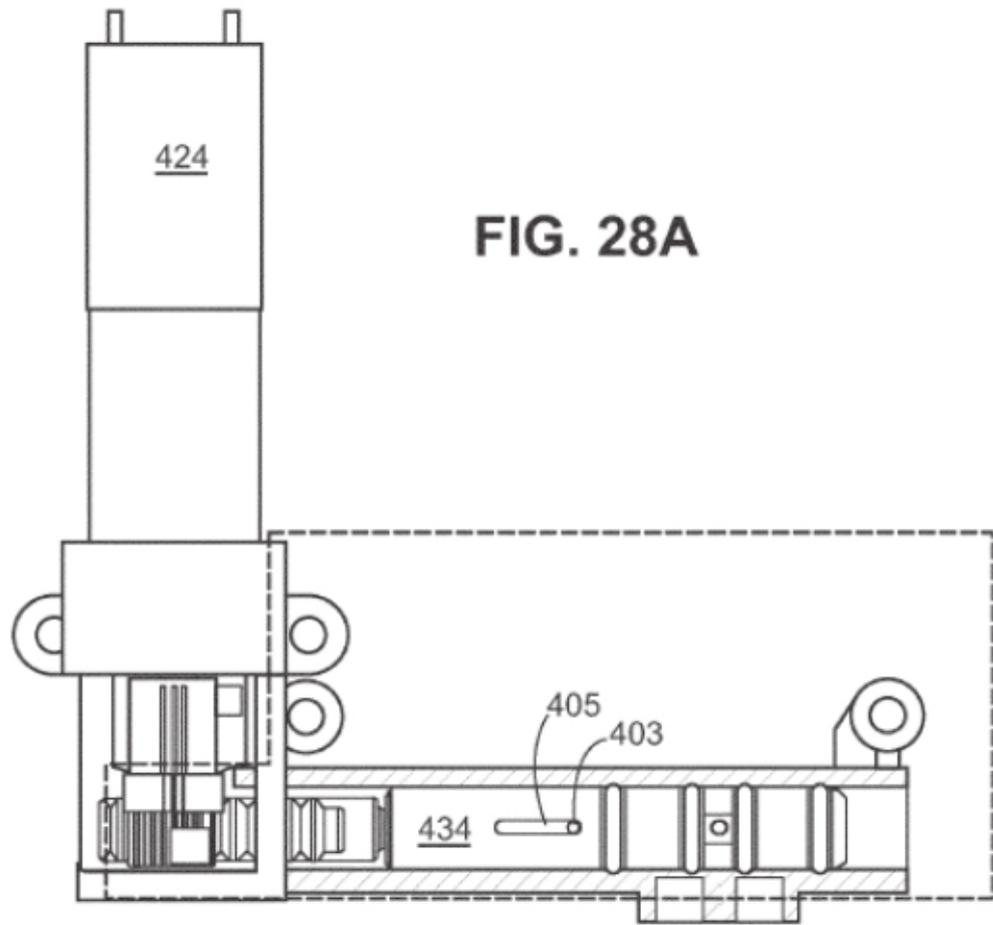
**FIG. 23**











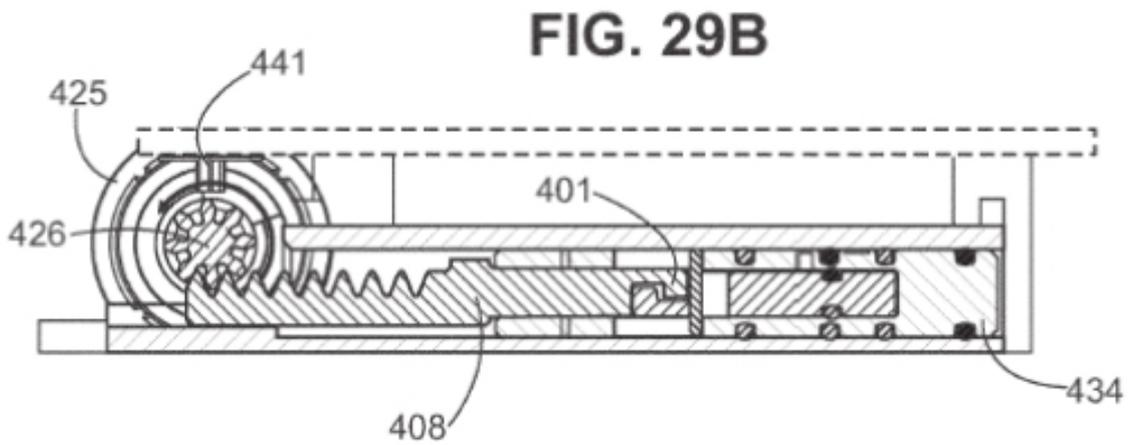
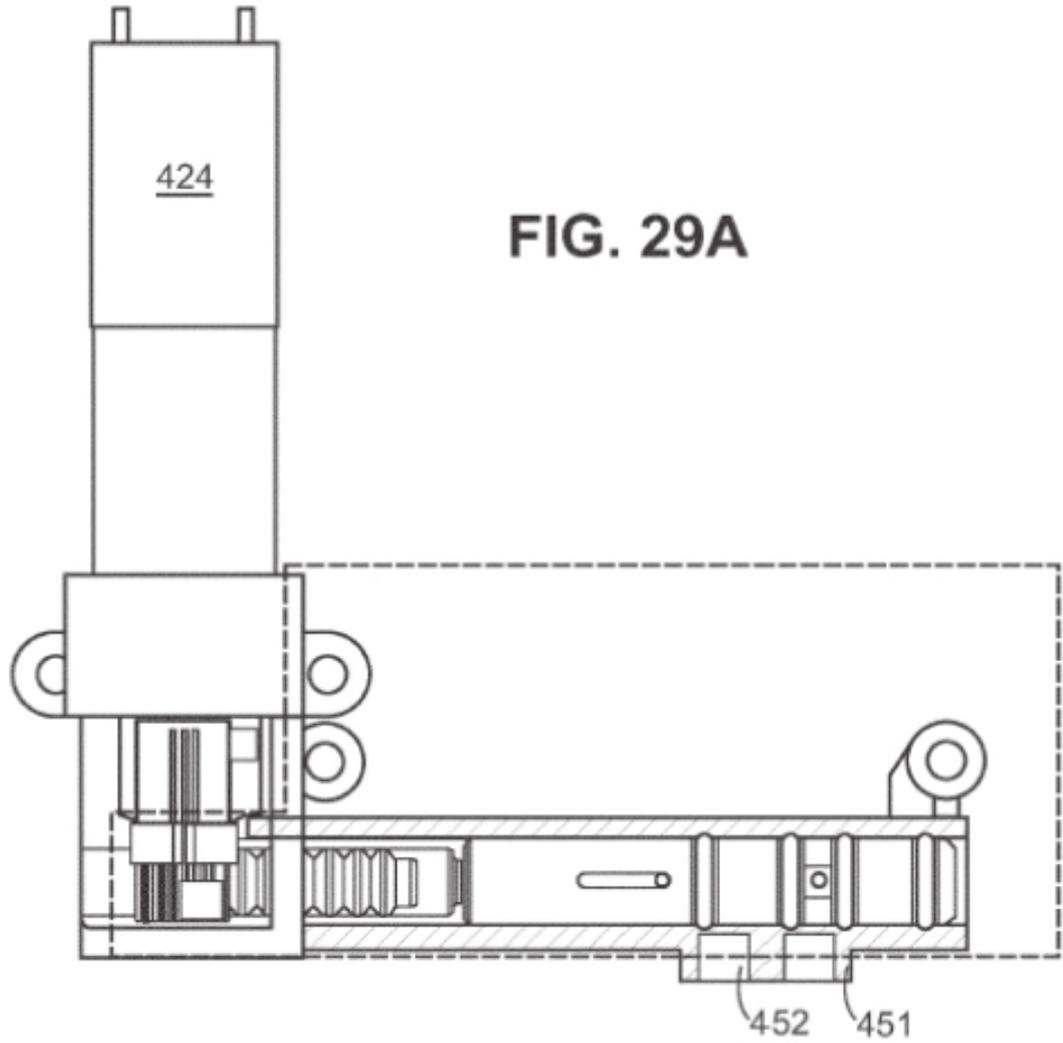
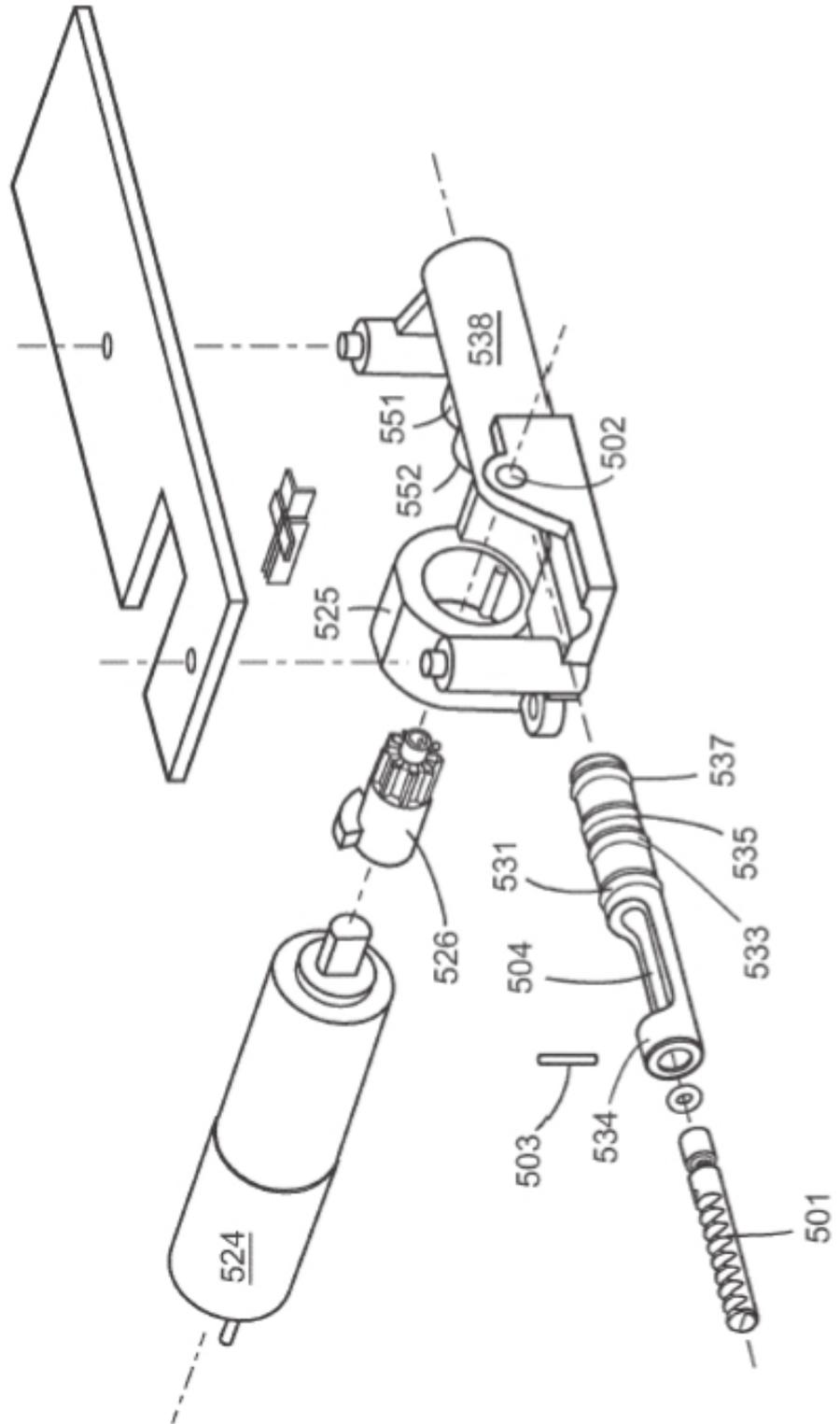
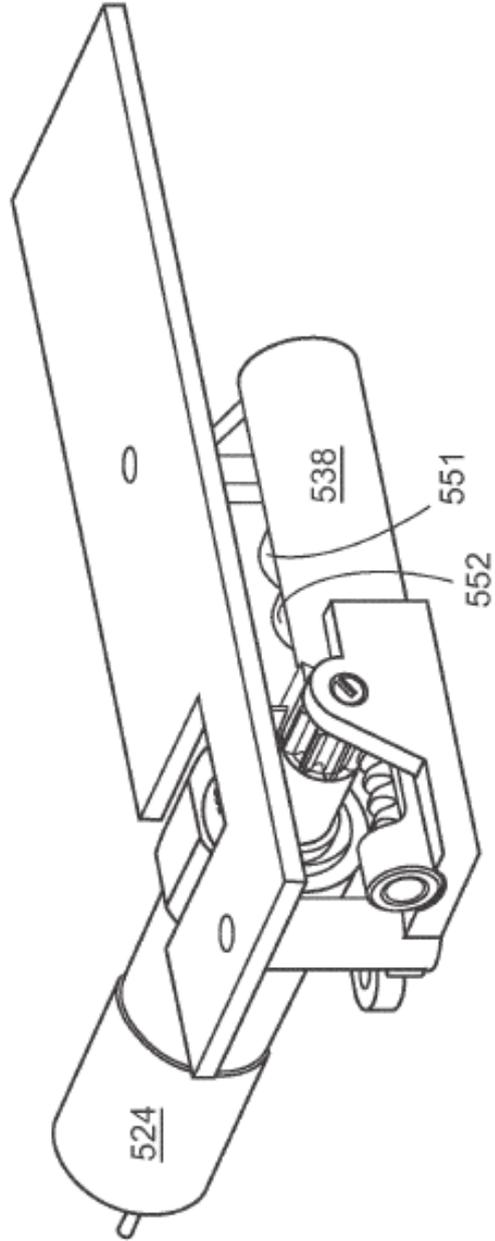


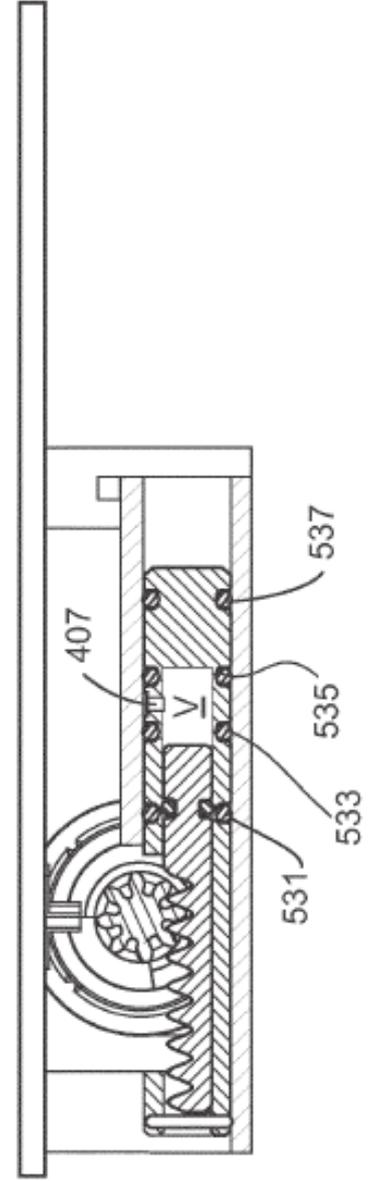
FIG. 30



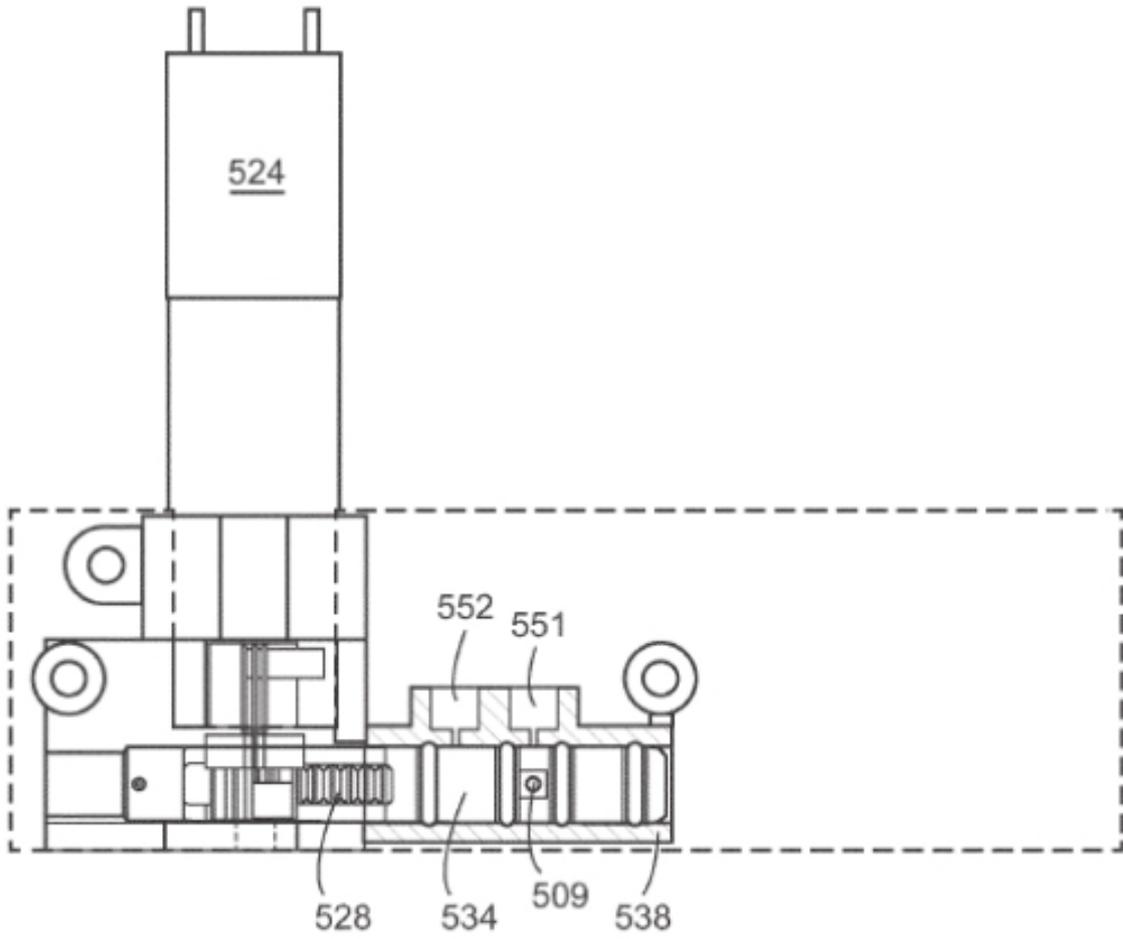
**FIG. 31**



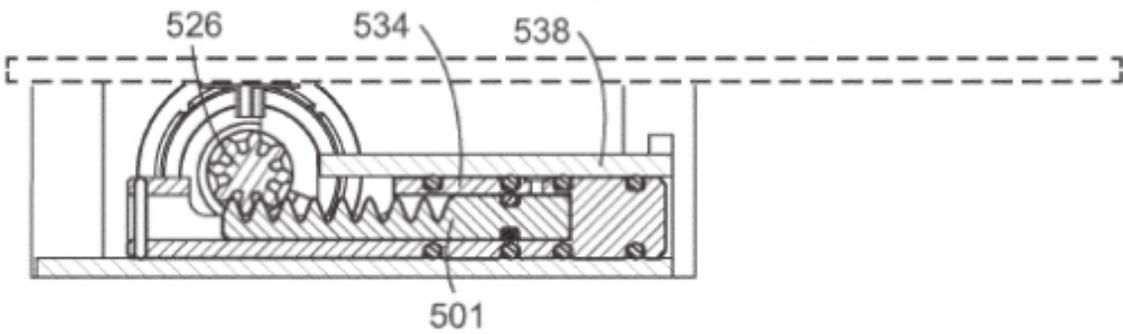
**FIG. 32**



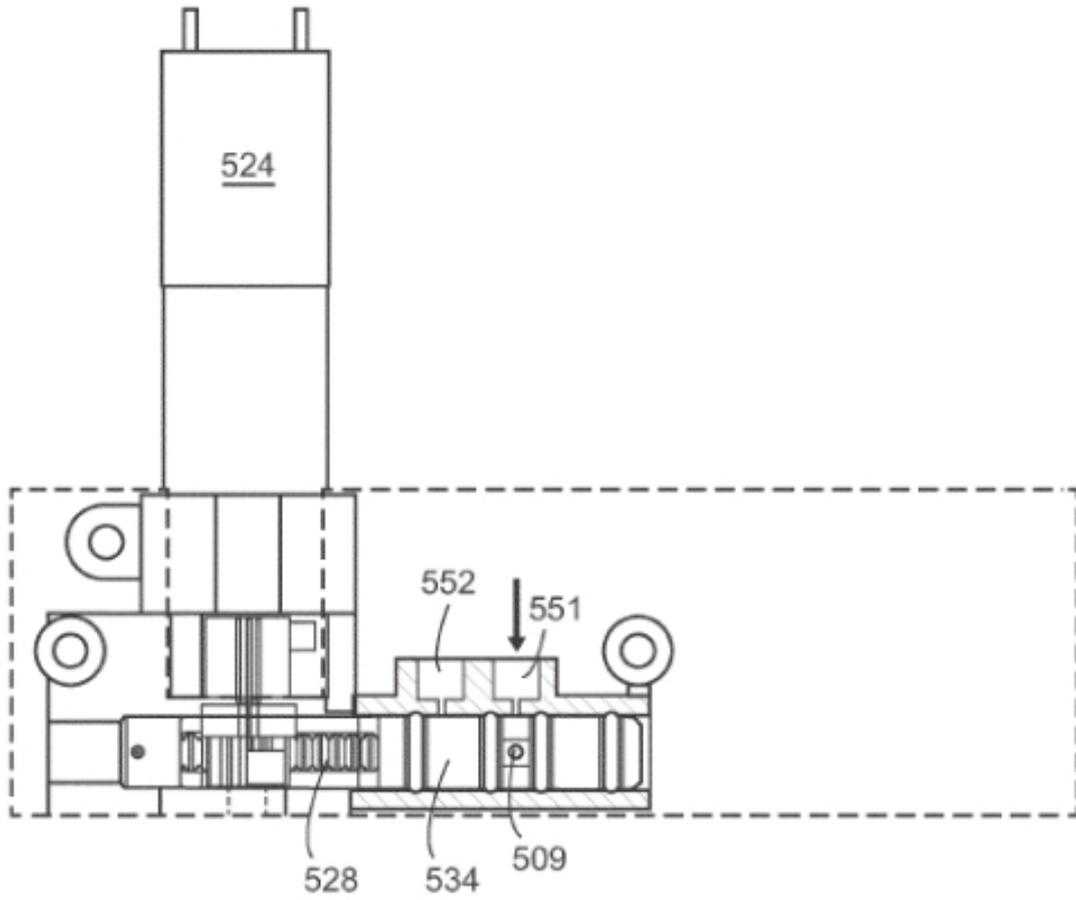
**FIG. 33A**



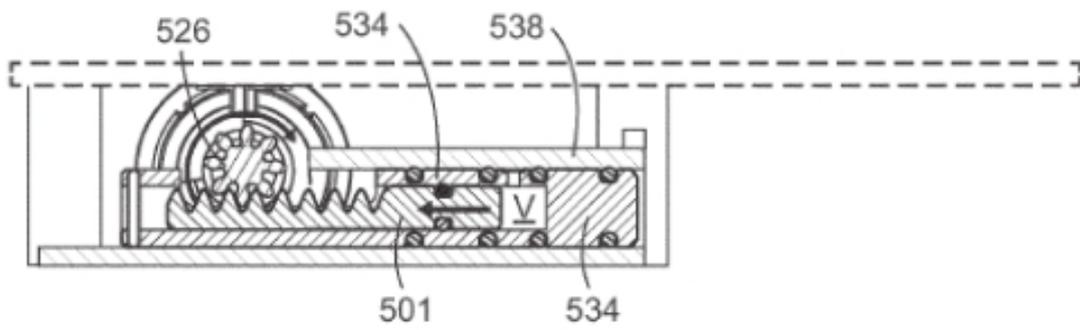
**FIG. 33B**



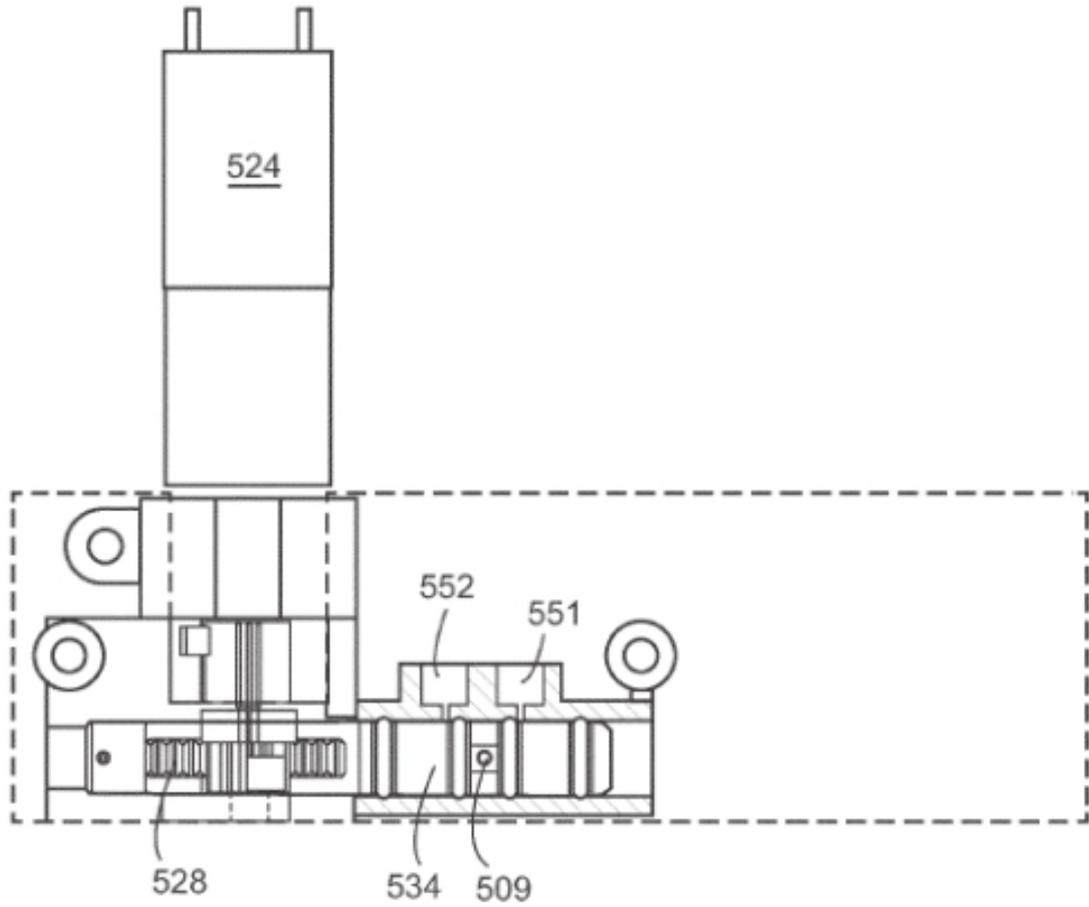
**FIG. 34A**



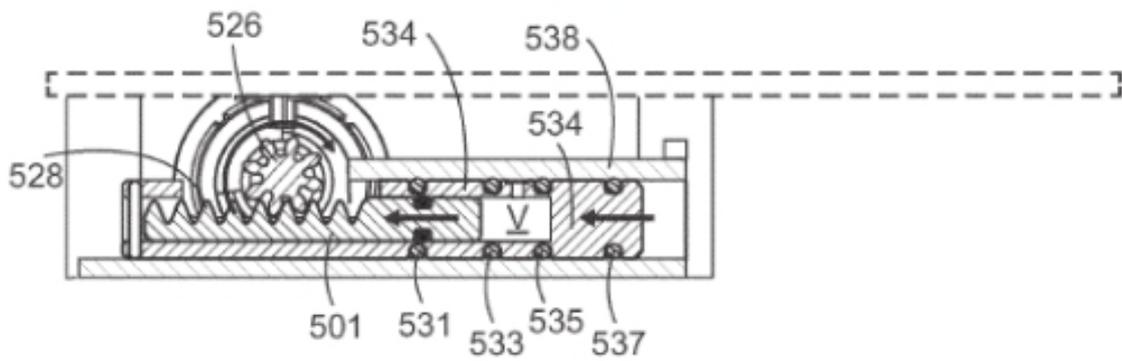
**FIG. 34B**



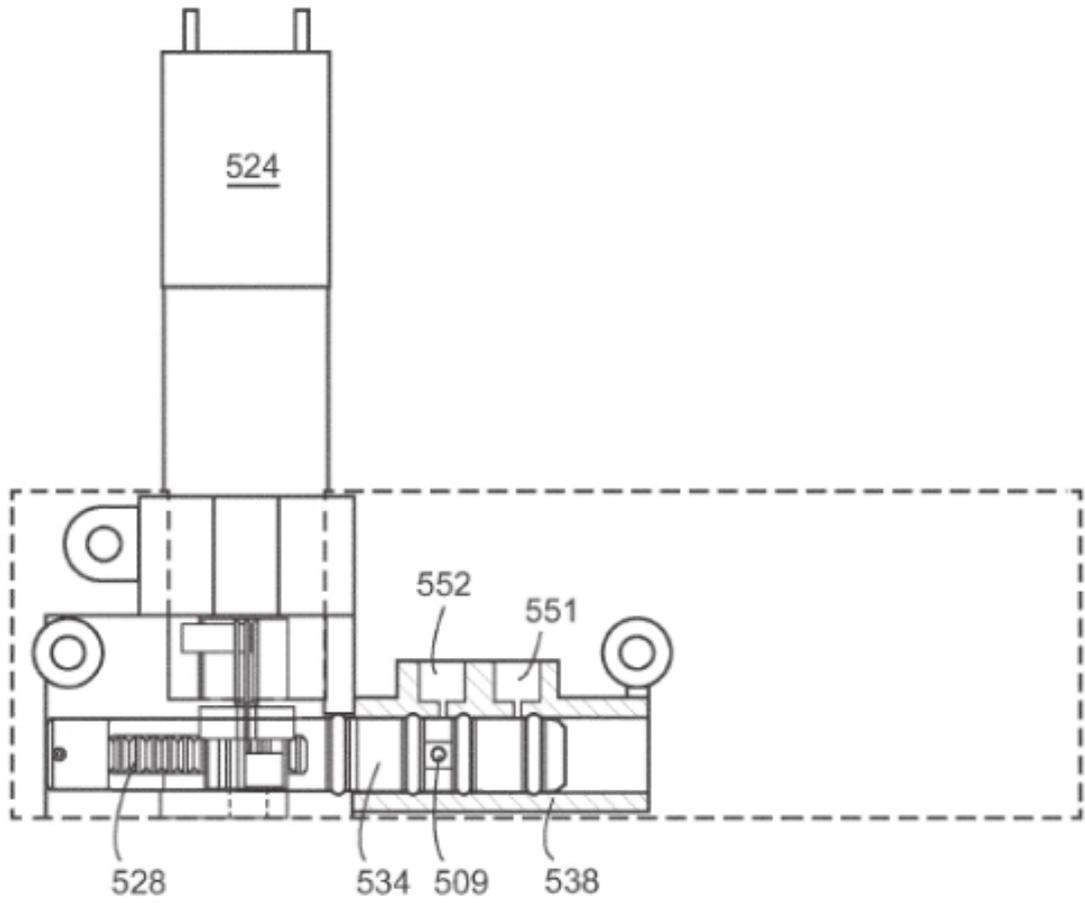
**FIG. 35A**



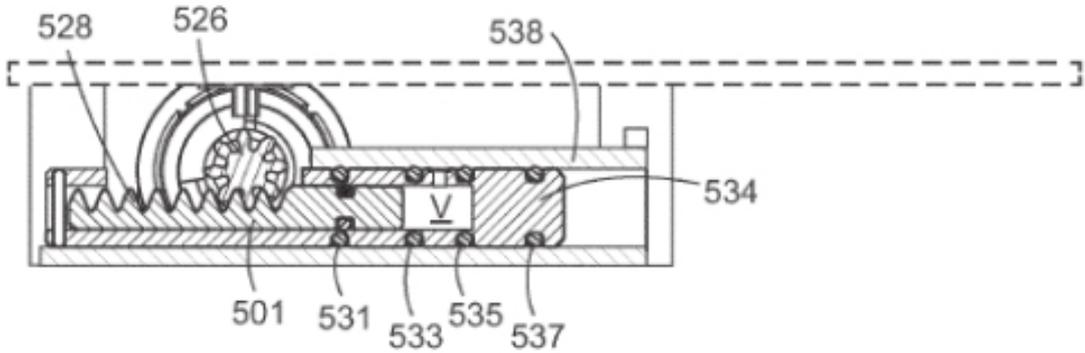
**FIG. 35B**



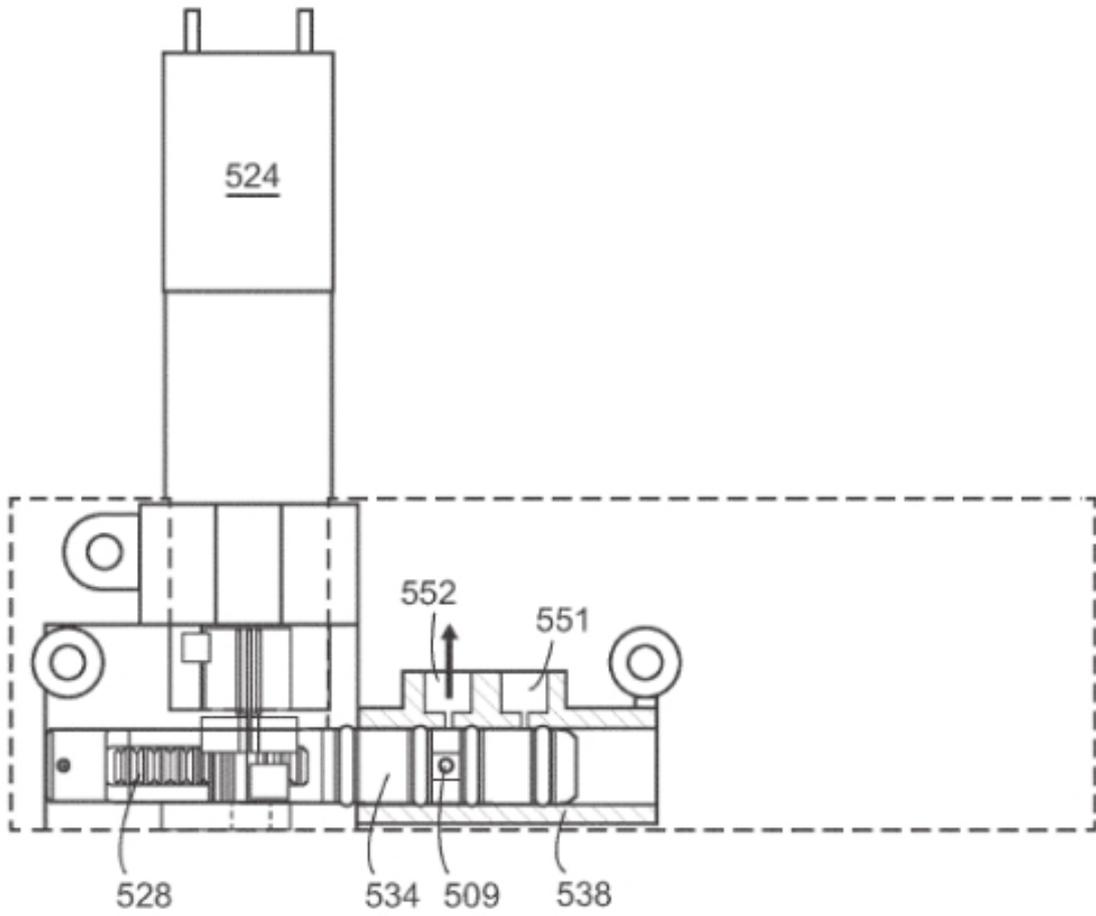
**FIG. 36A**



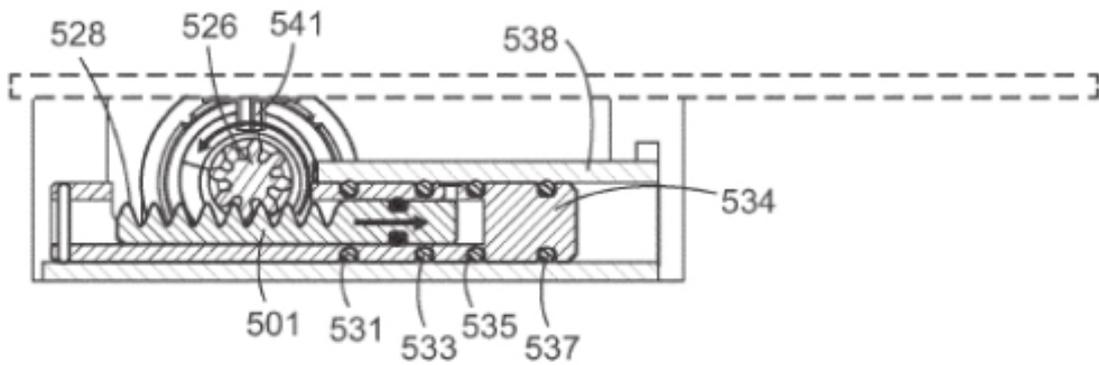
**FIG. 36B**



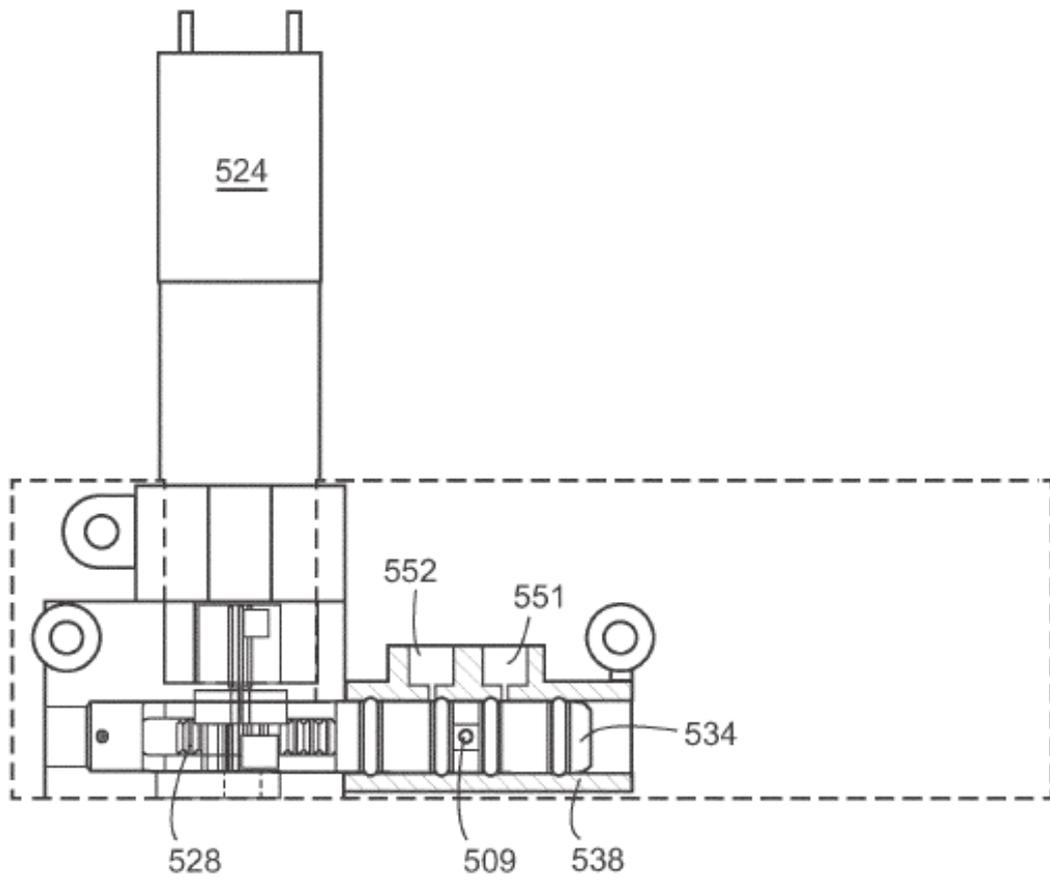
**FIG. 37A**



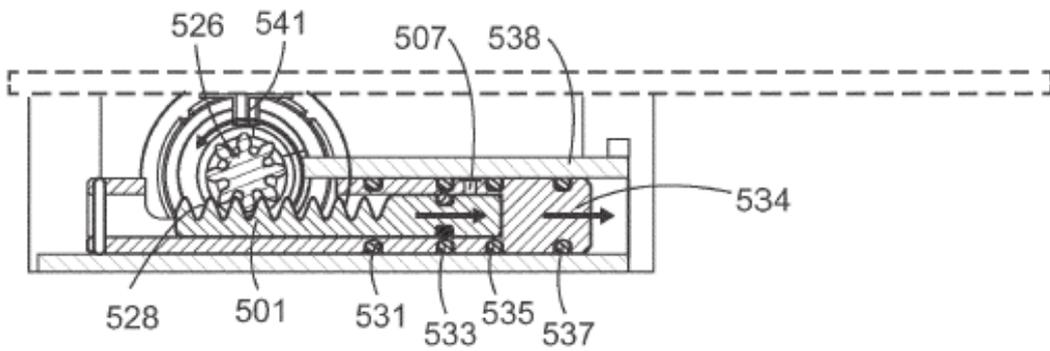
**FIG. 37B**



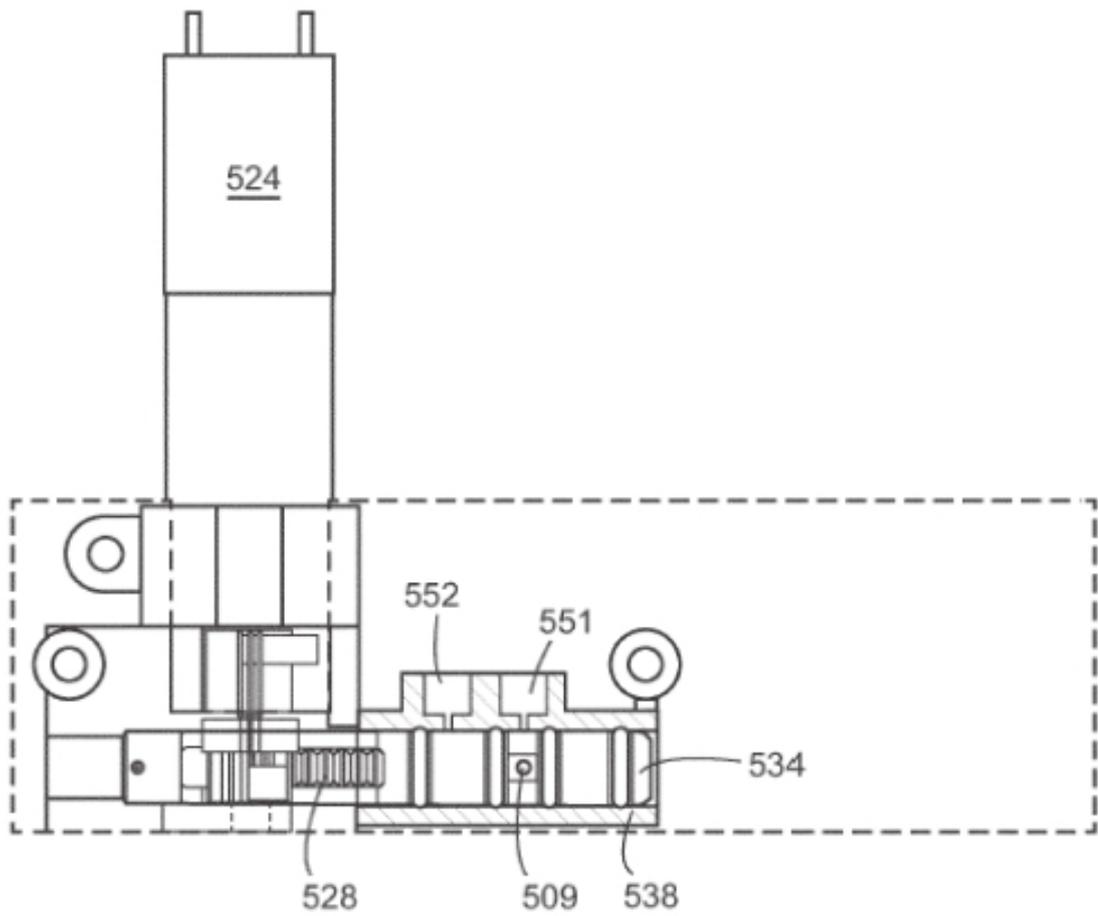
**FIG. 38A**



**FIG. 38B**



**FIG. 39A**



**FIG. 39B**

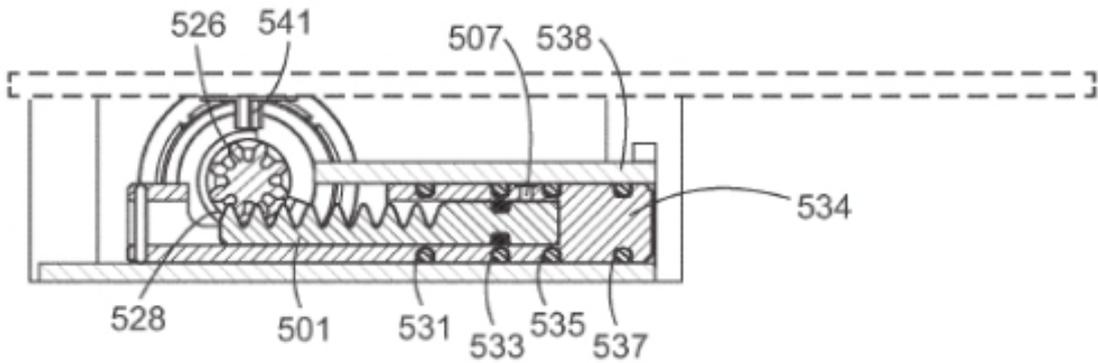


FIG. 40

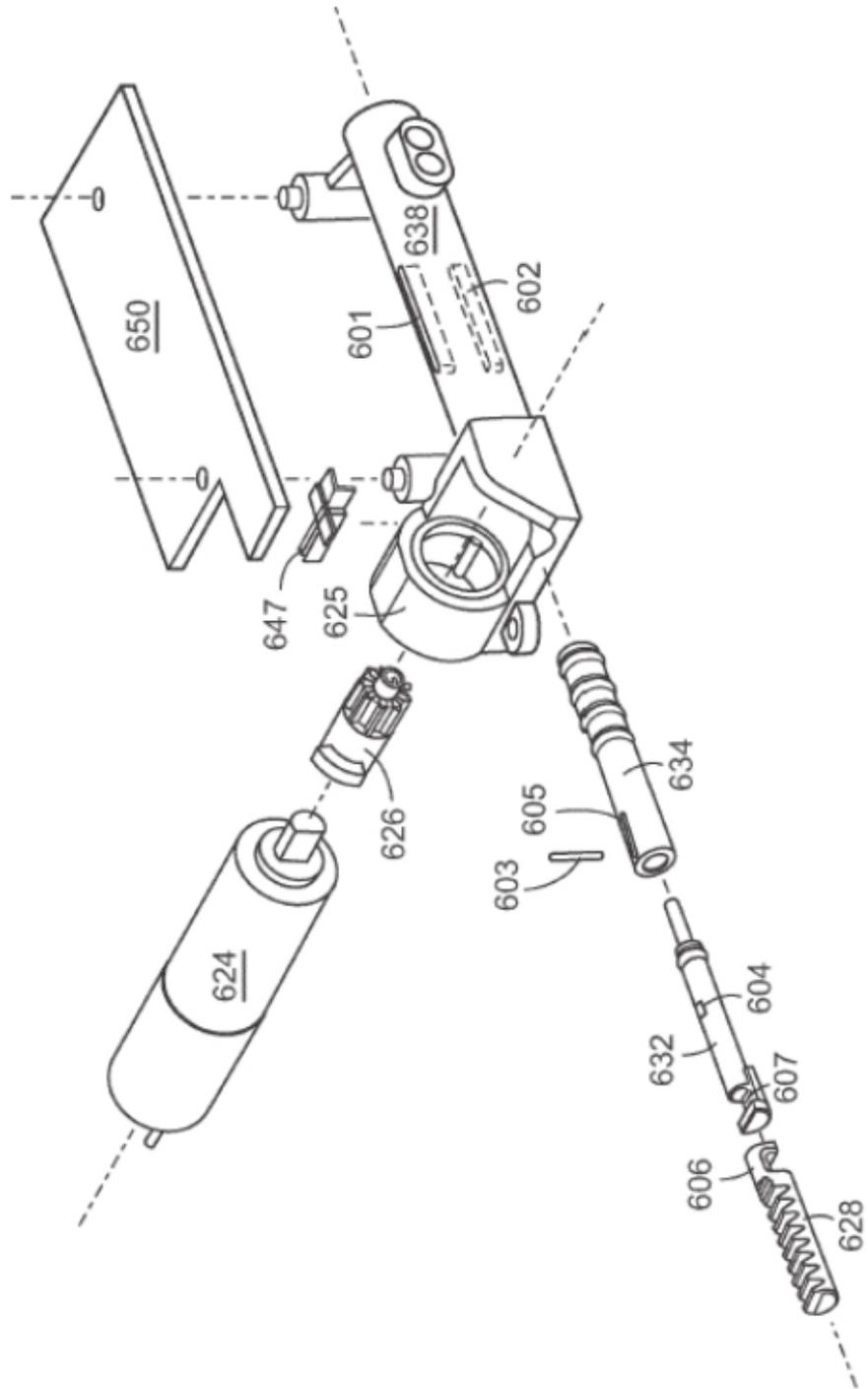
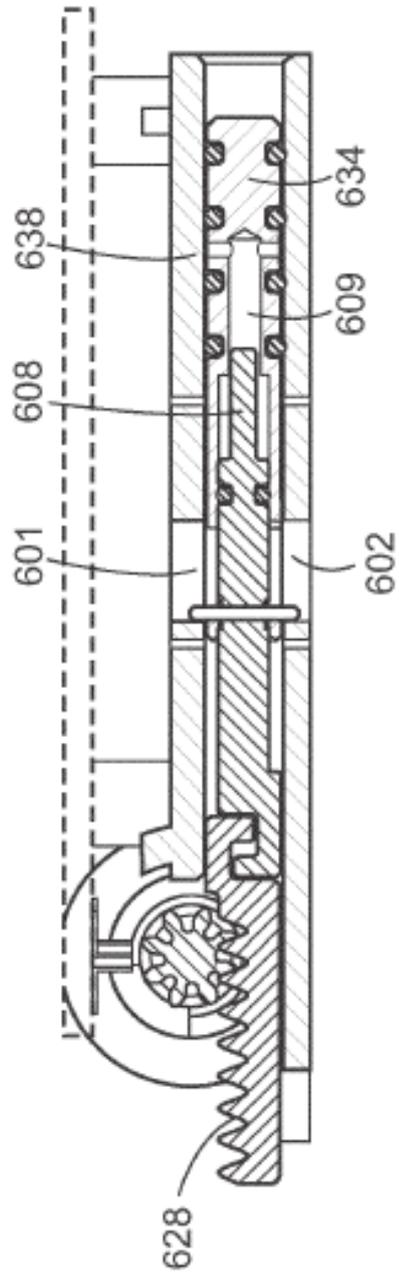
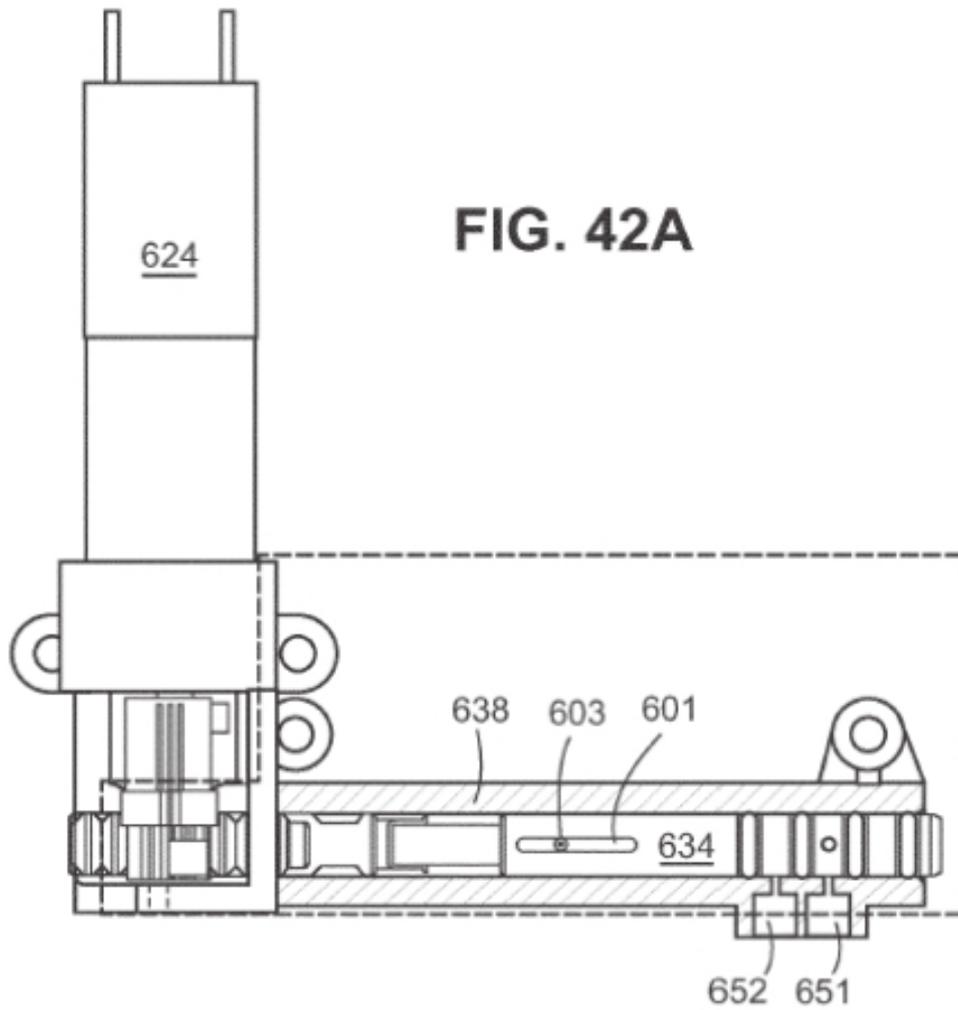
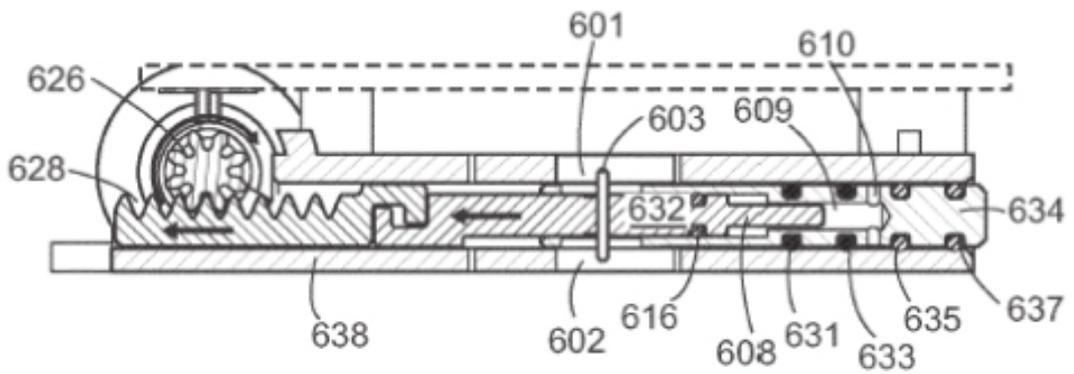


FIG. 41





**FIG. 42B**



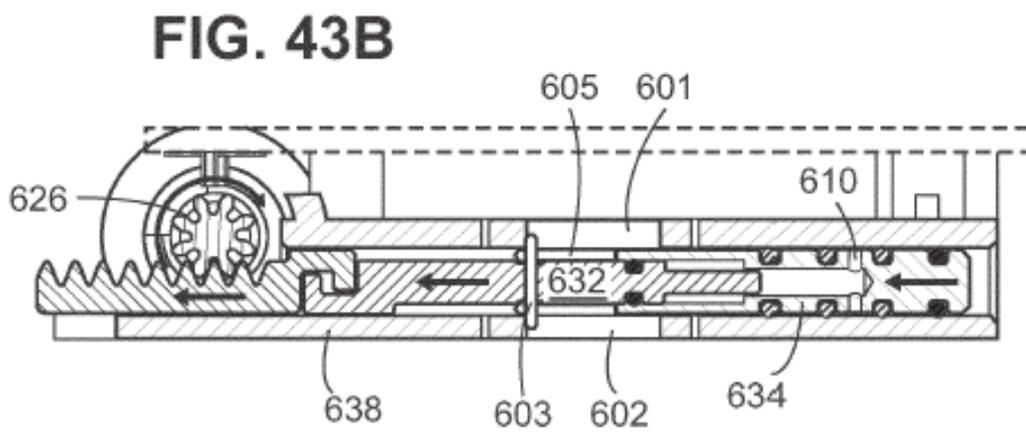
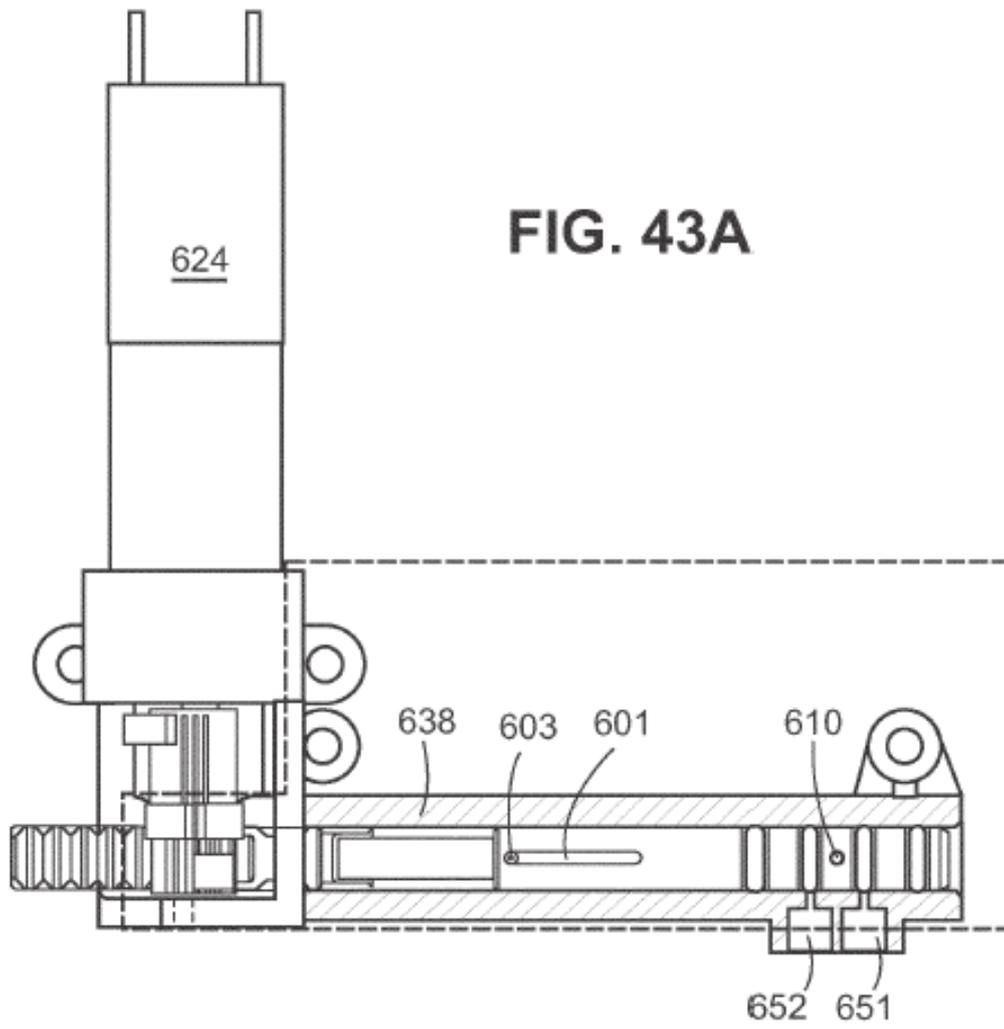


FIG. 44A

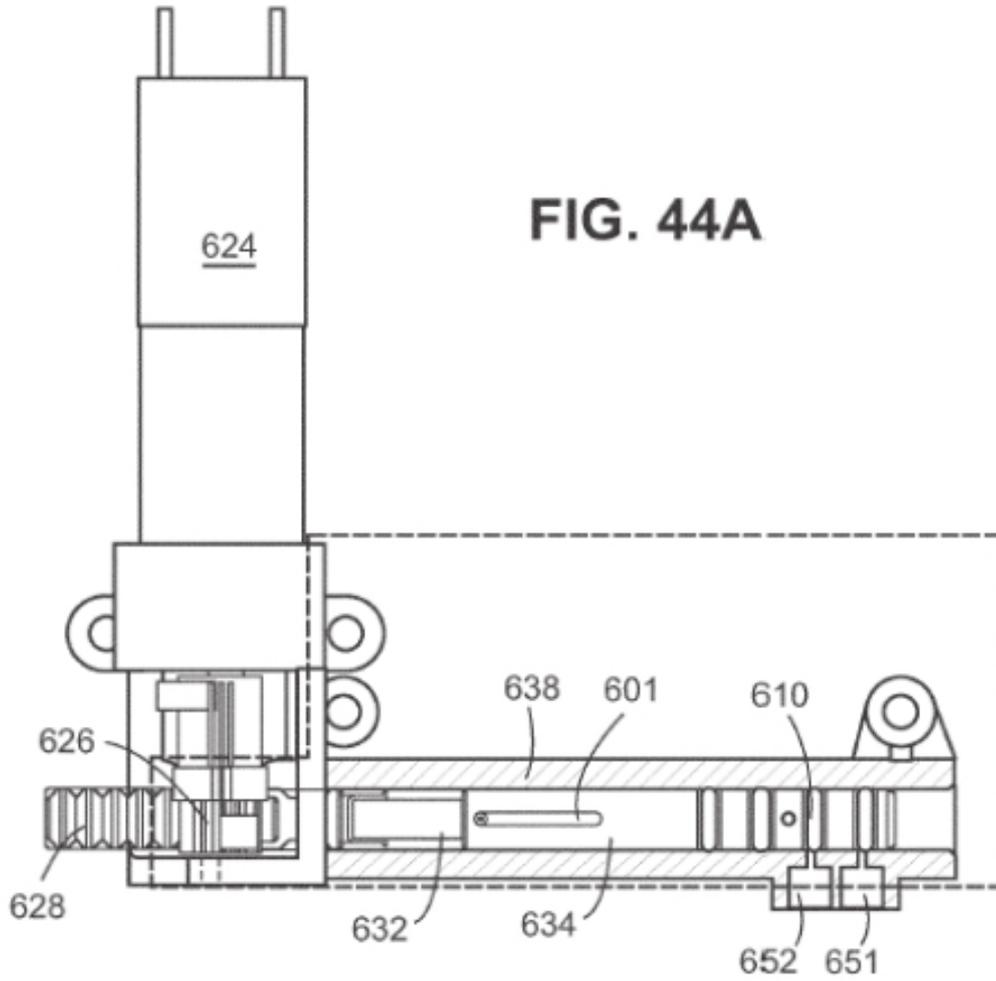


FIG. 44B

