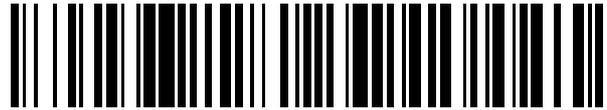


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 303**

51 Int. Cl.:

A61M 5/32 (2006.01)

B43K 23/12 (2006.01)

B43K 5/16 (2006.01)

B43K 5/17 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.08.2014 PCT/EP2014/068021**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.03.2015 WO15028439**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2014 E 14755380 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2020 EP 3038678**

54 Título: **Capuchón para un dispositivo de administración de fármacos**

30 Prioridad:

29.08.2013 EP 13182224

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

20.07.2020

73 Titular/es:

**SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
(100.0%)**

**Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt am Main, DE**

72 Inventor/es:

PLUMPTRE, DAVID AUBREY

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 774 303 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

Capuchón para un dispositivo de administración de fármacos

La invención se refiere a un capuchón para un dispositivo de administración de fármacos y a una disposición de dispositivo de administración de fármacos que comprende dicho capuchón.

5 Los dispositivos de administración de fármacos de tipo pluma se aplican cuando personas sin capacitación médica formal aplican inyecciones regularmente. Esto puede ser cada vez más común entre los pacientes que tienen diabetes en los que el autotratamiento permite a dichos pacientes llevar una gestión eficaz de su enfermedad. En la práctica, dicho dispositivo de administración de fármacos permite a un usuario seleccionar y dispensar de manera individual un número de dosis variables según el usuario de un medicamento. De manera alternativa, los dispositivos de dosis fija
10 permiten la dispensación de una dosis predefinida sin la posibilidad de aumentar o disminuir la dosis establecida.

Hay básicamente dos tipos de dispositivos de administración de fármacos: dispositivos reiniciables (es decir, reutilizables) y no reiniciables (es decir, desechables). Por ejemplo, los dispositivos de administración de tipo pluma desechables no tienen cartuchos precargados extraíbles.

15 La parte distal de un dispositivo de administración de fármacos que puede incluir el cartucho y/o un conjunto de aguja puede estar protegida por un capuchón. Los capuchones se conocen también en el campo de los instrumentos de escritura, tal como se muestra en los documentos US 2004/0052571 A1, EP 1674289 A2 y US 2.495.080. El documento WO 2009/152397 A1 muestra un dispositivo de administración de fármacos que se materializa como una jeringa retráctil.

20 Un deseo es proporcionar, en particular con respecto a los dispositivos de administración de fármacos de tipo pluma no desechables, un capuchón con capacidad de fijación para un dispositivo de administración de fármacos que sea robusto y que tenga un aspecto de alta calidad y un tacto agradable.

La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjunto.

25 Este objetivo se consigue mediante un capuchón para un dispositivo de administración de fármacos según la reivindicación 1, teniendo el capuchón un extremo distal y un extremo proximal. El capuchón tiene una abertura en el extremo proximal y comprende además un elemento de capuchón exterior con forma de manguito. El elemento de capuchón exterior tiene un extremo proximal plegado. Un elemento de capuchón interior con forma de manguito está situado en el interior del elemento de capuchón exterior; el elemento de capuchón interior comprende una región deformable y unos medios de ajuste a presión de capuchón. Los medios de ajuste a presión de capuchón están
30 situados en el interior de una sección proximal del elemento de capuchón interior y son adecuados para acoplarse con unos medios de retención de capuchón situados en un porta-cartuchos de un dispositivo de administración de fármacos.

La región deformable del elemento de capuchón interior es deformable al interior de un hueco entre el elemento de capuchón interior y el elemento de capuchón exterior.

35 La expresión "extremo distal" del dispositivo de administración de fármacos o un componente del mismo puede hacer referencia al extremo del dispositivo o del componente que está más cerca del extremo de dispensación del dispositivo. La expresión "extremo proximal" del dispositivo de administración de fármacos o de un componente del mismo puede hacer referencia al extremo del dispositivo o del componente que está más lejos del extremo de dispensación del dispositivo.

40 El extremo proximal de un capuchón con forma de manguito es el extremo abierto a través del cual se inserta la parte distal del dispositivo de administración de fármacos.

45 Dicho capuchón permite cubrir y proteger la parte distal del dispositivo de administración de fármacos. El capuchón puede fijarse de manera liberable sobre el porta-cartuchos. La interacción de los medios de ajuste a presión de capuchón, la región deformable y el hueco permite fijar el capuchón, una fijación segura del capuchón y una separación del capuchón. En una realización, el capuchón puede tener forma de manguito, en el que el extremo distal está cerrado y el extremo proximal tiene una abertura a través de la cual la parte distal del dispositivo de administración de fármacos puede insertarse en el capuchón. El capuchón está diseñado de manera que cubra una parte distal de los dispositivos de administración de fármacos y sea capaz de una conexión de ajuste a presión con el dispositivo de administración de fármacos. Una conexión de ajuste a presión es una conexión de ajuste de forma entre unos medios de ajuste a presión y unos medios de ajuste a presión móviles o deformables correspondientes que puede acoplarse a los medios de
50 ajuste a presión. Unas protuberancias pueden acoplarse a unas cavidades o unos salientes/dedos pueden acoplarse detrás de unos bordes, por ejemplo.

La región deformable permite bloquear y liberar la conexión de ajuste a presión con el dispositivo de administración de fármacos. La región deformable puede estar realizada en un material elástico que vuelve a su forma original después de deformarse. La deformación ocurre cuando una fuerza impacta sobre la región deformable. Si el material es elástico, la región volverá a su forma y su tamaño iniciales cuando la fuerza se elimine.

- 5 Los medios de ajuste a presión de capuchón pueden acoplarse con unos medios de retención de capuchón situados en el dispositivo de administración de fármacos, formando de esta manera la conexión de ajuste a presión liberable. Los medios de ajuste a presión de capuchón pueden comprender una parte elevada, por ejemplo, un dedo o un saliente. La parte elevada se bloquea en su sitio detrás de un borde de los medios de retención de capuchón correspondientes situados en el dispositivo de administración de fármacos después de la fijación del capuchón.
- 10 Preferiblemente, los medios de ajuste a presión de capuchón están situados en una sección proximal del capuchón, que puede ser una sección proximal del elemento de capuchón interior.

El hueco puede ser el espacio entre los elementos de capuchón interior y exterior separados uno del otro en la región de la región deformable. En una realización, el hueco puede ser una cavidad situada en la superficie interior del elemento de capuchón exterior.

- 15 La combinación de un elemento de capuchón interior y un elemento de capuchón exterior permite proporcionar componentes interiores y exteriores optimizados. El componente exterior puede tener una superficie robusta. El componente interior puede estar realizado en un material más sensible que se puede producirse y moldearse fácilmente en la forma deseada.

- 20 El elemento de capuchón exterior puede estar realizado en metal, por ejemplo, aluminio. En una realización, el hueco es una cavidad en la superficie interior del elemento de capuchón exterior; el capuchón puede estar formado como al menos un rebaje que se extiende de manera al menos parcialmente circunferencial sobre la superficie interior del elemento de capuchón exterior. Este rebaje puede formarse de una manera fácil, por ejemplo, mediante embutición de la sección proximal del elemento de capuchón exterior de manera que sea más delgada que las secciones distal y media y, a continuación, plegando hacia atrás el labio proximal del elemento de capuchón exterior. La región delgada que es distal con respecto al labio plegado forma la cavidad. El labio plegado forma el borde proximal de la cavidad. El espesor del elemento de capuchón exterior en la región de la cavidad es menor que en las secciones distal o media del elemento de capuchón exterior.
- 25

- 30 En una realización, un elemento de capuchón exterior de aluminio fabricado mediante embutición tiene un borde enrollado hacia el extremo abierto. La aplicación de este extremo enrollado permite asegurar el componente de capuchón interior y deja espacio adicional para que el componente de capuchón interior se flexione durante la fijación del capuchón al dispositivo de administración de fármacos.

- 35 Los medios de ajuste a presión de capuchón están situados en la región deformable o adyacentes a la región deformable; en este último caso, están situados preferiblemente proximalmente con respecto a la región deformable. La deformación de la región deformable permite bloquear y liberar la conexión de ajuste a presión del capuchón con el dispositivo de administración de fármacos.

- 40 En una realización, el extremo proximal de los medios de ajuste a presión de capuchón está situado proximalmente con respecto al borde proximal de la cavidad del elemento de capuchón exterior. Esta disposición permite aplicar un par de torsión a la región deformable ya que el extremo proximal de los medios de ajuste a presión de capuchón permanece en su posición cuando las fuerzas impactan en los medios de ajuste a presión de capuchón durante la fijación. De manera alternativa, el extremo proximal de los medios de ajuste a presión de capuchón está situado distalmente con respecto al borde proximal de la cavidad del elemento de capuchón exterior.

- 45 Los medios de ajuste a presión de capuchón pueden comprender una parte elevada que forma un saliente o un dedo que permite bloquear el capuchón en su posición después de la fijación. El espesor del elemento de capuchón interior en al menos una parte de la región deformable es menor que en otras secciones del elemento de capuchón interior. La región deformable puede formarse de manera que el elemento de capuchón interior tenga una cavidad en la superficie interior; siendo la cavidad adecuada para acoplarse a los medios de retención de capuchón elevados situados en el dispositivo de administración de fármacos.

Preferiblemente, el elemento de capuchón interior está realizado en plástico, lo que permite una fácil fabricación.

- 50 En una realización, los elementos de capuchón interior y exterior tienen ambas formas de manguito; siendo el elemento de capuchón interior adecuado para recibir la sección distal del dispositivo de administración de fármacos; el elemento de capuchón exterior robusto sirve de protección. El elemento de capuchón interior y el elemento de capuchón exterior pueden estar conectados mediante medios adecuados; por ejemplo, medios adhesivos, bloqueo positivo y/o bloqueo por fricción.

5 En una realización, el capuchón comprende un elemento de fijación con una característica de conexión, teniendo el elemento de capuchón exterior una abertura, y comprendiendo el elemento de capuchón interior una característica de conexión correspondiente. Una sección del elemento de fijación se extiende a través de la abertura del elemento de capuchón exterior de manera que el elemento de fijación se conecte al elemento de capuchón interior mediante una interacción de la característica de conexión y la característica de conexión correspondiente. Dicho elemento de fijación puede ser una pinza que permite conectar el dispositivo de administración de fármacos por medio del capuchón a un bolsillo de una camisa o una chaqueta.

10 Una disposición de dispositivo de administración de fármacos comprende un capuchón tal como se ha descrito anteriormente y un dispositivo de administración de fármacos que comprende unos medios de retención de capuchón que son adecuados para formar una conexión de ajuste a presión con los medios de ajuste a presión de capuchón.

El término "medicamento" o "fármaco", tal como se usa en la presente memoria, se refiere preferiblemente una formulación farmacéutica que contiene al menos un compuesto farmacéuticamente activo,

15 en el que, en una realización, el compuesto farmacéuticamente activo tiene un peso molecular de hasta 1.500 Da y/o es un péptido, una proteína, un polisacárido, una vacuna, un ADN, un ARN, una enzima, un anticuerpo o un fragmento del mismo, una hormona o un oligonucleótido, o una mezcla de los compuestos farmacéuticamente activos indicados anteriormente,

20 en el que, en una realización adicional, el compuesto farmacéuticamente activo es útil para el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes mellitus o complicaciones asociadas con diabetes mellitus, tales como retinopatía diabética, trastornos de tromboembolismo tales como tromboembolismo de vena profunda o pulmonar, síndrome coronario agudo (ACS), angina, infarto de miocardio, cáncer, degeneración macular, inflamación, fiebre del heno, aterosclerosis y/o artritis reumatoide,

en el que, en una realización adicional, el compuesto farmacéuticamente activo comprende al menos un péptido para el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes mellitus o complicaciones asociadas con diabetes mellitus, tales como retinopatía diabética,

25 en el que, en una realización adicional, el compuesto farmacéuticamente activo comprende al menos una insulina humana o un análogo o derivado de insulina humana, péptido similar al glucagón (GLP-1) o un análogo o derivado del mismo, o exendina-3 o exendina-4 o un análogo o derivado de exendina-3 o exendina-4.

30 Los análogos de insulina son, por ejemplo, insulina humana Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32); insulina humana Lys(B3), Glu(B29); insulina humana Lys(B28), Pro(B29); insulina humana Asp(B28); insulina humana, en la que la prolina en la posición B28 es reemplazada por Asp, Lys, Leu, Val o Ala y en la que en la posición B29 Lys puede ser reemplazada por Pro; insulina humana Ala(B26); insulina humana Des(B28-B30); insulina humana Des(B27) e insulina humana Des(B30).

35 Los derivados de insulina son, por ejemplo, insulina humana B29-N-miristoil-des(B30); insulina humana B29-N-palmitoil-des(B30); insulina humana B29-N-miristoil; insulina humana B29-N-palmitoil; insulina humana B28-N-miristoil LysB28ProB29; insulina humana B28-N-palmitoil-LysB28ProB29; insulina humana B30-N-miristoil-ThrB29LysB30; insulina humana B30-N-palmitoil-ThrB29LysB30; insulina humana B29-N-(N-palmitoil-Y-glutamil)-des(B30); insulina humana B29-N-(N-litocolil-Y-glutamil)-des(B30); insulina humana B29-N-(ω -carboxiheptadecanoil)-des(B30) e insulina humana B29-N-(ω -carboxihepta-decanoil).

40 Exendina-4 por ejemplo significa Exendina-4 (1-39), un péptido de la secuencia H His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-NH₂.

Los derivados de exendina-4 se seleccionan, por ejemplo, de entre la siguiente lista de compuestos:

H-(Lys)4-des Pro36, des Pro37 Exendina-4(1-39)-NH₂,

H-(Lys)5-des Pro36, des Pro37 Exendina-4(1-39)-NH₂,

45 des Pro36 Exendina-4(1-39),

des Pro36 [Asp28] Exendina-4(1-39),

des Pro36 [IsoAsp28] Exendina-4(1-39),

des Pro36 [Met(O)14, Asp28] Exendina-4(1-39),

ES 2 774 303 T3

- des Pro36 [Met(O)14, IsoAsp28] Exendina-4(1-39),
des Pro36 [Trp(O2)25, Asp28] Exendina-4(1-39),
des Pro36 [Trp(O2)25, IsoAsp28] Exendina-4(1-39),
des Pro36 [Met(O)14 Trp(O2)25, Asp28] Exendina-4(1-39),
5 des Pro36 [Met(O)14 Trp(O2)25, IsoAsp28] Exendina-4(1-39); o
des Pro36 [Asp28] Exendina-4(1-39),
des Pro36 [IsoAsp28] Exendina-4(1-39),
des Pro36 [Met(O)14, Asp28] Exendina-4(1-39),
des Pro36 [Met(O)14, IsoAsp28] Exendina-4(1-39),
10 des Pro36 [Trp(O2)25, Asp28] Exendina-4(1-39),
des Pro36 [Trp(O2)25, IsoAsp28] Exendina-4(1-39),
des Pro36 [Met(O)14 Trp(O2)25, Asp28] Exendina-4(1-39),
des Pro36 [Met(O)14 Trp(O2)25, IsoAsp28] Exendina-4(1-39),
en los que el grupo -Lys6-NH2 puede estar unido al extremo C del derivado de Exendina-4;
15 o un derivado de Exendina-4 de la secuencia
des Pro36 Exendina-4(1-39)-Lys6-NH2 (AVE0010),
H-(Lys)6-des Pro36 [Asp28] Exendina-4(1-39)-Lys6-NH2,
des Asp28 Pro36, Pro37, Pro38 Exendina-4(1-39)-NH2,
H-(Lys)6-des Pro36, Pro38 [Asp28] Exendina-4(1-39)-NH2,
20 H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendina-4(1-39)-NH2,
des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
H-(Lys)6-des Pro36 [Trp(O2)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-Lys6-NH2,
25 H-des Asp28 Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O2)25] Exendina-4(1-39)-NH2,
H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O2)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-NH2,
H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O2)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-NH2,
des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O2)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O2)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
30 H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O2)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
H-(Lys)6-des Pro36 [Met(O)14, Asp28] Exendina-4(1-39)-Lys6-NH2,
des Met(O)14 Asp28 Pro36, Pro37, Pro38 Exendina-4(1-39)-NH2,
H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] Exendina-4(1-39)-NH2,
H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] Exendina-4(1-39)-NH2,
35 des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH2,

H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,

H-Asn-(Glu)5 des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,

H-Lys6-des Pro36 [Met(O)14, Trp(O₂)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-Lys6-NH₂,

H-des Asp28 Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Trp(O₂)25] Exendina-4(1-39)-NH₂,

5 H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] Exendina-4(1-39)-NH₂,

H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Trp(O₂)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-NH₂,

des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Trp(O₂)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,

H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Trp(O₂)25, Asp28] Exendina-4(S1-39)-(Lys)6-NH₂,

H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38[Met(O)14, Trp(O₂)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH₂;

10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los derivados de Exendina-4 indicados anteriormente.

Las hormonas son, por ejemplo, hormonas hipofisarias u hormonas hipotalámicas o péptidos reguladores activos y sus antagonistas tal como se enumeran en Rote Liste, ed. 2008, Capítulo 50, tales como gonadotropina (folitropina, lutropina, coriongonadotropina, menotropina), somatotropina (somatotropina), desmopresina, terlipresina, gonadorelina, triptorelina, leuprorelina, buserelina, nafarelina, goserelina.

15 Un polisacárido es, por ejemplo, un glucosaminoglucano, un ácido hialurónico, una heparina, una heparina de peso molecular bajo o una heparina de peso molecular ultra bajo o un derivado de la misma, o un sulfato, por ejemplo, una forma poli-sulfatada de los polisacáridos indicados anteriormente, y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Un ejemplo de una sal farmacéuticamente aceptable de una heparina de bajo peso molecular poli-sulfatada es la enoxaparina sódica.

20 Los anticuerpos son proteínas plasmáticas globulares (~150 kDa) que se conocen también como inmunoglobulinas que comparten una estructura básica. Debido a que tienen cadenas de azúcar añadidas a los residuos de aminoácidos, son glicoproteínas. La unidad funcional básica de cada anticuerpo es un monómero de inmunoglobulina (Ig) (que contiene solo una unidad Ig); los anticuerpos secretados pueden ser también diméricos con dos unidades Ig como con IgA, tetraméricos con cuatro unidades Ig como la IgM de peces teleosteos, o pentaméricos con cinco unidades Ig, como la IgM de mamíferos.

25 El monómero Ig es una molécula con forma de "Y" que consiste en cuatro cadenas de polipéptidos; dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas conectadas por enlaces disulfuro entre residuos de cisteína. Cada cadena pesada tiene una longitud de aproximadamente 440 aminoácidos; cada cadena ligera tiene aproximadamente una longitud de 220 aminoácidos. Cada una de las cadenas pesadas y ligeras contiene enlaces disulfuro intracadena que estabilizan su plegamiento. Cada cadena está compuesta por dominios estructurales denominados dominios Ig. Estos dominios contienen aproximadamente 70-110 aminoácidos y se clasifican en diferentes categorías (por ejemplo, variables o V, y constantes o C) según su tamaño y función. Tienen un pliegue característico de inmunoglobulina en el que dos láminas β crean una forma de "emparedado", unidas entre sí por interacciones entre las cisteínas conservadas y otros aminoácidos cargados.

35 Hay cinco tipos de cadenas pesadas de Ig de mamíferos representadas por α, δ, ε, γ y μ. El tipo de cadena pesada presente define el isotipo del anticuerpo; estas cadenas se encuentran en los anticuerpos IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, respectivamente.

40 Las diferentes cadenas pesadas difieren en tamaño y composición; α y γ contienen aproximadamente 450 aminoácidos y δ aproximadamente 500 aminoácidos, mientras que μ y ε tienen aproximadamente 550 aminoácidos. Cada cadena pesada tiene dos regiones, la región (CH) constante y la región (VH) variable. En una especie, la región constante es esencialmente idéntica en todos los anticuerpos del mismo isotipo, pero difiere en los anticuerpos de diferentes isotipos. Las cadenas pesadas γ, α y δ tienen una región constante compuesta por tres dominios Ig en tándem y una región bisagra para una flexibilidad añadida; las cadenas pesadas μ y ε tienen una región constante compuesta por cuatro dominios de inmunoglobulina. La región variable de la cadena pesada difiere en los anticuerpos producidos por diferentes células B, pero es la misma para todos los anticuerpos producidos por una sola célula B o clon de célula B. La región variable de cada cadena pesada tiene aproximadamente 110 aminoácidos de longitud y está compuesta por un único dominio Ig.

45

En los mamíferos, hay dos tipos de cadena ligera de inmunoglobulina representadas por λ y κ . Una cadena ligera tiene dos dominios sucesivos: un dominio (CL) constante y un dominio (VL) variable. La longitud aproximada de una cadena ligera es de 211 a 217 aminoácidos. Cada anticuerpo contiene dos cadenas ligeras que son siempre idénticas; solo hay un tipo de cadena ligera, κ o λ , presente por cada anticuerpo en los mamíferos.

5 Aunque la estructura general de todos los anticuerpos es muy similar, la propiedad única de un anticuerpo determinado viene determinada por las regiones (V) variables, tal como se ha detallado anteriormente. Más específicamente, los bucles variables, tres en la cadena ligera (VL) y tres en la cadena pesada (VH), son responsables de la unión al antígeno, es decir, para su especificidad antigénica. A estos bucles se hace referencia como regiones determinadoras de complementariedad (Complementarity Determining Regions, CDRs). Debido a que las CDRs de ambos dominios
 10 VH y VL contribuyen al sitio de unión al antígeno, es la combinación de las cadenas pesada y ligera, y no una de las mismas individualmente, la que determina la especificidad antigénica final.

Un "fragmento de anticuerpo" contiene al menos un fragmento de unión a antígeno, tal como se ha definido anteriormente, y exhibe esencialmente la misma función y especificidad que el anticuerpo completo del que se deriva el fragmento. La digestión proteolítica limitada con papaína escinde el prototipo Ig en tres fragmentos. Dos fragmentos amino terminales idénticos, conteniendo cada uno una cadena L completa y aproximadamente la mitad de una cadena H, son los fragmentos de unión a antígeno (Fab). El tercer fragmento, de tamaño similar pero que contiene la mitad terminal carboxilo de ambas cadenas pesadas con su enlace disulfuro intercadena, es el fragmento cristalizabile (Fc). El Fc contiene carbohidratos, sitios de unión a complemento y de unión a FcR. La digestión limitada de pepsina produce un único fragmento $F(ab')_2$ que contiene ambas partes Fab y la región bisagra, incluyendo el enlace disulfuro intercadena H-H. $F(ab')_2$ es divalente para la unión a antígeno. El enlace disulfuro de $F(ab')_2$ puede escindirse para obtener Fab'. Además, las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras pueden fusionarse entre sí para formar un único fragmento de cadena variable (scFv).

Las sales farmacéuticamente aceptables son, por ejemplo, sales de adición de ácido y sales básicas. Las sales de adición de ácido son, por ejemplo, sales HCl o HBr. Las sales básicas son, por ejemplo, sales que tienen un catión seleccionado de entre alcali o alcalino, por ejemplo, Na^+ , o K^+ , o Ca^{2+} , o un ion amonio $N^+(R1)(R2)(R3)(R4)$, en el que R1 a R4 independientemente uno del otro significan: hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo C2-C6 opcionalmente sustituido, un grupo arilo C6-C10 opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo C6-C10 opcionalmente sustituido. Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" 17. ed. Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company, Easton, Pa., EE. UU., 1985, y en Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables son, por ejemplo, hidratos.

Ahora, se describirá una realización ejemplar no limitativa de la invención con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La Figura 1 muestra un dispositivo de administración de fármacos con un capuchón fijado según la presente invención;

35 La Figura 2 muestra el dispositivo de administración de fármacos de la Figura 1 con el capuchón retirado y una dosis de 79 unidades marcadas;

La Figura 3 muestra en una vista en despiece ordenado de los componentes del dispositivo de administración de fármacos de la Figura 1;

La Figura 4 muestra el cuerpo exterior del dispositivo de administración de fármacos de la Figura 1;

40 La Figura 5a muestra el cuerpo interior del dispositivo de administración de fármacos de la Figura 1;

La Figura 5b muestra un detalle del cuerpo interior de la Figura 5a;

La Figura 6 muestra el porta-cartuchos del dispositivo de administración de fármacos de la Figura 1;

La Figura 7a muestra un componente del primer miembro de visualización del dispositivo de administración de fármacos de la Figura 1;

45 La Figura 7b muestra un detalle del primer miembro de visualización de la Figura 7a;

La Figura 8 muestra un componente del segundo miembro de visualización del dispositivo de administración de fármacos de la Figura 1;

La Figura 9 muestra un primer componente actuador del dispositivo de administración de fármacos de la Figura 1;

- La Figura 10 muestra un segundo componente actuador del dispositivo de administración de fármacos de la Figura 1;
- La Figura 11 muestra un tercer componente actuador del dispositivo de administración de fármacos de la Figura 1;
- La Figura 12 muestra la tuerca de última dosis del dispositivo de administración de fármacos de la Figura 1;
- La Figura 13 muestra un componente de embrague del dispositivo de administración de fármacos de la Figura 1;
- 5 La Figura 14 muestra un primer componente del elemento generador de chasquidos del dispositivo de administración de fármacos de la Figura 1;
- La Figura 15 muestra un segundo componente del elemento generador de chasquidos del dispositivo de administración de fármacos de la Figura 1;
- La Figura 16 muestra el botón del dispositivo de administración de fármacos de la Figura 1;
- 10 La Figura 17 muestra una vista en corte de la parte proximal del dispositivo de administración de fármacos de la Figura 1 en una posición de unidad cero con el botón liberado;
- La Figura 18 muestra una vista en corte de la parte proximal del dispositivo de administración de fármacos de la Figura 1 en una posición con algunas unidades marcadas;
- La Figura 19 muestra una vista en corte de la parte proximal del dispositivo de administración de fármacos de la Figura 1 en una posición de unidad cero con el botón presionado;
- 15 La Figura 20 muestra una vista en despiece ordenado de un capuchón;
- La Figura 21 muestra una vista en sección de una región proximal de un elemento de capuchón exterior;
- La Figura 22 muestra una vista en corte tridimensional del elemento de capuchón exterior;
- La Figura 23 muestra una vista en sección de la sección proximal del capuchón durante la fijación;
- 20 La Figura 24 muestra una vista en sección de la sección proximal del capuchón después de la fijación;
- La Figura 25 muestra una vista en sección de la sección proximal de una realización alternativa del capuchón después de la fijación;
- La Figura 26 muestra una vista en perspectiva de un elemento de fijación;
- La Figura 27 muestra una vista en perspectiva del elemento de capuchón exterior;
- 25 La Figura 28 muestra una vista en perspectiva de un elemento de capuchón interior;
- La Figura 29 muestra una vista esquemática en sección transversal de partes del capuchón; y
- La Figura 30 muestra una parte del capuchón en una sección longitudinal.

30 Las Figuras 1 y 2 muestran un dispositivo 1 de administración de fármacos en forma de una pluma de inyección. El dispositivo tiene un extremo distal (extremo inferior en la Figura 1) y un extremo proximal (extremo superior en la Figura 1). Las partes componentes del dispositivo 1 de administración de fármacos se muestran en la Figura 3 más detalladamente. El dispositivo 1 de administración de fármacos comprende una parte 10 de carcasa exterior, un cuerpo 20 interior, un vástago 30 de émbolo, un actuador 40, una tuerca 50, un miembro 60 de visualización, un botón 70, un porta-cartuchos 80 para recibir un cartucho 81, un embrague 90, un elemento 100 generador de chasquidos, un muelle 110, un capuchón 120 y un inserto 230 de ventana. Puede proporcionarse una disposición de aguja (no mostrada) que comprende un cono de aguja y una cubierta de aguja como componentes adicionales, que pueden intercambiarse, tal como se ha explicado anteriormente. El vástago 30 de émbolo comprende un cojinete 31. El actuador comprende una parte 41 de actuador distal, una parte 42 de actuador proximal y un acoplador 43. El miembro 60 de visualización comprende un manguito 61 con números y un manguito 62 de marcación. El elemento generador de chasquidos comprende una parte 101 de elemento generador de chasquidos distal, una parte 102 de elemento generador de chasquidos proximal y un muelle 103.

35

40

La parte 10 de carcasa exterior, mostrada en la Figura 4, es un elemento generalmente tubular que tiene una parte 11 distal para la fijación del cuerpo 20 interior y una parte proximal, que está provista de un tope 12 rígido giratorio en su superficie interior (no mostrada) que contacta con las caras complementarias del miembro 60 de visualización cuando se acopla con el tope de unidades máximas (en este ejemplo 80U). La cara extrema sirve también como final del tope de dispensación de dosis para el botón 70, y el orificio en la cara extrema centra el miembro 60 de visualización tanto

45

durante la marcación como la dispensación. Hay provista una abertura 13 para recibir el inserto 230 de ventana. El cuerpo 10 exterior proporciona al usuario una superficie para agarrar y contra la que reaccionar durante la dispensación.

5 El cuerpo 20 interior es un elemento generalmente tubular que tiene regiones de diámetros diferentes. Tal como puede observarse en las Figuras 17 a 19, el cuerpo 20 interior es recibido en el cuerpo 10 exterior y se fija permanentemente en el mismo para prevenir cualquier movimiento relativo del cuerpo 20 interior con respecto al cuerpo 10 exterior. El cuerpo interior tiene las funciones de alojar el mecanismo de accionamiento en su interior, de guiar los elementos generadores de chasquidos y la tuerca 50 de última dosis a través de estrías interiores, de proporcionar una rosca interior mediante la cual se acciona el vástago 30 de émbolo (tornillo de avance), de soportar y guiar el manguito 61 con números y el manguito 62 de marcación sobre una forma con rosca exterior, de asegurar el porta-cartuchos 80 y de asegurar el cuerpo 10 exterior y el inserto 230 de ventana.

15 El diámetro más exterior del cuerpo 20 interior forma parte también del diseño visual y permanece visible cuando el capuchón 120 está asegurado al porta-cartuchos 80 como un anillo que separa el capuchón 120 del cuerpo 10 exterior. Este anillo visible tiene también depresiones que se alinean con las características de ajuste a presión de capuchón en el porta-cartuchos 80 para indicar que el porta-cartuchos se ha colocado correctamente.

20 Una rosca 21 exterior está provista en la superficie exterior del cuerpo 20 interior. Además, unas estrías 22 (Figura 5b) están provistas en la superficie interior del cuerpo 20 interior. Estas estrías 22 interiores guían el elemento 100 generador de chasquidos axialmente tanto durante la marcación como la dispensación y previenen también que la tuerca 50 de última dosis gire. Algunas de las estrías pueden ser más anchas para garantizar el montaje giratorio correcto de los componentes interiores, y estas estrías más anchas pueden tener una entrada escalonada y una superficie en ángulo para potenciar que la tuerca 50 de última dosis gire contra la cara de tope en el manguito 41 de actuador distal durante el montaje. En el extremo abierto mostrado en la Figura 5b, hay unas estrías cortas adicionales que, junto con las estrías 22 largas alternadas, se usan para bloquear de manera giratoria el botón 70 (agarre del dial de dosis) al final de la dispensación y sirven para aumentar la fuerza del tope de dial 0U cuando se presiona el botón 70. Esto se consigue mediante el acoplamiento con las características de estría macho en el componente 90 de embrague.

30 Unas características 23 de tipo bayoneta guían el porta-cartuchos 80 al interior del mecanismo durante la sustitución del cartucho, comprimiendo el muelle 110 de empuje de cartucho y, a continuación, devuelven el porta-cartuchos 80 una pequeña distancia con el fin de reducir la holgura axial en el mecanismo. Unas características de ajuste a presión en el interior del cuerpo 20 interior bloquean el porta-cartuchos 80 de manera giratoria cuando se ha colocado correctamente. El perfil de estos ajustes a presión tiene como objetivo prevenir que el usuario ajuste parcialmente el porta-cartuchos 80, causando que el muelle 110 de empuje de cartucho expulse el porta-cartuchos 80 si los ajustes a presión no han comenzado ni siquiera a acoplarse. Un saliente 24 de retención de ventana retiene el inserto 230 de ventana cuando el conjunto de cuerpo 10 exterior y de inserto 230 de ventana se inserta axialmente en el cuerpo 20 interior. Dos caras 25 de tope diametralmente opuestas definen la posición de tope de rotación para el manguito 61 con números. Esta posición de tope es el tope de la posición de tope de dosis para la dosis mínima (0U).

40 El vástago 30 de émbolo es un elemento alargado que tiene dos roscas 32, 33 exteriores en sentidos opuestos superpuestas entre sí. Una de estas roscas 32 se acopla a la rosca interior del cuerpo 20 interior. Hay provisto un cojinete 31 con forma de disco en el extremo distal del vástago 30 de émbolo. El cojinete 31 puede ser un componente separado, tal como se muestra en la Figura 3, o puede estar fijado al vástago 30 de émbolo como un componente de una pieza a través de un punto de ruptura predeterminado.

45 El vástago 30 de émbolo transfiere la carga de dispensación desde el actuador 40 al cojinete 31, creando una ventaja mecánica mayor de 1:1 mediante la conversión del par generado en el vástago 30 de émbolo por la interfaz roscada del actuador 40 en una carga axial adicional a medida que el vástago del émbolo pasa a través de la rosca en el cuerpo 20 interior. El vástago 30 de émbolo se reinicia presionando el cojinete 31 y esto a su vez gira el vástago del émbolo de nuevo al interior del cuerpo 20 interior. Este se desacopla y, a continuación, gira el manguito 41 de actuador distal, restableciendo la tuerca 50 de última dosis de nuevo a su posición inicial en el manguito 41 de actuador distal.

El actuador 40 es un elemento generalmente tubular que tiene, en la realización mostrada en las Figuras, tres componentes que se representan en las Figuras 9 a 11 más detalladamente.

50 El manguito 41 de actuador distal se acopla con la rosca 33 del vástago del émbolo para accionar el vástago 30 de émbolo a través del cuerpo 20 interior durante la administración de la dosis. El manguito 41 de actuador distal está conectado también permanentemente al acoplador 43, que a su vez está acoplado de manera liberable a través de las características de embrague de reinicio al manguito 42 de actuador proximal. Las dos mitades del manguito de actuador están conectadas de manera giratoria y axial durante la marcación y la dispensación, pero están

desacopladas de manera giratoria durante el reinicio del dispositivo de manera que puedan girar una con respecto a la otra.

La rosca 44 exterior se acopla con la tuerca 50 de última dosis. La forma roscada tiene tres etapas, una primera etapa poco profunda (lado izquierdo en la Figura 9) sobre la cual la tuerca 50 se desplaza para contar la mayoría de las unidades marcadas, una etapa rápida sobre la cual la tuerca de última dosis se desplaza rápida y axialmente antes de acoplarse con las caras de tope, y una sección poco profunda final que garantiza que, cuando las caras de tope se han acoplado, la restricción axial sobre la tuerca 50 se extienda sobre una longitud razonable de la forma roscada. Cuatro caras 45 de tope equidistantes se acoplan con las caras 51 de tope complementarias en la tuerca 50 de última dosis para limitar el número de unidades que pueden marcarse. Hay provistas estrías 46 en el extremo proximal del manguito 41 de actuador distal para transferir un par de torsión desde o al acoplador 43, que puede estar encajado en el manguito 41 de actuador distal.

El manguito 42 de actuador proximal mostrado en la Figura 10 soporta los componentes 100 del elemento generador de chasquidos y el embrague 90 y transfiere un movimiento de rotación desde el botón 90 de dosis al acoplador 42 y al manguito 41 de actuador distal.

Las características 47 dentadas situadas en el extremo distal del manguito 42 de actuador proximal se acoplan con las características de embrague de reinicio en el acoplador 43 para conectar ambas mitades del manguito de actuador durante la marcación y la dispensación. Durante el reinicio, estos dientes 47 se desacoplan.

Hay provistas varias estrías en la superficie exterior del manguito 42 de actuador proximal que se acoplan con la parte 10201 de elemento generador de chasquidos proximal distal, previniendo una rotación relativa durante la marcación y la dispensación. Otras estrías, que están situadas en la región media del manguito 42 de actuador proximal, se acoplan con el componente 90 de embrague. Pueden estar dispuestas de manera que no tengan simetría rotacional, de manera que los diversos componentes del elemento generador de chasquidos no puedan montarse accidentalmente al revés.

La parte proximal del manguito 42 de actuador proximal tiene cuatro brazos o dedos 48. Existe una superficie 49 de apoyo con forma de gancho en la parte inferior (tal como se observa en la Figura 10) de segmentos de brida en el extremo de los dedos 48 flexibles. Los dedos 48 flexibles están separados por huecos o ranuras que dejan espacio para que el botón 70 se acople al embrague 90 y permiten también que estos dedos se flexionen hacia el interior durante el montaje del manguito 42 de actuador proximal al manguito 62 de marcación. Después del montaje, los ganchos 49 retienen el manguito 42 de actuador proximal con relación al manguito 62 de marcación bajo la fuerza de reacción del muelle 103. Durante la dispensación, el botón 70 presiona el muelle 103 a través del embrague 90 y los componentes del elemento generador de chasquidos y este muelle 103 reacciona a través del acoplador 43 al manguito 42 de actuador proximal que, a continuación, a través de estas superficies de apoyo, aplica una carga axial al manguito 62 de marcación. Esta carga axial acciona el manguito 62 de marcación y, por lo tanto, el manguito 61 con números a lo largo de la rosca helicoidal del cuerpo 20 interior, de nuevo al interior del cuerpo del dispositivo, hasta que las caras de tope 0U en el manguito 61 con números contacten con el cuerpo 20 interior.

El acoplador 43 mostrado en la Figura 11 acopla giratoriamente las dos mitades del manguito de actuador durante la marcación y la dispensación, mientras que permite que se desacoplen durante el reinicio. El acoplador 43 debe transferir también la carga del tope de protección de dosis desde el manguito 42 de actuador proximal al manguito 41 de actuador distal. Dos conjuntos de dientes están provistos en el acoplador 43 para acoplarse con los dientes 46 y los dientes 47, respectivamente. El acoplador 43 se acopla sobre el manguito 41 de actuador distal permitiendo un movimiento axial relativo limitado con respecto al manguito 42 de actuador proximal.

La tuerca 50 está provista entre el cuerpo 20 interior y el manguito 41 de actuador distal del actuador 40. Las caras 51 de tope están situadas en la cara proximal de la tuerca 50 de última dosis para limitar el número de unidades que pueden marcarse si la superficie 51 de tope contacta con los toques 45 del manguito 41 de actuador distal. La función de la tuerca 50 de última dosis es prevenir que el usuario marque más que una cantidad finita. Este límite se basa en el volumen dispensable del cartucho 81 y, cuando se alcanza, el usuario debe reemplazar el cartucho 81 y reiniciar el dispositivo.

Unos nervios 52 exteriores de la tuerca 50 se acoplan con las estrías 22 del cuerpo 20 interior. Una rosca 53 interior de la tuerca se acopla con la rosca 44 exterior del manguito 41 de actuador distal. Como alternativa, unas estrías y unos nervios podrían estar provistos en la interfaz entre la tuerca 50 y el actuador 40 y unas roscas podrían estar provistas en la interfaz entre la tuerca 50 y el cuerpo 20 interior. Como alternativa adicional, la tuerca 50 puede diseñarse, por ejemplo, como una media nuez.

El miembro 60 de visualización es un elemento generalmente tubular que está compuesto por el manguito 61 con números y el manguito 62 de marcación que se unen uno con el otro durante el montaje para restringir axial y rotacionalmente estos dos componentes, que actúan de esta manera como una sola pieza.

ES 2 774 303 T3

Las funciones principales del manguito 61 con números representado en la Figura 8 son proporcionar una superficie sobre la cual pueden imprimirse números de dosis para mostrar la dosis marcada, para guiar la trayectoria helicoidal del mecanismo interior durante la marcación para seguir la forma de rosca helicoidal sobre el vástago 30 de émbolo cuando se enrosca en el cuerpo 20 interior y para fijarse al manguito 62 de marcación.

- 5 El manguito 61 con números está diseñado para estar incluido completamente en el cuerpo 10 exterior durante la marcación y la dispensación y, por lo tanto, solo la dosis marcada es visible al usuario a través de la abertura de la ventana. El manguito con números tiene una cara 63 de tope 0U (dosis mínima) para limitar su desplazamiento cuando se marca, pero las caras de tope 80U (dosis máxima) que limitan la condición de sobre-marcación están situadas en el manguito 62 de marcación. Al final de cada carrera de dispensación, esta cara 63 de tope se acopla con la superficie
10 25 de acoplamiento en el cuerpo 20 interior para limitar la posición de rotación del manguito 61 con números.

Una cara 64 de accionamiento helicoidal forma una rosca que guía el manguito 61 con números durante la marcación y la dispensación para seguir la trayectoria 21 helicoidal en el cuerpo interior.

- 15 El manguito 62 de marcación se monta al manguito 61 con números de manera que, una vez montado, no se permita ningún movimiento relativo. Las piezas están realizadas como componentes separados para permitir tanto el moldeo como el montaje. Además, mientras que el manguito 61 con números es preferiblemente blanco para proporcionar contraste, por ejemplo, para números de dosis negros, el color del manguito 62 de marcación puede elegirse para adaptarse a la estética o quizás para distinguir el tipo de medicamento.

- 20 En el extremo proximal de dosis, el manguito 62 de marcación tiene características 65 de embrague interiores que se acoplan con el componente 90 de embrague durante el marcado y se desacoplan del embrague durante la dispensación. Estas características 65 de embrague bloquean rotacionalmente el manguito 62 de marcación al embrague 90 durante la marcación y cuando se acoplan los topes 0U y 80U. Cuando se presiona el botón 70, estas características de embrague se desacoplan para permitir que el embrague 90 y el mecanismo de accionamiento se muevan axialmente mientras el manguito 62 de marcación y el manguito 61 con números vuelven a la posición de inicio 0U.

- 25 El manguito 62 de marcación gira hacia el exterior durante la marcación por medio de su acoplamiento con el embrague 90 y el manguito 61 con números, y gira de nuevo durante la dispensación bajo la fuerza axial aplicada por el manguito 42 de actuador proximal a una cara 66 de apoyo con forma de brida en el extremo del manguito de marcación. Esta cara 66 de apoyo se acopla con los brazos 48 flexibles del manguito 42 de actuador proximal durante la dispensación. Dos caras 67 diametralmente opuestas se acoplan con el cuerpo 10 exterior cuando se ha marcado la
30 dosis máxima (por ejemplo, 80U), formando las caras de tope de dosis máxima.

- Un brazo 68 de trinquete se acopla con unas características de trinquete en el botón 70 (agarre del dial de dosis) para proporcionar una retroalimentación audible durante la dispensación, proporcionando un chasquido por cada unidad administrada. Además, esto previene que el usuario agarre y gire el manguito 61 con números hacia el exterior desde una posición parcialmente marcada mientras mantiene el botón 70 presionado. Esto rebobinaría el vástago 30 de émbolo, lo que resultaría en una dosis inferior en la siguiente dosis marcada. Puede fortalecer adicionalmente el tope
35 0U.

- 40 El botón 70 mostrado en la Figura 16 sirve como un agarre de dial de dosis y es retenido por el embrague 90 para transferir las acciones del usuario al embrague. Tiene también dientes 71 de trinquete que se acoplan con el brazo 68 de trinquete en el manguito 62 de marcación, que sirven como el elemento generador de chasquidos de dispensación que proporciona una retroalimentación audible (chasquidos de trinquete), y una cara 72 extrema que sirve como la cara de tope de finalización de dosis con el cuerpo 10 exterior. Esta cara 72 extrema sirve de esta manera para definir la posición final durante la dispensación cuando contacta con el cuerpo 10 exterior para proporcionar un tope muy positivo que mejora la precisión de la dosis.

- 45 Una parte central con forma de manguito del botón 70 está provista de cuatro brazos 73 que tienen características 74 de ajuste a presión con forma de gancho en sus extremos distales respectivos. Los brazos 73 forman superficies estriadas que se acoplan con el embrague 90 para transferir el par de torsión desde el botón 70 a través del embrague al manguito 62 de marcación y al manguito 42 de actuador proximal. Las características 74 de ajuste a presión se acoplan con las aberturas en el embrague 90 y están diseñadas con caras recortadas en ángulo para mantener el acoplamiento cuando se aplica una carga axial para extraer el botón 70 del cuerpo 10 desde la pluma. El espacio entre
50 los brazos 73 define las cavidades que proporcionan holgura para que los brazos 48 flexibles del manguito 42 de actuador proximal se deslicen libremente con relación al botón 70 y el embrague 90 cuando el botón 70 se presiona y se libera durante la administración de la dosis.

- 55 El porta-cartuchos 80 se fija al cuerpo 20 interior con una conexión 82 de tipo bayoneta y aloja la ampolla de vidrio o cartucho 81 que contiene el medicamento a dispensar. El porta-cartuchos 80 incluye una abertura 83 en la cara posterior (tal como se observa en la Figura 6) que, si es agarrada por el usuario, previene que la ampolla se caiga

ES 2 774 303 T3

cuando el porta-cartuchos se retira del cuerpo 20 interior. La cara frontal está impresa con una escala con números de dosis. El extremo 84 distal roscado se usa para fijar agujas de tipo pluma desechables.

5 Un embrague 90 tubular está provisto entre el miembro 60 de visualización y el botón 70. El embrague es fijo con relación al botón 70 y retiene el mismo y juntos se desplazan axialmente con relación al manguito 42 de actuador proximal cuando el botón 70 se presiona durante la dispensación, desacoplando los dientes del embrague desde el manguito 62 de marcación. También transfiere el par de torsión desde el botón al manguito 42 de actuador proximal, y las cargas de marcación y de los topes 0U/80U desde el botón a través de los dientes del embrague al manguito de marcación y al manguito con números.

10 Las estrías 91 de manguito actuador provistas en una superficie interior del embrague se acoplan con el manguito 42 de actuador proximal. En la cara del extremo distal, hay provistos unos dientes 92 de empuje de embrague que se acoplan con unos dientes similares en la parte 102 de elemento generador de chasquidos proximal para garantizar que en la posición con el botón fuera (dosis marcada) el embrague esté bloqueado rotacionalmente a la parte 102 de elemento generador de chasquidos proximal bajo la acción de empuje del muelle 103 de embrague. Los dientes 92 tienen poca altura para prevenir que la parte 102 de elemento generador de chasquidos proximal se acople con las estrías en el manguito 42 de actuador proximal durante la marcación. Cuatro aberturas 93 de ajuste a presión sirven para retener las características 74 de ajuste a presión del botón 70. Cerca de su extremo proximal, el embrague tiene estrías 94 que, al final de la dispensación con el botón 70 presionado, se bloquean al cuerpo 20 interior para prevenir que el usuario gire el botón 70 debajo de la posición 0U.

20 Los dientes 95 de embrague se acoplan con los dientes 65 de embrague del manguito de marcación para acoplar de manera giratoria el botón 70 a través del embrague al manguito 61 con números. Durante la dispensación, el embrague se mueve axialmente para desacoplar estos dientes 95 de embrague, liberando el manguito 62 de marcación para girar de nuevo al interior del dispositivo mientras el embrague 90 y, por lo tanto, el actuador 40 se mueven axialmente para dispensar la dosis.

25 El elemento 100 generador de chasquidos comprende una parte 101 de elemento generador de chasquidos distal, una parte 102 de elemento generador de chasquidos proximal y un muelle 103. El muelle 103 de embrague sirve para empujar el botón 70 hacia el exterior de manera que al final de una dosis el botón 70 se salga, acoplando de nuevo el embrague 90 con el manguito 62 de marcación preparado para la marcación. Además, proporciona la fuerza elástica para que los componentes del elemento generador de chasquidos actúen como elementos generadores de chasquidos y también como posiciones de tope para el manguito 61 con números. Además, mantiene las dos mitades de los manguitos 41, 42 de accionamiento en acoplamiento giratorio durante la marcación y la dispensación, mientras permite que se desacoplen durante el reinicio del dispositivo.

35 La parte 101 de elemento generador de chasquidos distal está conectada permanentemente mediante estrías al manguito 42 de actuador proximal y se acopla con la parte 102 de elemento generador de chasquidos proximal que, a su vez, está conectada mediante estrías al cuerpo 20 interior. Durante la marcación, cuando el manguito de accionamiento se gira con relación al cuerpo interior, los dos elementos 101, 102 generadores de chasquidos, giran uno con relación al otro bajo la fuerza de compresión del muelle 103 de embrague. Esta fuerza combinada con los dientes del elemento generador de chasquidos formados en la cara extrema de cada elemento generador de chasquidos proporciona los chasquidos y también las posiciones de marcación de tope.

40 Durante la dispensación, los dos elementos 101, 102 generadores de chasquidos son presionados uno contra el otro bajo la carga de dispensación y, por lo tanto, evitan la rotación relativa entre el manguito 42 de actuador proximal y el cuerpo 20 interior, accionando el vástago del émbolo hacia adelante para administrar la dosis. Las estrías 104 en el orificio interior acoplan rotacionalmente la parte 101 de elemento generador de chasquidos distal al manguito 42 de actuador proximal en todo momento, pero permiten el movimiento axial libre cuando el botón 70 se presiona durante la dispensación y cuando los dos elementos generadores de chasquidos se montan uno sobre el otro durante la marcación. El perfil de los dientes 105, 106 del elemento generador de chasquidos en la parte 101 de elemento generador de chasquidos distal y la parte 102 de elemento generador de chasquidos proximal son idénticos y se montan unos sobre otros bajo la carga de compresión del muelle 103 durante la marcación.

50 La parte 102 de elemento generador de chasquidos proximal está conectada permanentemente mediante estrías al cuerpo 20 interior mediante las estrías 107 exteriores que previenen la rotación relativa con el cuerpo interior tanto durante la marcación como la dispensación, proporcionando chasquidos durante la marcación y bloqueando la rotación del manguito 42 de actuador proximal durante la dispensación. Estrías 108 adicionales con forma cilíndrica acoplan también la parte 102 de elemento generador de chasquidos proximal de manera giratoria al manguito 42 de actuador proximal cuando el botón 70 se presiona, previniendo esto que el usuario marque más de 80 unidades cuando el botón está presionado. La parte 102 de elemento generador de chasquidos proximal, además de los dientes 106 de elemento generador de chasquidos primarios, tiene dientes 109 de empuje de embrague en la cara extrema opuesta. Estos dientes se acoplan con dientes 92 similares en el embrague para garantizar que en la posición en la que el botón está

55

fuera (dosis marcada) la rotación del embrague esté bloqueada a la parte 102 de elemento generador de chasquidos proximal bajo la acción de empuje del muelle 103 de embrague.

5 El muelle 110 de empuje de cartucho se monta como dos componentes uno después del otro, primero el inferior y segundo el superior. La combinación de muelles sirve para aplicar una carga final al cartucho 81 en los extremos de tolerancia para empujarlo hacia adelante contra la cara extrema de la férula en el porta-cartuchos 80. Esto garantiza que cuando el usuario retira y coloca una aguja, la fricción entre la cánula de la aguja y el tabique del cartucho no mueva el cartucho 81 axialmente con relación al porta-cartuchos 80. El muelle 110 de empuje actúa también para proporcionar una fuerza contra la cual el usuario tiene que conectar el porta-cartuchos 80 y esto puede añadirse a la retroalimentación táctil de esta unión de tipo bayoneta. El muelle 100 sirve también para expulsar el porta-cartuchos 80 si el porta-cartuchos no se gira a una posición segura, resaltando este error al usuario.

10 El capuchón 120 sirve para proteger el porta-cartuchos 80 contra daños y el propio cartucho 81 contra la entrada de polvo en el área alrededor del tabique. El capuchón está diseñado para alojar una aguja de inyector de tipo pluma estándar.

15 El inserto 230 de ventana puede incluir una lente para aumentar los números de dosis, por ejemplo, en aproximadamente un 25% de su tamaño impreso. El inserto 230 de ventana puede imprimirse en la parte posterior para proteger la superficie impresa contra la abrasión y también para maximizar la luz que entra a través de la abertura de la ventana, proporcionando una iluminación uniforme de los números de dosis y un área blanca alrededor de estos números. Pueden imprimirse flechas adyacentes a la abertura de ventana que indican la dosis marcada.

20 A continuación, la función del dispositivo de administración de fármacos y sus componentes se explicará más detalladamente con referencia a las Figuras 17 a 19.

25 Para usar el dispositivo, un usuario debe seleccionar una dosis. En la condición de inicio (en reposo), tal como se muestra en la Figura 17, el miembro 60 de visualización indica el número de dosis marcadas al usuario. El número de unidades marcadas puede verse a través de la ventana 230 de dosis en el cuerpo 10 exterior. Debido al acoplamiento roscado entre el miembro 60 de visualización y el cuerpo 20 interior, la rotación del botón 70 en sentido horario causa que el miembro 60 de visualización se desenrosque del dispositivo y cuente de manera incremental el número de unidades a administrar. La Figura 18 muestra una etapa de marcación intermedia (por ejemplo, 7 de 80 unidades).

30 Durante el ajuste de la dosis, el botón 70, el actuador 40 y el miembro 60 de visualización están bloqueados de manera giratoria entre sí mediante el embrague 90. Además, el botón 70, el actuador 40 y el miembro 60 de visualización están acoplados axialmente. De esta manera, estos tres componentes se desenroscan de la carcasa 10 exterior durante el ajuste de la dosis. La rotación en sentido horario del botón 70 causa que el actuador 40 gire y, al hacerlo, avanza a lo largo del vástago 30 de émbolo que permanece fijo durante la marcación. La disposición 100 de elemento generador de chasquidos proporciona una retroalimentación táctil y audible al usuario cuando marca las dosis. A la dosis máxima configurable de 80 unidades, las características 12 y 67 de tope se acoplan para prevenir marcaciones adicionales.

35 La tuerca 50 de última dosis proporciona la función de conteo del número de unidades dispensadas. La tuerca 50 bloquea el dispositivo al final de la vida útil del cartucho y, de esta manera, el usuario no puede marcar más medicamento. La tuerca 50 de última dosis y el actuador 40 están conectados a través de una interfaz roscada, tal como se ha explicado anteriormente. Además, la tuerca 50 de última dosis se monta en estrías 22 de manera que la tuerca 50 y el cuerpo 20 interior se bloqueen rotacionalmente (en todo momento). La rotación del actuador 40 durante la marcación causa que la tuerca 50 avance a lo largo de la rosca 44. La tuerca 50 es libre para deslizarse axialmente en el interior del cuerpo 20 interior en todo momento, lo que permite el avance de la tuerca. El cambio en el paso de la rosca 44 mostrada en la Figura 9 hacia las dosis finales acelera axialmente el avance de la tuerca 50 hacia el final de la condición de bloqueo de la vida útil del cartucho. Al final de la condición de vida, las características 51 de tope de la tuerca 50 de última dosis contactan con las características 45 correspondientes en el actuador 40. El contacto mediante estrías con el cuerpo 20 interior reacciona a cualquier par de torsión transmitido por estas características 45 de tope.

45 Con la dosis deseada marcada, el dispositivo 1 está preparado para dispensar la dosis. Esto, básicamente, requiere presionar el botón 70, lo que resultará en un desacoplamiento del embrague 90 desde el manguito 62 de marcación, permitiendo de esta manera una rotación relativa entre el miembro 60 de visualización y el botón 70. En todas las condiciones, el actuador 40 y el botón 70 están bloqueados de manera giratoria mediante el acoplamiento de los brazos 73 y los dedos 48 y mediante las estrías 91 que se acoplan con las estrías correspondientes en el manguito 42 de actuador proximal. De esta manera, con el embrague 90 desacoplado (botón 70 presionado), el botón 70 y el actuador 40 se bloquean de manera giratoria junto con el botón 70, el actuador 40 y el miembro 60 de visualización estando todavía acoplados axialmente.

55 Cuando se dispensa una dosis, el botón 70 de dosis y el embrague 90 se mueven axialmente con relación al mecanismo que comprime el muelle 103 de embrague. Debido a que la parte 102 de elemento generador de

chasquidos proximal está conectada mediante estrías al cuerpo 20 interior y la carga axial que pasa a través de los dientes 105, 106 de elemento generador de chasquidos bloquea la parte 101 de elemento generador de chasquidos distal rotacionalmente a la parte 102 de elemento generador de chasquidos proximal, el mecanismo es forzado a moverse axialmente mientras que el manguito 62 de marcación y el manguito 61 con números son libres para girar de nuevo al interior de la carcasa 10 exterior. La interacción de las roscas complementarias entre el vástago 30 de émbolo, el actuador 40 y el cuerpo 20 interior proporciona una ventaja mecánica de 2:1. En otras palabras, el avance axial del actuador 40 causa que el vástago 30 de émbolo gire, lo que debido al acoplamiento roscado del vástago 30 de émbolo con el cuerpo 20 interior hace avanzar el vástago de émbolo. Durante la dispensación de dosis, el elemento 68, 71 generador de chasquidos de dispensación está activo, lo que implica el botón 70 y el miembro 60 de visualización. El elemento generador de chasquidos de dispensación proporciona principalmente una retroalimentación audible al usuario de que el medicamento está siendo dispensando.

El final de esta etapa se muestra en la Figura 19. En este punto, la dosis está completa y cuando el usuario retira la fuerza del extremo del botón 70 de dosis, el muelle 103 de embrague empuja este botón 70 de dosis hacia atrás, volviendo a acoplar los dientes 65 y 95 entre el embrague y el manguito de marcación.

El reinicio del dispositivo empieza con la extracción del porta-cartuchos 80 y la sustitución de un cartucho vacío con un cartucho 81 lleno. A medida que se vuelve a colocar el porta-cartuchos, el tapón del nuevo cartucho contacta con el cojinete 31, empujando de esta manera el vástago 30 de émbolo de nuevo al interior de la carcasa. Inicialmente, el vástago 30 de émbolo se atornilla en el cuerpo 20 interior, desacoplando axialmente el acoplador 43 del manguito 42 de actuador proximal contra la fuerza de empuje del muelle 103. Una vez desacoplado, el acoplador 43 es libre para empezar a girar junto con el manguito 41 de actuador distal y continúa haciéndolo a medida que el porta-cartuchos 80 es movido axialmente a un acoplamiento con el cuerpo 20 interior. De esta manera, el manguito 41 de actuador distal gira con respecto al manguito 42 de actuador proximal que todavía está restringido de manera giratoria en el cuerpo 20 interior ya que las partes 101 y 102 de elemento generador de chasquidos están presionadas una contra la otra por el muelle 103 comprimido. A medida que el manguito 41 de actuador distal gira, la tuerca 50 de última dosis se restablece a su posición de inicio (distal). El acoplamiento del porta-cartuchos 80 al cuerpo 20 interior hace retroceder el mecanismo debido a que la estructura 23 de tipo bayoneta permite volver a acoplar el manguito 42 de actuador proximal con el acoplador 43 y, de esta manera, el manguito 41 de actuador distal.

A continuación, el capuchón 120 se describe más detalladamente con referencia a las Figuras 20 a 30. Las Figuras 20 a 25 ilustran los medios de fijación del capuchón 120.

El capuchón 120 que tiene un extremo 121 distal y un extremo 122 proximal sirve para cubrir y proteger el porta-cartuchos 80 contra daños y el propio cartucho 81 contra la entrada de polvo y suciedad en el área alrededor del tabique. El capuchón 120 está diseñado para alojar una parte distal del inyector de tipo pluma que es movido al interior del capuchón 120 a través de una abertura proximal del capuchón 120. El capuchón 120 puede fijarse al dispositivo 1 de administración de fármacos de manera que la disposición 180 de aguja fijada al cartucho y el porta-cartuchos 80 estén situados en el interior del capuchón 120. El capuchón 120 se separa antes de usar el dispositivo 1 de administración de fármacos. El interior del capuchón 120 se forma de manera que haya suficiente espacio para la disposición 180 de aguja fijada al cartucho y el porta-cartuchos 80. Unos medios (no mostrados en las Figuras 20 a 25) para guiar y retener el porta-cartuchos 80 y la disposición 180 de aguja pueden estar provistos en la superficie interior del capuchón 120.

La Figura 20 muestra una vista en despiece ordenado del capuchón 120 que comprende un elemento 130 de capuchón exterior, un elemento 131 de capuchón interior y un elemento 134 de pinza. Los elementos 130, 131 de capuchón exterior e interior están compuestos por un manguito de metal y un manguito de plástico, respectivamente, que pueden montarse juntos para formar el capuchón 120 extraíble. Los elementos 130, 131 de capuchón exterior e interior se conectan mediante medios adecuados, por ejemplo, medios adhesivos, bloqueo positivo y/o bloqueo por fricción. El elemento 134 de pinza permite conectar la pluma 1 inyectora por medio del capuchón 120 a un bolsillo de una camisa o una chaqueta y siempre es útil por ese motivo. Una abertura 135 en el elemento 130 de capuchón exterior permite que el elemento 134 de pinza se acople rápidamente al elemento 131 de capuchón interior.

El elemento 130 de capuchón exterior está realizado preferiblemente en metal; el elemento 131 de capuchón interior está realizado preferiblemente en plástico. La combinación del elemento 130 de capuchón exterior de metal y el elemento 131 de capuchón interior de plástico permite proporcionar un aspecto de alta calidad y un tacto agradable. El capuchón 120 no es demasiado pesado y permite una manipulación cómoda. El diseño del componente interior del capuchón 120 permite retener el elemento 134 de pinza y proporciona espacio suficiente para alojar una aguja estándar y una cubierta de aguja fijada al porta-cartuchos 80 en el interior del capuchón 120.

El elemento 130 de capuchón exterior puede ser un elemento de aluminio de 0,4 mm a 0,6 mm de espesor que proporciona una cubierta metálica sobre el elemento 131 de capuchón interior de polímero. La forma del capuchón 120 puede ser similar a una de un capuchón realizado completamente en plástico. Dicho capuchón 120 puede sustituir un

capuchón realizado completamente en plástico sin cambio en la sensación táctil durante la fijación. Las características de plástico similares no aumentarán el riesgo de desgaste que, de lo contrario, podría ocurrir si se fija un manguito metálico simple a las características de retención de porta-cartuchos de plástico existentes.

5 Los elementos 131, 130 de capuchón interior y exterior tienen forma de manguito. El manguito metálico puede extraerse de una lámina metálica y, a continuación, puede anodizarse sobre al menos la superficie exterior. La anodización proporciona una superficie exterior resistente y de alta calidad al capuchón 120 y permite proporcionar al capuchón 120 una diversidad de colores metálicos. El capuchón 120 extraíble que comprende el elemento 130 de capuchón exterior de metal y el elemento 131 de capuchón interior de plástico puede fijarse a continuación a una carcasa/un mecanismo de pluma que puede estar realizado también con un manguito metálico similar, para
10 proporcionar un dispositivo de inyección reutilizable que tiene una estética alta calidad y una superficie robusta.

Este diseño minimiza el coste y proporciona características robustas y resistentes al desgaste. Por lo tanto, el uso de una combinación de componentes con forma de manguito de metal y plástico permite que el manguito de plástico se moldee con características que se fijan a los medios de retención de capuchón del porta-cartuchos de plástico.

15 La Figura 21 muestra una vista en sección de una región proximal del elemento 130 de capuchón exterior. La Figura 22 muestra una vista recortada tridimensional de este componente. El elemento 130 de capuchón exterior está formado por un manguito metálico fabricado mediante embutición con un espesor reducido en la sección extrema abierta. La región muy proximal se enrolla para formar un extremo 161 redondeado o plegado. Dicho enrollamiento hacia atrás del material puede formar un reborde. En esta realización, el material del elemento 130 de capuchón exterior se ha plegado una vez. Sin embargo, el material puede plegarse más de una vez. Dicho plegamiento permite formar un borde
20 147 afilado en la superficie interior del elemento 130 de capuchón exterior.

Debido al material más delgado del extremo abierto, que es causado por el procedimiento de embutición, y, a continuación, la formación del reborde, se forma un rebaje 143 circunferencial en la superficie interior del elemento 130 de capuchón exterior. Este rebaje 143 sirve como espacio en el cual el elemento 131 de capuchón interior puede deformarse cuando se fija el capuchón 120 al porta-cartuchos 80. El borde 147 afilado es el borde proximal del rebaje
25 143, en el que el borde 147 sirve para retener el elemento 131 de capuchón interior de plástico después del montaje.

La Figura 23 muestra una vista en sección de una sección 141 proximal del capuchón 130 durante la fijación al dispositivo 1 de administración de fármacos. Durante la fijación, el capuchón 120 que incluye los elementos 131, 130 de capuchón exterior e interior se mueve proximalmente con respecto al porta-cartuchos 80 de manera que el porta-cartuchos 80 se mueva al interior del capuchón 120.

30 El elemento 130 de capuchón exterior tiene una sección 141 proximal que comprende una cavidad 143 en la superficie interior del elemento 130 de capuchón exterior. La cavidad 143 está formada como un rebaje que se extiende circunferencialmente en esta realización. De manera alternativa, la cavidad 143 puede tener otra forma que puede corresponder a la forma y al tamaño de la región 151 deformable del elemento 131 de capuchón interior.

35 El espesor del elemento 130 de capuchón exterior en la región de la cavidad 143 es menor que el espesor de una sección distal o una sección media del elemento 130 de capuchón exterior. El borde 145 distal de la cavidad 143 está formado en forma de rampa, lo que permite una transición suave entre la sección media del elemento 130 de capuchón exterior y la cavidad 143 situada en la sección 141 proximal. El borde 147 proximal de la cavidad 143 es más inclinado que el borde 145 distal y está formado como un borde afilado.

40 El elemento 131 de capuchón interior comprende medios 149 de ajuste a presión de capuchón situados en el interior de una sección proximal del elemento 131 de capuchón interior y adecuados para acoplarse con unos medios 155 de retención de capuchón situados en el porta-cartuchos 80 del dispositivo 1 de administración de fármacos. Los medios 149 de ajuste a presión de capuchón están formados por al menos una parte proximal de la región 151 deformable que puede deformarse durante la fijación y la separación con el fin de bloquear los medios 149 de ajuste a presión de capuchón a los medios 155 de retención de capuchón del dispositivo 1 de administración de fármacos y liberar los
45 medios 149 de ajuste a presión de capuchón desde los medios 155 de retención de capuchón. La característica 149 de ajuste a presión de capuchón comprende un saliente 153 elevado o dedo y una cavidad 171 donde el elemento 131 de capuchón interior en la región de la cavidad 171 es más delgado que en otras regiones; la cavidad 171 puede estar formada por la región 151 deformable. El saliente 153 tiene una pendiente proximal que está menos inclinada que una pendiente distal.

50 El menor espesor de la cavidad 171 del elemento de capuchón interior permite la deformación de los medios 149 de ajuste a presión de capuchón, permitiendo de esta manera el acoplamiento con la característica 155 de retención de capuchón. Debido a la cavidad 143 del elemento 130 de capuchón exterior, hay un hueco entre los elementos 130, 131 de capuchón exterior e interior. La región 151 deformable es deformable al interior de la cavidad 143 del elemento 130 de capuchón exterior. En otras palabras, la región 151 deformable es deformable al interior del hueco entre los
55 elementos 130, 131 de capuchón exterior e interior.

El extremo 173 proximal de los medios 149 de ajuste a presión de capuchón se extiende proximalmente sobre el borde 147 proximal de la cavidad 143; el borde 147 proximal previene el movimiento hacia el exterior del extremo 173 proximal de los medios 149 de ajuste a presión de capuchón y mantiene este extremo circular.

Los medios 155 de retención de capuchón están situados en la superficie exterior del porta-cartuchos 80 de plástico.

5 Los medios 155 de retención de capuchón comprenden una elevación 157 que puede tener un área de base formada como un trapecio, círculo, triángulo o cualquier otra forma. En una realización, dos elevaciones 157 pueden estar dispuestas en sitios opuestos del porta-cartuchos 80, tal como se muestra en las Figuras 3 y 6. En una realización, hay dos o más de dos elevaciones que están dispuestas separadas de manera homogénea o no homogénea en el dispositivo 1 de administración de fármacos.

10 La elevación 157 tiene pendientes proximal y distal; estando esta última menos inclinada que la pendiente proximal de la elevación 157. La pendiente distal permite un deslizamiento fácil de la pendiente proximal del saliente 153 sobre la parte superior de la elevación 157 durante la fijación. Las pendientes más pronunciadas tanto de la elevación 157 como del saliente 153 impiden el movimiento distal del saliente 153 una vez que se ha movido sobre la parte superior de la elevación 157, previniendo de esta manera el movimiento hacia atrás del saliente 153 después de la fijación. Sin embargo, el impacto de una fuerza suficiente por parte del usuario al tirar del capuchón 120 tira distalmente del saliente 153 sobre la elevación 157 de nuevo, permitiendo de esta manera separar el capuchón 120. Debido a que la pendiente distal del saliente 153 y la pendiente proximal de la elevación 157 son más pronunciadas, la fuerza requerida para el desacoplamiento es mayor que para el acoplamiento, lo que previene el desacoplamiento accidental del capuchón 120. Sin embargo, realizaciones alternativas del saliente 153 y de la elevación 157 pueden tener otros diseños de pendiente, que pueden ser simétricos.

Cuando el saliente 153 se desliza sobre la elevación 157, el saliente 153 es empujado hacia el elemento 130 de capuchón exterior. Debido a que el extremo 173 proximal de los medios 149 de ajuste a presión de capuchón se mantienen en su posición por el borde 147 proximal del elemento 130 de capuchón exterior, el par de torsión resultante deforma la región 151 deformable hacia el exterior y permite que la punta del saliente se deslice sobre la elevación 157.

25 La cavidad 143 del elemento 130 de capuchón exterior proporciona espacio para alojar al menos cierta deformación del elemento 131 de capuchón de interior plástico cuando el saliente 153 se desliza sobre la elevación 157 durante la fijación del capuchón 120.

La Figura 24 muestra una vista en sección de la sección proximal del capuchón 120 después de la fijación al dispositivo 1 de administración de fármacos.

30 El saliente 153 está acoplado detrás del borde proximal de la elevación 157. La elevación 157 se acopla a la cavidad 171 del elemento 131 de capuchón interior. Aunque el saliente 153 se ha deslizado sobre la elevación 157, la característica 149 de ajuste a presión de capuchón todavía está deformada en el interior de la cavidad 143 del elemento 130 de capuchón exterior. La combinación del borde 147 proximal del elemento 130 de capuchón exterior que fuerza el extremo 173 proximal de los medios 149 de ajuste a presión de capuchón a su posición y la elevación 157 que empuja la región 151 deformable al interior de la cavidad 143 del elemento 130 de capuchón exterior causan un acoplamiento apropiado de la característica 149 de ajuste a presión de capuchón sobre la elevación 157, manteniendo de esta manera el capuchón 120 en la posición fijada.

La Figura 25 muestra una vista en sección de la sección proximal de otra realización del capuchón 120 después de la fijación al dispositivo 1 de administración de fármacos.

40 Esta realización difiere de la descrita anteriormente en el diseño del elemento 131 de capuchón interior. El extremo 173 proximal de los medios 149 de ajuste a presión de capuchón no se extiende sobre el borde proximal de la cavidad 143, lo que permite una deformación de manera que el borde 173 proximal se mueva también hacia la cavidad 143 durante la fijación. En esta realización, impacta menos tensión sobre los medios 149 de ajuste a presión de capuchón ya que la elevación 157 simplemente deforma los medios 149 de ajuste a presión de capuchón y el par de torsión se reduce significativamente.

Las siguientes Figuras 26 a 30 ilustran la fijación del elemento 134 de pinza que sirve como elemento de fijación.

La Figura 26 muestra un elemento 134 de fijación o un elemento de pinza para un dispositivo 1 de administración de fármacos, tal como un dispositivo de tipo pluma. Por medio del elemento 134 de pinza, una fijación o unión de un capuchón o conjunto de capuchón (véase más adelante) del dispositivo de administración de fármacos o el dispositivo de administración de fármacos puede fijarse a un componente adicional, por ejemplo, un bolsillo de una camisa de un usuario del dispositivo. Por consiguiente, el elemento 134 de fijación comprende una parte 168 de fijación o cuerpo principal con una forma alargada y una ligera curvatura en un extremo distal (izquierda en la Figura 26) del elemento 134 de fijación. El elemento 134 de fijación comprende además un elemento 150 de guía. El elemento 150 de guía está dispuesto cerca del extremo distal del elemento 134 de fijación en el interior de la curvatura indicada. El elemento 150 de guía puede constituir o comprender un carril de manera que el elemento 150 de fijación pueda ser guiado por un

- elemento que recibe el elemento 150 de guía, preferiblemente, a lo largo de un eje longitudinal del elemento de fijación o del dispositivo. El elemento de guía se extiende sobre menos de la mitad de la extensión axial del elemento 134 de fijación. El elemento 150 de guía comprende además una sección transversal con forma de T para facilitar la funcionalidad de guía mencionada (véase también la Figura 29). Con el fin de formar la sección con forma de T, el elemento 150 de guía comprende una parte 152 de recepción. La parte 152 de recepción puede constituir la extensión horizontal o barra de la "T" de la sección en forma de T. Preferiblemente, la parte 152 de recepción está configurada para ser recibida por una o más aberturas de los componentes en los que de montarse el elemento 134 de fijación, por ejemplo, en un conjunto de capuchón (véanse las Figuras 29 y 30).
- Además, el elemento 150 de guía comprende una parte 158 de guía. La parte 158 de guía, preferiblemente, constituye la extensión vertical o barra de la "T" de la sección en forma de T del elemento 150 de guía. La parte 158 de guía puede ser una banda que conecta la parte 168 de fijación del elemento 134 de fijación con la parte 152 de recepción. La parte 158 de guía puede ser recibida por o dispuesta además en una o más aberturas de los componentes en los que debe montarse el elemento 134 de fijación, por ejemplo, en el conjunto de capuchón mencionado.
- El elemento 150 de guía comprende una característica 154 de conexión que comprende o constituye una protuberancia que sobresale radialmente en el interior del elemento 134 de fijación. Preferiblemente, la característica 154 de conexión está configurada para interactuar con una característica de conexión correspondiente, por ejemplo, de un elemento 131 de capuchón interior (véase la Figura 30). La característica 154 de conexión está dispuesta en un extremo proximal del elemento 150 de guía. La característica 154 de conexión puede comprender o constituir además una cara distal del elemento 150 de guía.
- El elemento 150 de guía o el elemento 134 de fijación comprende además una característica 156 de soporte. La característica 156 de soporte comprende una cara de soporte radial con una perpendicular normal al eje longitudinal del elemento 134 de fijación y una cara de soporte longitudinal que está diseñada para ocultar o cubrir cualquier hueco entre el elemento 134 de fijación y el elemento 130 de capuchón exterior resultante de las tolerancias en la fabricación y el montaje. La característica 156 de soporte está configurada, preferiblemente, para soportar uno o más componentes correspondientes en los que debe montarse el elemento 134 de fijación, por ejemplo, en el conjunto 200 de capuchón (véase la Figura 30).
- Además, el elemento 134 de fijación comprende una característica 160 de fijación. La característica 160 de fijación puede configurarse para interactuar con un componente adicional. La característica 160 de fijación puede comprender o constituir una protuberancia. La característica de fijación está además separada axialmente del elemento 150 de guía y está dispuesta cerca de un extremo proximal del elemento 134 de fijación. La característica 160 de fijación está configurada preferiblemente para interactuar con el elemento 130 de capuchón exterior por medio de contacto mecánico. De esta manera, la fijación o unión de un conjunto de capuchón o dispositivo de administración de fármacos al elemento adicional, tal como un bolsillo de camisa de un usuario, del conjunto o del dispositivo puede ser facilitada o simplificada. Particularmente, dicho contacto mecánico puede aumentar la fricción y con ello la fiabilidad de la fijación del conjunto de capuchón y del elemento adicional.
- La Figura 27 muestra una vista en perspectiva de un elemento 130 de capuchón exterior. El elemento 130 de capuchón exterior comprende una forma alargada. El elemento 130 de capuchón exterior comprende además una forma de manguito. Preferiblemente, el elemento 130 de capuchón exterior está realizado en un metal, por ejemplo, aluminio. Para ello, el elemento 130 de capuchón exterior se forma o se fabrica preferiblemente mediante embutición. El elemento 130 de capuchón exterior comprende además una abertura 164. La abertura 164 está dispuesta en un extremo distal del elemento 130 de capuchón exterior. La abertura 164 se forma preferiblemente a partir del elemento 130 de capuchón exterior mediante punzonado. El elemento de capuchón exterior puede comprender además una abertura proximal que no se indica explícitamente en la Figura 27. Formada en el interior de la abertura 164 hay una característica 162 de guía correspondiente que corresponde al elemento 150 de guía descrito en la Figura 26. La característica 162 de guía correspondiente se extiende (empezando desde la abertura 164) en una dirección proximal del elemento 130 de capuchón exterior. La característica 162 de guía correspondiente puede ser una ranura de guía. La característica 162 de guía correspondiente puede estar configurada para recibir la parte 158 de guía del elemento 150 de guía de manera que la parte de guía esté dispuesta en el interior de la característica 162 de guía correspondiente. Preferiblemente, la abertura 164, la característica 162 de guía correspondiente y el elemento 134 de fijación están configurados de manera que el elemento 150 de guía pueda ser introducido en o ser recibido por la abertura 164. Cuando, entonces, el elemento de fijación se empuja proximalmente, la parte 158 de guía puede ser recibida o dispuesta en la característica 162 de guía correspondiente, en la que la parte 152 de recepción es recibida, preferiblemente, sólo por el resto de la abertura 164 y dispuesta en el interior del elemento 130 de capuchón exterior y/o el elemento de capuchón interior (véanse las Figuras 29 y 30).
- El elemento 130 de capuchón exterior comprende además una depresión 166. La depresión 166 recibe o interactúa preferiblemente con la característica 160 de fijación mencionada anteriormente del elemento de fijación cuando, por ejemplo, el elemento 134 de fijación y el elemento 130 de capuchón exterior se montan al conjunto 200 de capuchón

(véanse las Figuras 29 y 30 a continuación). Preferiblemente, la característica de fijación se extiende al interior de la depresión 166 y/o contacta con el elemento 130 de capuchón exterior en la depresión 166. La depresión 166 está separada axialmente, particularmente proximalmente, de la abertura 164 a lo largo de un eje longitudinal del elemento 130 de capuchón exterior. La depresión 166 tiene preferiblemente una forma según la característica de fijación, es decir, con la misma curvatura que la protuberancia mencionada de la característica 160 de fijación (véase la Figura 26).

La Figura 28 muestra una vista superior en perspectiva de un elemento 131 de capuchón interior. El elemento 131 de capuchón interior puede ser un manguito y puede estar configurado para ser introducido en el elemento 130 de capuchón exterior. El elemento 131 de capuchón interior comprende una característica 170 de conexión correspondiente. La característica 170 de conexión correspondiente corresponde a la característica 154 de conexión del elemento 134 de fijación de manera que el elemento 134 de fijación pueda conectarse al elemento 131 de capuchón interior mediante una interacción de la característica 154 de conexión y la característica 170 de conexión correspondiente (véanse las Figuras 29 y 30). La característica 170 de conexión correspondiente puede constituir o comprender una cara proximal del elemento 131 de capuchón interior. El elemento 131 de capuchón interior comprende además una abertura 172. La abertura 172 está dispuesta en o cerca del extremo distal del elemento 131 de capuchón interior. La abertura 172 puede tener una forma similar a la abertura 164 del elemento de capuchón exterior (véase la Figura 27).

La Figura 29 muestra una sección esquemática de partes de un conjunto 200 de capuchón (véase la Figura 30). El conjunto 200 comprende el elemento 134 de fijación, el elemento 130 de capuchón exterior y el elemento 131 de capuchón interior. La Figura 23 muestra los componentes mencionados en un estado montado. Un lado interior del conjunto 200 de capuchón se muestra en la parte inferior y una parte exterior se muestra en la parte superior de la sección mostrada en la Figura 29. En la situación representada, el elemento 131 de capuchón interior está dispuesto en el elemento 130 de capuchón exterior y al menos una sección del elemento 134 de fijación y/o del elemento 150 de guía se extiende a través de la abertura 164 del elemento de capuchón exterior y, preferiblemente, también a través de la abertura 172 del elemento de capuchón interior. Para ello, las aberturas 164 y 172 pueden solaparse en el conjunto 200 de capuchón. Se muestra además en la Figura 29 que el elemento 150 de guía comprende la sección con forma de T (dicha T se representa al revés), tal como se ha descrito anteriormente. La sección de todo el elemento 134 de fijación puede tener, por lo tanto, forma de H. La parte 158 de guía está dispuesta en la característica 162 de guía correspondiente (véase también la Figura 27). El elemento 150 de guía, particularmente la parte 152 de recepción, puede prevenir un movimiento radial (hacia el exterior) del elemento 134 de fijación con respecto al elemento 130 de capuchón exterior y/o al elemento 131 de capuchón interior, por ejemplo. Esto es debido a que la característica 162 de guía correspondiente es demasiado estrecha, para permitir que la parte 152 de recepción pase radialmente a través de la característica 162 de guía correspondiente.

La Figura 30 muestra una sección longitudinal de partes del conjunto 200 de capuchón. El conjunto de capuchón comprende un eje X longitudinal. Además, en la Figura 30 puede mostrarse un dispositivo de administración de fármacos en el que se aplica el conjunto 200 de capuchón.

El elemento 134 de fijación cierra la abertura 172 del elemento 131 de capuchón interior y la abertura 164 del elemento 130 de capuchón exterior de manera que resulte una forma redondeada del conjunto 200 de capuchón. La característica 154 de conexión del elemento 134 de fijación está dispuesta al menos parcialmente en la abertura 164 del elemento 130 de capuchón exterior, así como en la abertura 172 del elemento 131 de capuchón interior (aberturas no indicadas explícitamente en la Figura 30). Particularmente, la característica 162 de guía correspondiente está configurada para recibir la parte 152 de recepción del elemento 150 de guía de manera que la parte 152 de recepción esté dispuesta en el interior del elemento 130 de capuchón exterior y también en el interior del elemento 131 de capuchón interior (véase también la Figura 29).

El elemento 134 de fijación y el elemento 131 de capuchón interior están conectados entre sí. Particularmente, la característica 154 de conexión interactúa con, preferiblemente se apoya en, la característica 17 de conexión correspondiente mediante una interacción rápida de manera que el elemento 134 de fijación y el elemento 131 de capuchón interior estén conectados uno con respecto al otro. El elemento 134 de fijación y el elemento 131 de capuchón interior están, preferiblemente, conectados de manera fiable entre sí, como la cara distal de la característica 154 de conexión y la cara proximal de la característica 170 de conexión correspondiente. Con el fin de conectar los componentes mencionados o durante la conexión, al menos uno de entre el elemento 134 de fijación y el elemento 131 de capuchón interior puede deformarse al menos ligeramente. La característica 154 de conexión bloquea el movimiento proximal (es decir, hacia la izquierda en la Figura 30) del elemento 131 de capuchón interior con respecto al elemento 130 de capuchón exterior de manera que el elemento 131 de capuchón interior quede retenido en el interior del elemento 130 de capuchón exterior.

La característica 156 de soporte se apoya además axialmente en una cara distal del elemento 131 de capuchón interior y una cara distal y una cara radial del elemento de capuchón exterior (las caras no se indican explícitamente). Mediante el soporte descrito, puede facilitarse adicionalmente que el movimiento del elemento 130 de capuchón exterior con

respecto al elemento 131 de capuchón interior (especialmente en la dirección distal) esté bloqueado y el elemento 130 de capuchón exterior esté asegurado por el elemento 134 de fijación. Además, la interacción de soporte mencionada de la característica 156 de soporte proporciona estabilidad mecánica al conjunto 200 de capuchón.

5 Aunque esto no se indica explícitamente en la Figura 30, la característica 160 de fijación del elemento 134 de fijación, preferiblemente, contacta mecánicamente con la depresión 166 del elemento 130 de capuchón exterior (véase la descripción anterior).

10 Se muestran también otros componentes, por ejemplo, de un dispositivo de administración de fármacos, a los que puede aplicarse el conjunto 200 de capuchón. Dichos componentes se refieren a un cartucho o porta-cartuchos 180 que puede retener un medicamento (no indicado explícitamente). Además, se muestra una aguja 182 de inyección que está en comunicación de fluido con el fármaco desde el cartucho o el porta-cartuchos 180. Se muestra que el elemento 131 de capuchón interior aloja la aguja 182 y además al menos una sección del cartucho o porta-cartuchos 180.

El elemento de capuchón interior puede estar diseñado, de manera ventajosa, para ser moldeable mediante un proceso de moldeo por inyección con solo un núcleo y un inserto de cavidad en la herramienta de moldeo por inyección. De esta manera, puede fabricarse mediante un proceso de moldeo de bajo coste.

15 El capuchón 120 (véase la Figura 3) puede ser o puede estar relacionado con el conjunto 200 de capuchón. El cartucho o el porta-cartuchos 180 puede ser o puede estar relacionado con el cartucho 81 y/o el porta-cartuchos 80. El elemento de pinza puede ser o puede estar relacionado con el elemento 134 de fijación.

20 El alcance de la protección no se limita a los ejemplos proporcionados anteriormente en la presente memoria. La invención se materializa en cada característica novedosa y en cada combinación de características, que incluyen particularmente cada combinación de cualquier característica indicada en las reivindicaciones, incluso si esta característica o esta combinación de características no se menciona explícitamente en las reivindicaciones o en los ejemplos. Las características de las realizaciones mencionadas anteriormente pueden combinarse. El diseño, la función y el número de componentes pueden cambiarse en otras realizaciones.

Números de referencia

25	1	dispositivo de administración de fármacos
	10	parte de carcasa exterior
	11	parte distal
	12	tope
	13	abertura
30	20	cuerpo interior
	21	rosca exterior
	22	estrías
	23	características de tipo bayoneta
	24	medios de retención
35	25	tope
	30	vástago de émbolo
	31	cojinete
	32	rosca
	33	rosca
40	40	actuador
	41	parte distal
	42	parte proximal

	43	acoplador
	44	rosca
	45	caras de tope
	46	estrías
5	47	características de dientes
	48	dedos
	49	superficie de apoyo
	50	tuerca de dosis
	51	caras de tope
10	52	nervios exteriores
	53	rosca interior
	60	miembro de visualización
	61	manguito con números
	62	manguito de marcación
15	63	cara de tope
	64	rosca
	65	dientes
	66	características de contacto
	67	caras opuestas
20	68	elemento generador de chasquidos
	70	botón
	71	elemento generador de chasquidos
	72	cara extrema
	73	dedos
25	74	características de ajuste a presión
	80	porta-cartuchos
	81	cartucho
	82	conexión de tipo bayoneta
	83	abertura
30	84	extremo distal
	90	embrague
	91	estrías de manguito de actuador
	92	dientes de empuje de embrague
	93	características de ajuste a presión
35	94	estrías

ES 2 774 303 T3

	95	dientes de embrague
	100	elemento generador de chasquidos
	101	parte de elemento generador de chasquidos distal
	102	parte de elemento generador de chasquidos proximal
5	103	muelle
	104	estrías
	105, 106	dientes de elemento generador de chasquidos
	107	estrías exteriores
	108	estrías conformadas
10	109	dientes de empuje de embrague
	110	muelle
	120	capuchón
	121	extremo distal
	122	extremo proximal
15	230	ventana
	130	elemento de capuchón exterior
	131	elemento de capuchón interior
	134	elemento de fijación
	135	abertura de capuchón
20	136	abertura de la parte de carcasa exterior
	137	cara extrema (del capuchón)
	141	sección proximal
	143	cavidad
	147	borde
25	149	medios de ajuste a presión de capuchón
	151	región deformable
	153	saliente
	155	característica de retención de capuchón
	157	elevación
30	161	extremo plegado
	171	cavidad
	173	extremo proximal
	150	elemento de guía
	152	parte de recepción
35	154	característica de conexión

	156	característica de apoyo
	158	parte de guía
	160	característica de fijación
	162	característica de guía correspondiente
5	164	abertura (elemento de capuchón exterior)
	168	parte de fijación
	166	depresión
	170	característica de conexión correspondiente
	172	abertura (elemento de capuchón interior)
10	180	cartucho/porta-cartuchos
	182	aguja de inyección
	200	conjunto de capuchón
	X	eje longitudinal

REIVINDICACIONES

1. Capuchón (120) para un dispositivo (1) de administración de fármacos que tiene un extremo (121) distal y un extremo (122) proximal; teniendo el capuchón (120) una abertura en el extremo proximal y comprendiendo, además un elemento (130) de capuchón exterior con forma de manguito y
- 5 un elemento (131) de capuchón interior con forma de manguito situado en el interior del elemento (130) de capuchón exterior, comprendiendo el elemento (131) de capuchón interior una región (151) deformable y unos medios (149) de ajuste a presión de capuchón, estando los medios (149) de ajuste a presión de capuchón situados en el interior de una sección proximal del elemento (131) de capuchón interior y siendo adecuados para acoplarse con unos medios (155) de retención de capuchón situados en un porta-cartuchos (80) de un dispositivo (1) de administración de fármacos,
- 10 caracterizado porque el elemento (130) de capuchón exterior tiene un extremo (161) proximal plegado, y la región (151) deformable del elemento (131) de capuchón interior es deformable al interior de un hueco (143) entre el elemento (131) de capuchón interior y el elemento (130) de capuchón exterior, en el que el hecho está formado como una cavidad (143) comprendida por el elemento (130) de capuchón exterior.
- 15 2. Capuchón (120) según la reivindicación 1, en el que el elemento (130) de capuchón exterior está realizado en metal.
3. Capuchón (120) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que una sección (141) proximal del elemento (130) de capuchón exterior está realizada mediante embutición.
- 20 4. Capuchón (120) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el elemento (130) de capuchón exterior tiene un labio proximal plegado que forma el borde (147) proximal de la cavidad (143).
5. Capuchón (120) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el espesor del elemento (130) de capuchón exterior en la región de la cavidad (143) es menor que en una sección que es distal con respecto a la cavidad (143).
- 25 6. Capuchón (120) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que los medios (149) de ajuste a presión de capuchón están situados en la región (151) deformable o adyacentes a la región (151) deformable.
7. Capuchón (120) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que un extremo (173) proximal de los medios (149) de ajuste a presión de capuchón están situados proximalmente con respecto a un borde (147) proximal de la cavidad (143) del elemento (130) de capuchón exterior o el extremo (173) proximal de los medios (149) de ajuste a presión de capuchón está situado distalmente con respecto al borde (147) proximal de la cavidad (143) del elemento (130) de capuchón exterior.
- 30 8. Capuchón (120) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que los medios (149) de ajuste a presión de capuchón comprenden una parte (153) elevada.
9. Capuchón (120) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el espesor del elemento (131) de capuchón interior en al menos una parte de la región (151) deformable es menor que en una sección que es distal con respecto a la región (151) deformable.
- 35 10. Capuchón (120) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que los medios (149) de ajuste a presión de capuchón comprenden una cavidad (171) de ajuste a presión que es adecuada para acoplarse con unos medios (155) de retención de capuchón situados en el dispositivo (1) de administración de fármacos.
- 40 11. Capuchón (120) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el elemento (131) de capuchón interior está realizado en plástico.
12. Capuchón (120) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que comprende, además un elemento (134) de fijación con una característica (154) de conexión; teniendo el elemento (130) de capuchón exterior una abertura (164), y comprendiendo el elemento (131) de capuchón interior una característica (170) de conexión correspondiente; en el que una sección del elemento (134) de fijación se extiende a través de la abertura (164) del elemento (130) de capuchón exterior de manera que el elemento (134) de fijación se conecte al elemento (131) de capuchón interior mediante una interacción de la característica (154) de conexión y la característica (170) de conexión correspondiente.
- 45

13. Disposición de dispositivo de administración de fármacos que comprende un capuchón (120) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un dispositivo (1) de administración de fármacos que comprende los medios (155) de retención de capuchón que son adecuados para formar una conexión de ajuste a presión con los medios (149) de ajuste a presión de capuchón.

5

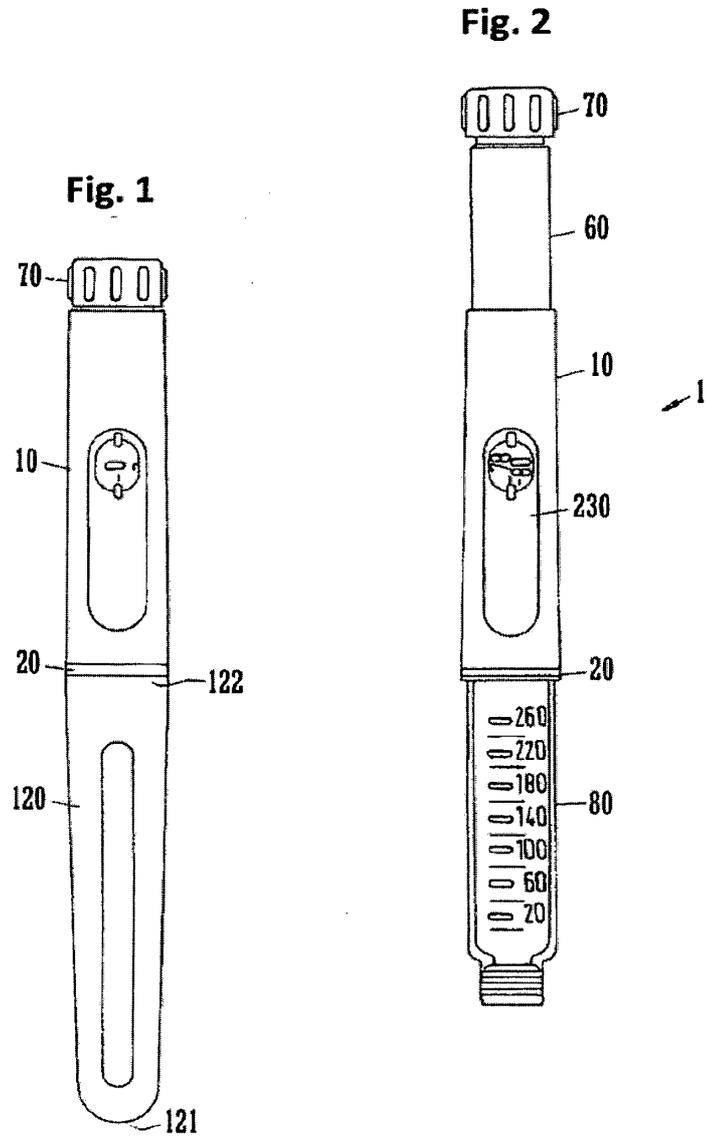


Fig. 3

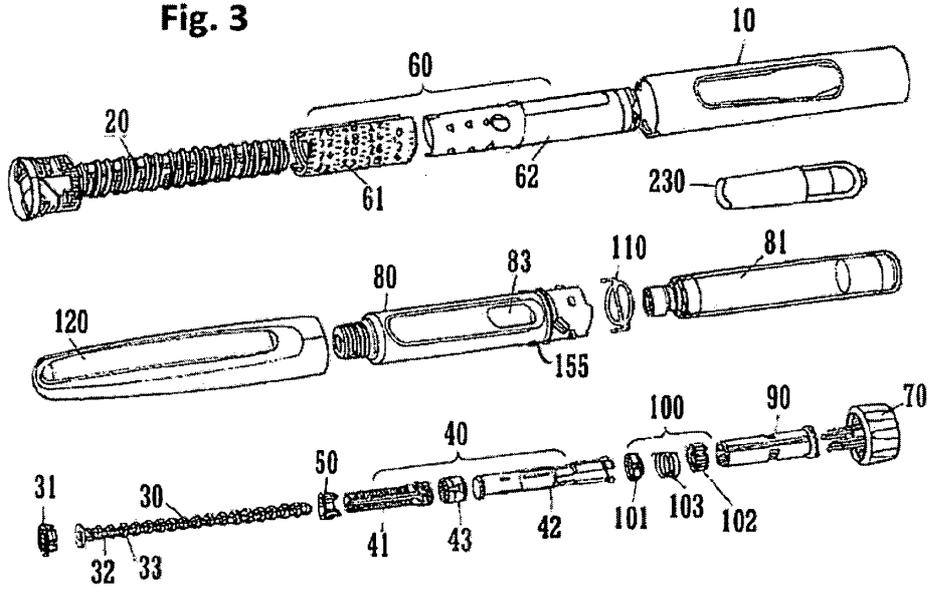


Fig. 4

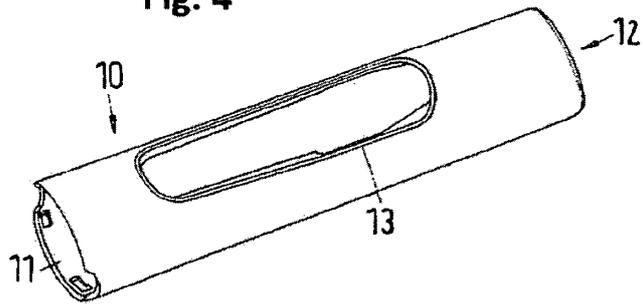


Fig. 5a

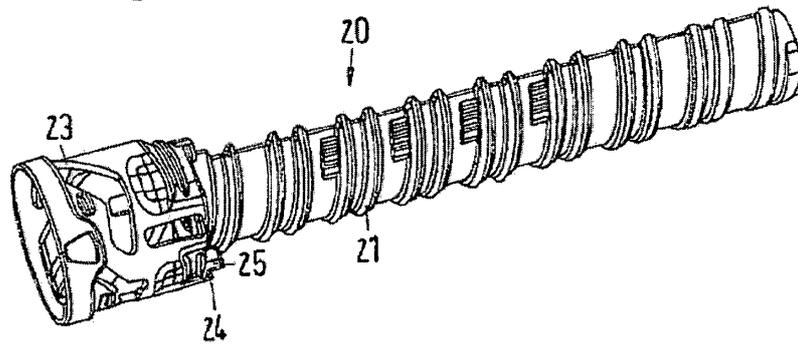


Fig. 5b

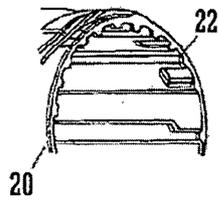


Fig. 6

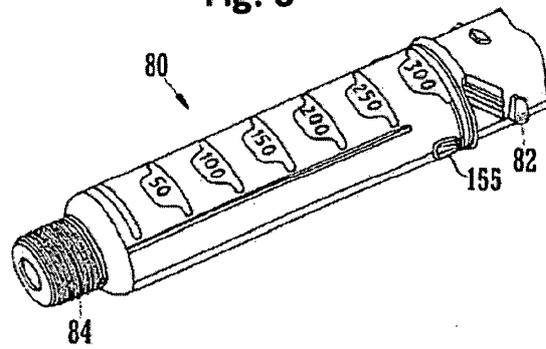


Fig. 7a

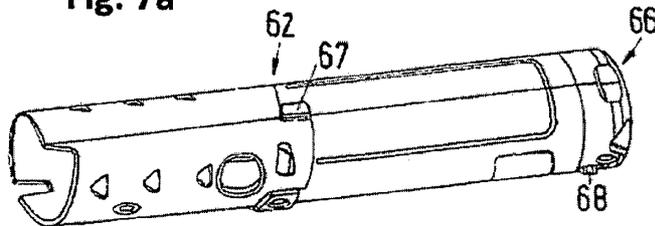


Fig. 7b

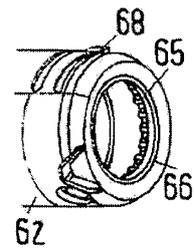


Fig. 8

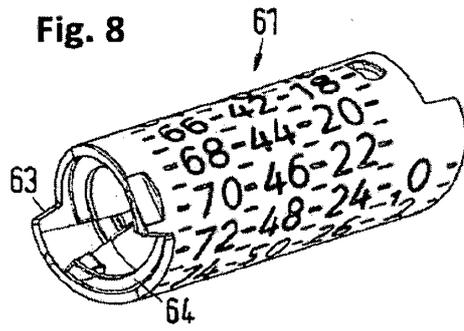


Fig. 9

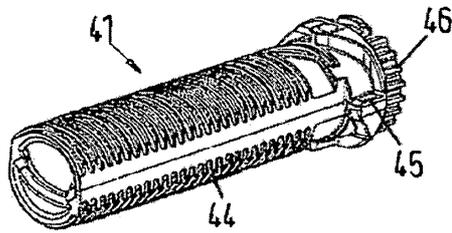


Fig.10

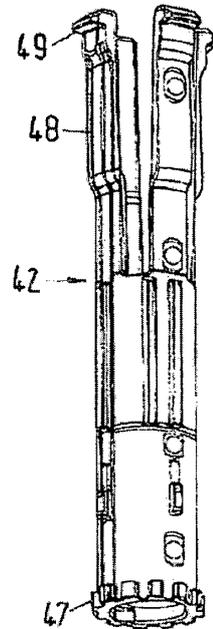


Fig. 11

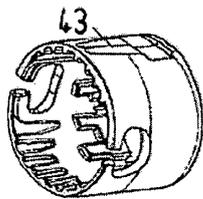


Fig. 12

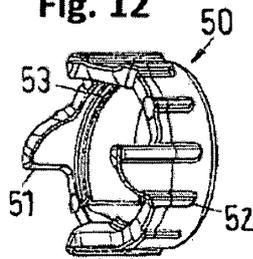


Fig. 13

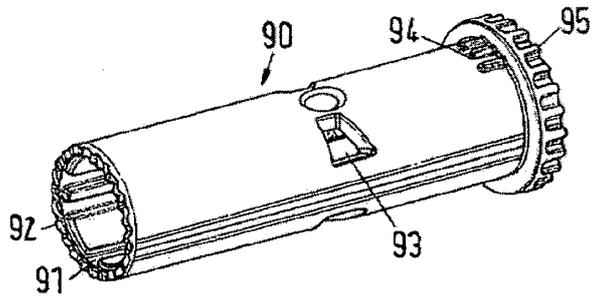


Fig. 14

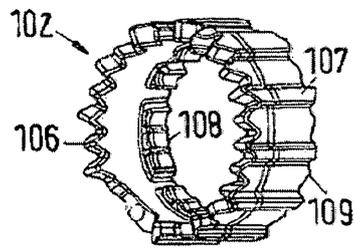


Fig. 15

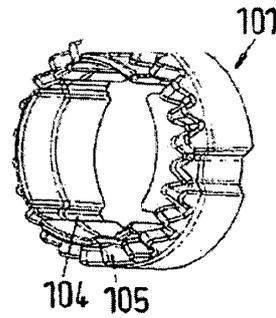
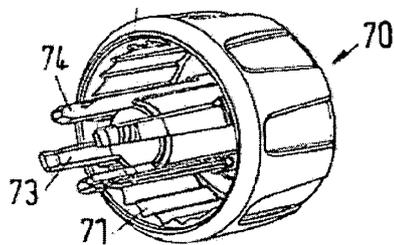


Fig. 16



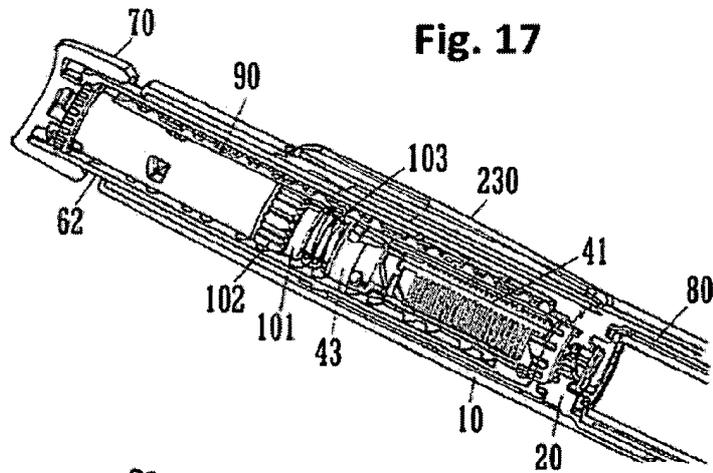


Fig. 17

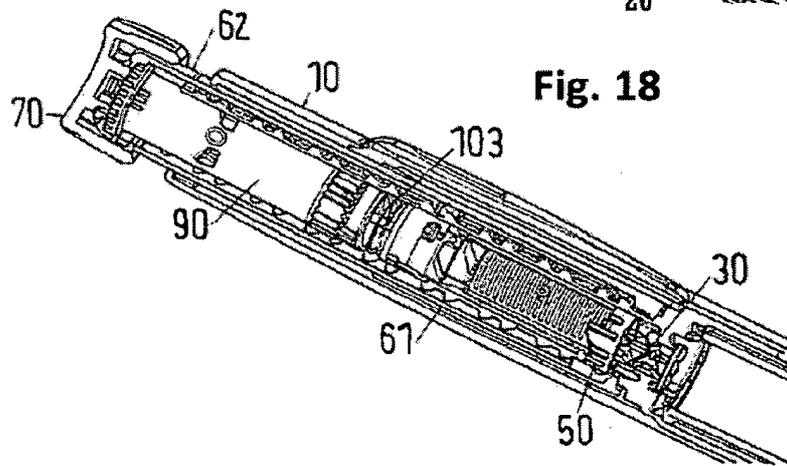


Fig. 18

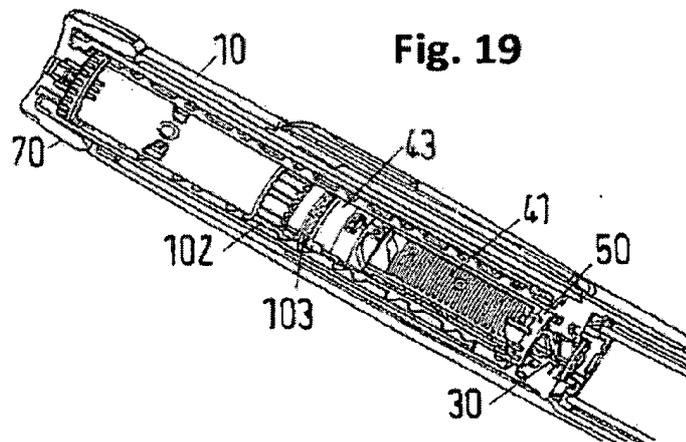


Fig. 19

Fig. 20

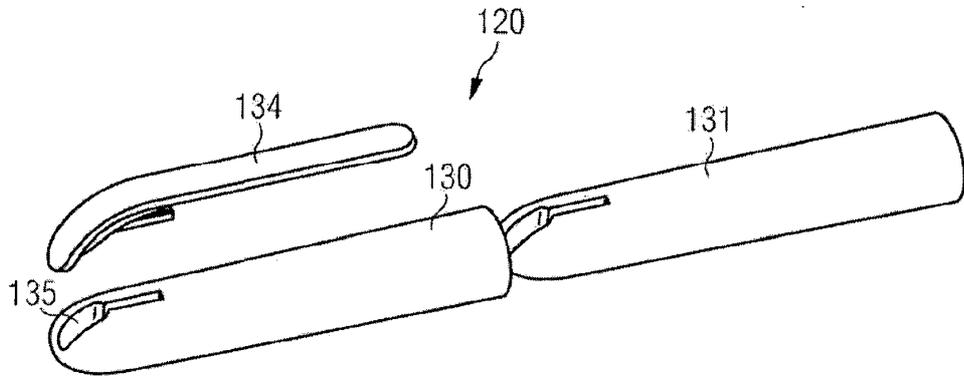


Fig. 21

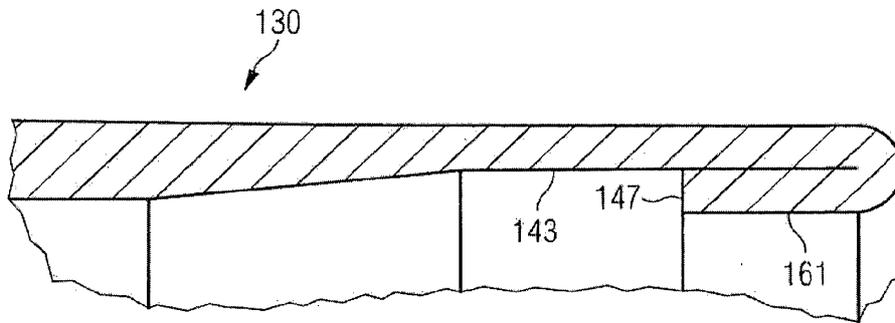


Fig. 22

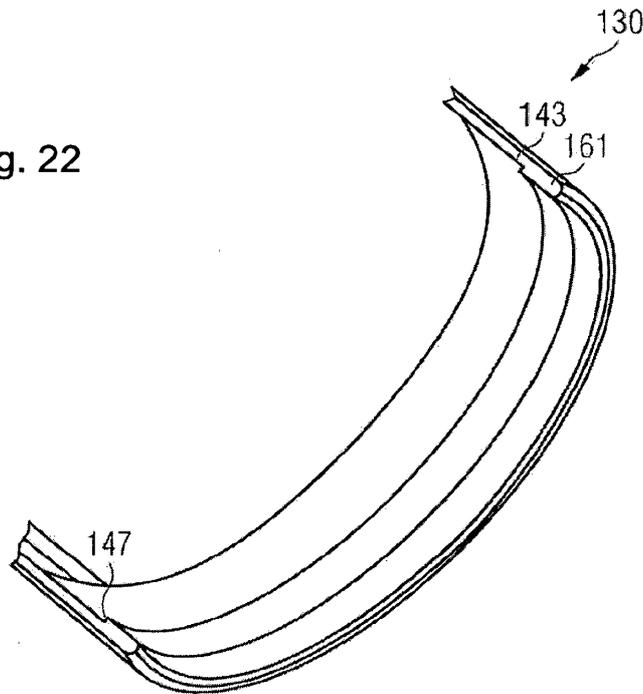


Fig. 23

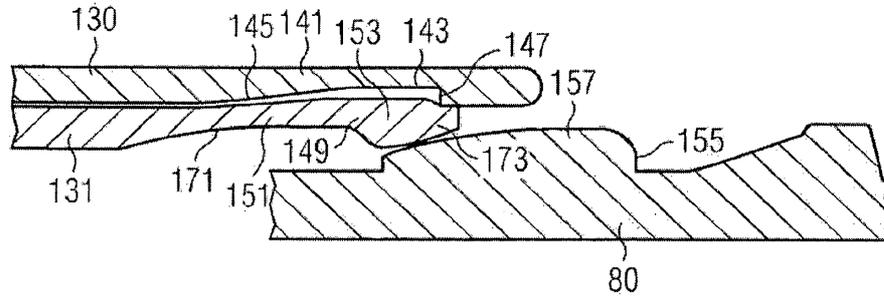


Fig. 24

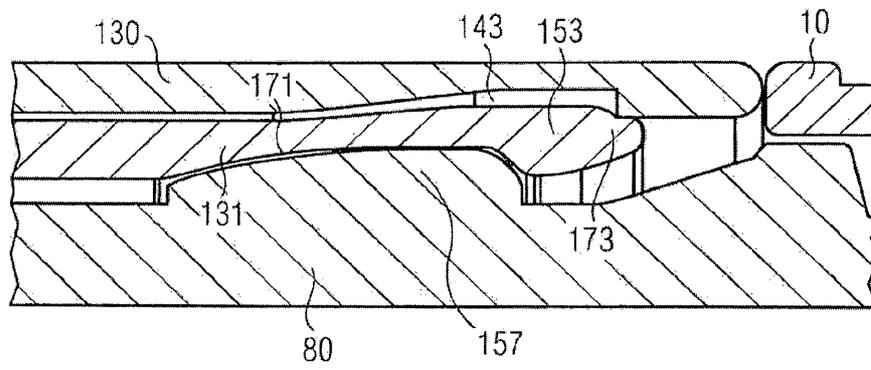


Fig. 25

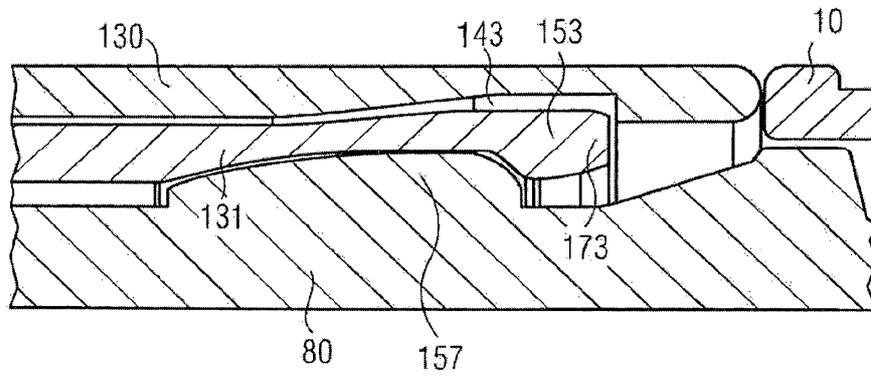


Fig. 26

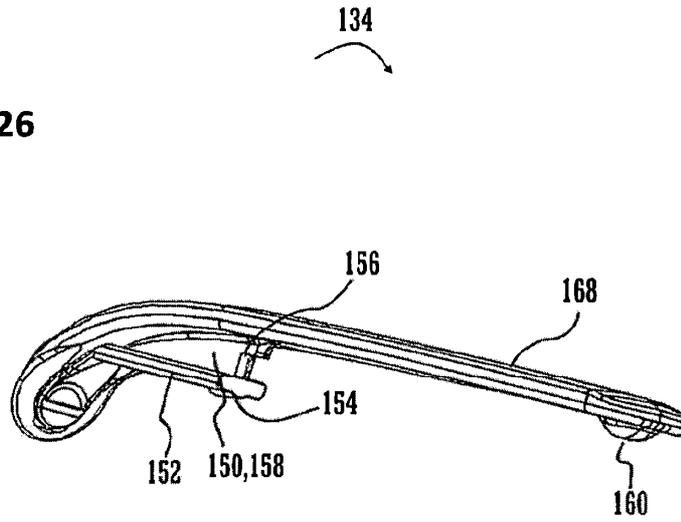
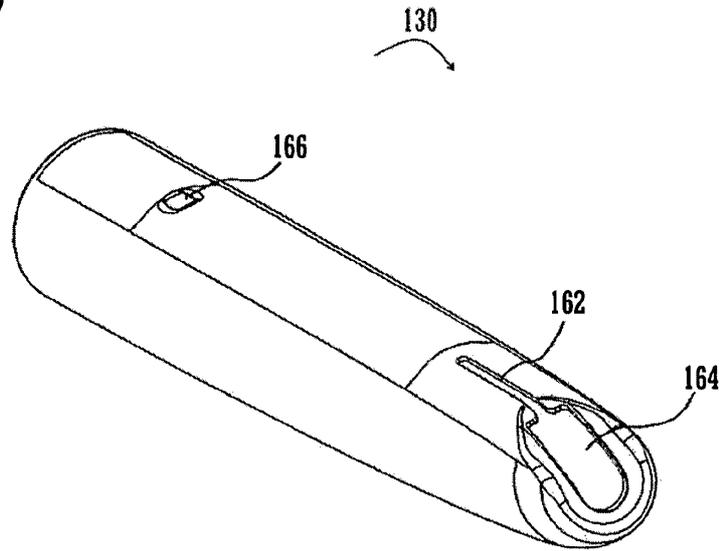


Fig. 27



131

Fig. 28

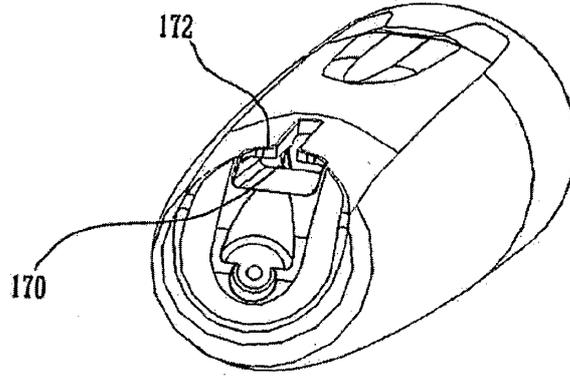


Fig. 29

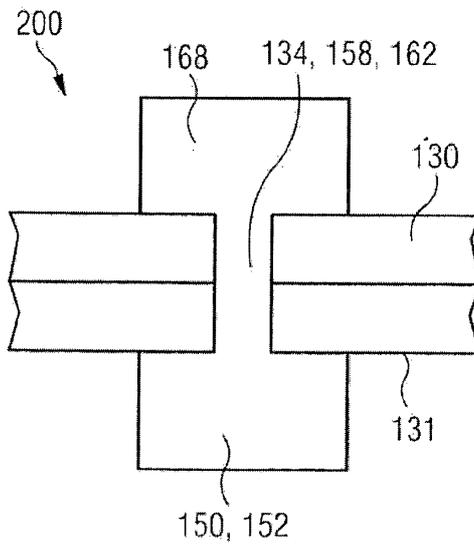


Fig. 30

