



**IPI**  
INSTITUTO  
NACIONAL  
DA PROPRIEDADE  
INDUSTRIAL  
Assinado  
Digitalmente

**REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL**  
MINISTÉRIO DA ECONOMIA  
**INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL**

CARTA PATENTE Nº PI 1011428-9

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

**(21) Número do Depósito:** PI 1011428-9

**(22) Data do Depósito:** 28/05/2010

**(43) Data da Publicação Nacional:** 15/03/2016

**(51) Classificação Internacional:** A61M 5/315.

**(30) Prioridade Unionista:** US 61/182,856 de 01/06/2009; EP 09009047.3 de 10/07/2009.

**(54) Título:** MECANISMO DE AJUSTE DE DOSE PARA USO COM UM DISPOSITIVO DE ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACO E DISPOSITIVO DE ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACO

**(73) Titular:** SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, Sociedade Alemã. Endereço: Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt Am Main, ALEMANHA(DE)

**(72) Inventor:** DAVID PLUMPTRE.

**(87) Publicação PCT:** WO 2010/139640 de 09/12/2010

**Prazo de Validade:** 20 (vinte) anos contados a partir de 28/05/2010, observadas as condições legais

**Expedida em:** 19/11/2019

Assinado digitalmente por:

**Liane Elizabeth Caldeira Lage**

Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"MECANISMO DE AJUSTE DE DOSE PARA USO COM UM DISPOSITIVO DE ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACO E DISPOSITIVO DE ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACO"**.

5 ANTECEDENTES

Campo do Presente Pedido de Patente

O presente pedido de patente refere-se, de modo geral, a um mecanismo de ajuste de dose de um dispositivo de administração de fármaco. Mais especificamente, o presente pedido de patente, de modo geral, se refere a uma haste para uso com dispositivos de administração de fármaco, tais como os dispositivos de administração de fármaco do tipo caneta. Tais dispositivos proveem a autoadministração de um produto medicinal a partir de um cartucho de múltiplas doses e permitem que um usuário defina a dose de administração. O presente pedido pode encontrar aplicação tanto em dispositivos de administração de fármaco descartáveis como em dispositivos de administração de fármaco reutilizáveis. No entanto, aspectos da presente invenção podem ser igualmente aplicáveis também em outras situações.

Antecedentes

Os dispositivos de administração de fármaco do tipo caneta têm aplicação quando ocorre a preparação regular por parte de pessoas sem formação médica formal. Isto é cada vez mais comum entre pacientes com diabetes, quando o autotratamento permite que tais pacientes realizem um monitoramento efetivo de sua doença.

Um tipo de dispositivo de administração de fármaco da técnica anterior é descrito na Publicação WO 2004/078293 e é ilustrado nas figuras 1 a 12 do presente pedido.

Como ilustrado nas figuras 1 a 5, é mostrado um dispositivo de administração de fármaco em uma pluralidade de posições operacionais: para a definição da dose ou para a administração ou injeção de doses. O dispositivo de administração de fármaco compreende um invólucro tendo uma primeira porção de retenção de cartucho 2 e uma segunda peça de in-

vólucro principal (externa) 4. Um cartucho 8 a partir do qual um número de doses de um medicamento pode ser dispensado é provido na peça de retenção de cartucho 2. Um pistão 10 fica retido em uma primeira extremidade do cartucho. Uma tampa removível 12 é retida de maneira liberável sobre uma

5 segunda extremidade da peça de retenção de cartucho 2.

Um inserto 16 é provido em uma primeira extremidade do invólucro principal 4 e fica preso contra um movimento de rotação ou longitudinal. O inserto 16 é provido com uma abertura circular roscada 18. Uma primeira ranhura helicoidal 19 se estende a partir de uma primeira extremidade

10 de uma haste 20. A haste 20 é geralmente circular em seção transversal. A primeira extremidade da haste 20 (uma extremidade distal) se estende através da abertura roscada 18 no inserto 16. A segunda ranhura helicoidal 24 se estende a partir de uma segunda extremidade da haste 20 (uma extremidade proximal). Na disposição ilustrada, a segunda ranhura helicoidal 24

15 compreende uma série de ranhuras helicoidais parciais ao invés de uma ranhura helicoidal completa.

A primeira ranhura helicoidal 19 e a segunda ranhura helicoidal 24 são dispostas em sentido contrário, ou seja, as ranhuras são de mãos opostas. A segunda extremidade da haste 20 (ou seja, a extremidade proximal)

20 é provida com um recesso de invólucro. Um impulsor 30 se estende sobre a haste 20 e é provido em uma primeira extremidade com um primeiro flange estendido no sentido radial 32. Um segundo flange radialmente estendido 34 é provido espaçado a uma distância ao longo do impulsor 30 a partir do primeiro flange 32. Uma ranhura helicoidal intermediária 36 é provida

25 da sobre uma parte externa do impulsor 30 que se estende entre o primeiro flange 32 e o segundo flange 34. Além disso, uma porca parcial 40 é provida, encaixando a ranhura helicoidal intermediária 36 e estriada até o invólucro 4 de tal modo que a porca parcial 40 não gire em relação ao invólucro, mas possa se mover axialmente com relação ao invólucro 4. Uma ranhura

30 helicoidal se estende ao longo de toda a superfície interna do impulsor 30. A segunda ranhura helicoidal 24 (uma ranhura helicoidal macho) da haste 20 é adaptada de modo a funcionar dentro da dita ranhura helicoidal no impulsor.

Um ombro 37 é formado entre uma segunda extremidade do impulsor 30 (uma extremidade proximal do impulsor 30) e uma extensão 38 provida na segunda extremidade do impulsor 30. A extensão 38 tem diâmetros interno e externo reduzidos, em comparação ao restante do impulsor 30.

5 Uma segunda extremidade da extensão 38 é provida com um flange no sentido radial externo 39. A figura 13 ilustra uma vista ampliada do impulsor 30 e da haste 20 ilustrada nas figuras 1 a 5.

Uma embreagem 60 fica localizada adjacente à segunda extremidade do impulsor 30. A embreagem 60 é de modo geral cilíndrica e é provida em uma primeira extremidade (uma extremidade distal) com uma série de dentes de serra direcionados circunferencialmente 66 (ver, por exemplo, a figura 7). Cada dente de serra compreende uma superfície direcionada no sentido longitudinal e uma superfície inclinada. Para a segunda extremidade 64 (uma extremidade proximal) da embreagem 60 é posicionado um flange

10 direcionado no sentido radial interno 62. O flange 62 da embreagem 60 é disposto entre o ombro 37 do impulsor 30 e o flange direcionado no sentido radial externo 39 da extensão 38.

A segunda extremidade da embreagem 60 é provida com uma pluralidade de dentes de gatilho 65 (ver, por exemplo, a figura 8). A embreagem 60 é chavetada para a luva de impulsão 30 por meio de estrias (não mostradas) de modo a impedir a rotação relativa entre a embreagem 60 e a luva de impulsão 30. Em uma disposição preferida, um clique 50 é provido, com o dito clique e a dita embreagem 60 estendendo-se cada qual aproximadamente pela metade do comprimento da luva de impulsão 30. O clique

20 50 e a embreagem 60 são encaixados, conforme mostrado nas figuras 6 e 7, por exemplo.

Uma luva de disco de dose 70 é provida fora do clique 50 e da embreagem 60 e no sentido radial interno do invólucro principal 4. A luva de disco de dose 70 compreende uma extremidade distal e uma extremidade proximal. Uma ranhura helicoidal 74 é provida sobre uma superfície externa da luva de disco de dose 70. O invólucro principal 4 é provido com uma janela 44 através da qual uma parte de uma superfície externa da luva de disco

30

de dose 70 pode ser vista.

O invólucro principal 4 é ainda provido com uma nervura helicoidal 46, adaptada de modo a ficar assentada na ranhura helicoidal 74 sobre a superfície externa da luva de disco de dose 70. Em uma disposição preferida, a nervura helicoidal 46 se estende para uma única varredura da superfície interna do invólucro principal 4. Uma primeira parada é provida entre as estrias 42 e a nervura helicoidal. Uma segunda parada, disposta em um ângulo de 180° para a primeira parada, é formada por meio de uma estrutura em torno da janela 44 do invólucro principal 4.

10 Voltando às figuras 1 a 5, uma garra de disco de dose 76 é disposta sobre uma superfície externa da segunda extremidade da luva de disco de dose 70. Um diâmetro externo da garra de disco de dose 76 de preferência corresponde ao diâmetro externo do invólucro principal 4. A garra de disco de dose 76 fica presa na luva de disco de dose 70 a fim de impedir o movimento relativo entre esses dois componentes. A garra de disco de dose 76 é provida com uma abertura central 78. Um recesso anular 80 localizado na segunda extremidade da garra de disco de dose 76 se estende em torno da abertura 78. Um botão 82 da seção de modo geral em T é provido em uma segunda extremidade do dispositivo. Uma haste 84 do botão pode se estender através da abertura 78 na garra de disco de dose 76, através do diâmetro interno da extensão 38 da luva de impulsão 30 e para o recesso de invólucro 26 na extremidade proximal da haste 20. A haste 84 é retida para um movimento axial limitado na luva de impulsão 30 e contra rotação com respeito à mesma. A cabeça 85 do botão 82 é de modo geral circular. Uma saia 86 se estende a partir de uma periferia da cabeça 85. A saia 86 é adaptada de modo a ficar assentada no recesso anular 80 da garra de disco de dose 76.

O funcionamento do dispositivo de administração de fármaco é descrito com referência às figuras 9, 10 e 11. Nas figuras 9, 10 e 11, as setas A, B, C, D, E, F e G representam os respectivos movimentos do botão 82, a garra de disco de dose 76, a luva de disco de dose 70, o impulsor 30, a embreagem 60, o clique 50 e da porca parcial 40, em uma disposição.

Para marcar uma dose na disposição ilustrada na figura 9, um usuário gira a garra de disco de dose 76 (seta B). Com o clique 50 e a embreagem 60 engatada, o impulsor 30, o clique 50, a embreagem 60 e a luva de disco de dose 70 giram com a garra de disco de dose 76. Um torque é transmitido através dos dentes de serra 56, 66 entre o clique 50 e a embreagem 60. Um braço flexível 52 deforma e arrasta um elemento dentado 54 sobre as estrias 42 de modo a produzir um clique. De preferência, as estrias 42 são dispostas de forma que cada clique corresponda a uma dose unitária convencional, ou coisa do gênero.

10 A ranhura helicoidal 74 na luva de disco de dose 70 e a ranhura helicoidal do impulsor 30 fazem o mesmo caminho. Isso permite que a luva de disco de dose 70 (seta C) se estenda para fora do invólucro principal 4 (ver também figura 15). Desta maneira, o impulsor 30 (seta D) sobe na haste 20 no mesmo ritmo. No limite do percurso, uma parada radial 104 (Ver, por exemplo, a figura 12) na luva de disco de dose 70 se encaixa em uma primeira parada ou em uma segunda parada provida sobre o invólucro principal 4 a fim de impedir um outro movimento. A rotação da haste 20 é impedida devido às direções opostas das roscas revisadas e orientadas sobre a haste 20. A porca parcial 40, chavetada no invólucro principal 4, avança ao longo da rosca intermediária 36 por meio da rotação da luva de impulsão 30 (seta D).

25 Como mencionado acima, uma primeira forma de ranhura helicoidal 19 se estende a partir de uma primeira extremidade ou extremidade distal de uma haste 20 em direção à extremidade proximal. Esta primeira forma de ranhura helicoidal 19 se estende por aproximadamente metade do comprimento da haste 20. A haste 20 é de modo geral circular em seção transversal, no entanto, outras disposições podem também ser usadas. A extremidade distal da haste 20 é estendida de maneira roscada através da abertura roscada 18 no inserto 16. Um pé de pressão 22 se localiza na primeira extremidade ou extremidade distal da haste 20 e disposto de modo a se justapor a uma segunda extremidade do pistão de cartucho 10.

Uma segunda forma de ranhura helicoidal 24 se estende a partir

de uma extremidade proximal da haste 20. Como ilustrado, a segunda forma de ranhura helicoidal 24 compreende uma série de ranhuras helicoidais parciais macho, em vez de uma forma de ranhura helicoidal completa. O impulsor 30 inclui uma ranhura helicoidal interna que se estende ao longo de uma superfície interna do impulsor 30. Como ilustrado, esta ranhura helicoidal interna se estende ao longo de toda a superfície interna do impulsor a partir da extremidade distal para a extremidade proximal do impulsor 30. A segunda forma de ranhura helicoidal macho 24 da haste 20 é adaptada de modo a trabalhar dentro desta ranhura helicoidal.

Embora a disposição de haste 20 e impulsor 30, ilustrada nas figuras 1 a 13, tenha certas vantagens como descrito e apresentado na Publicação WO 2004/078239, esta disposição de haste e impulsor tem certas limitações de desenho. Por exemplo, a fabricação da haste e do impulsor apresenta certos desafios de produção. Como descrito acima, este desenho da técnica anterior compreende uma haste 20 compreendendo duas formas de ranhura de mãos opostas 19, 24. A primeira forma de ranhura 19 é uma forma de ranhura fêmea e esta forma de ranhura fêmea se conjuga com o inserto roscado 16 do diâmetro externo principal da forma cilíndrica. A segunda forma de ranhura 24 compreende uma pluralidade de saliências macho que se encaixam na ranhura contínua do impulsor 30. Esta ranhura contínua é moldada ao longo de todo o comprimento da superfície interna do impulsor 30.

Neste dispositivo de administração de fármaco da técnica anterior, quando o impulsor 30 gira em relação à haste 20 durante o ajuste de dose, uma vez que o impulsor é acoplado à luva de números que é roscada no invólucro, o impulsor 30 se movimenta no sentido axial 30. A distância axial movida pelo impulsor 30 é dependente do passo da ranhura de luva de números 74 que é de modo geral semelhante ao passo da ranhura interna contínua do impulsor 30. Como tal, esta disposição de haste 20 e impulsor 30 da técnica anterior exige que o impulsor 30 seja provido com uma ranhura helicoidal interna ao longo de aproximadamente toda a superfície interna do impulsor 30. Nesta disposição, o impulsor 30 não se desencaixa da ranhura

helicoidal de haste 24 nem durante uma etapa de ajuste de dose nem durante uma etapa de administração de dose.

Esta disposição, portanto, apresenta determinados desafios de desenho e produção. Por exemplo, durante a moldagem do impulsor 30 e, em particular, durante o processo de moldagem da ranhura helicoidal interna do impulsor 30, esta etapa requer que um pino de núcleo roscado seja girado para fora do impulsor durante uma etapa de demoldagem da ferramenta de molde de injeção. Esta etapa de processamento tem desvantagens. Por exemplo, a rotação do pino de núcleo roscado requer complexos mecanismos de engrenagem dentro da ferramenta de moldagem, com tubulações flexíveis de resfriamento de água ou juntas rotativas seladas necessárias de modo a permitir que este pino de núcleo rotativo seja resfriado. A rotação do núcleo estende o tempo de ciclo da ferramenta e, de modo geral, aumenta a complexidade da ferramenta e os custos de manutenção.

Há, portanto, uma necessidade geral de se levar essas questões em consideração na concepção e desenvolvimento de uma haste para determinados dispositivos de administração de fármaco, tais como os dispositivos de administração de fármaco reutilizáveis (ou seja, reajustáveis) ou descartáveis (ou seja, não reajustáveis).

## 20 SUMÁRIO

É um objetivo da presente invenção prover um mecanismo de ajuste de dose aperfeiçoado adequado para dispositivos de administração de fármaco reutilizáveis (isto é, reajustáveis) ou descartáveis (ou seja, não reajustáveis).

25 Este objetivo é resolvido por uma haste, tal como definida na reivindicação 1. A haste de acordo com a presente invenção tem duas ranhuras helicoidais sobrepostas. Uma das ditas ranhuras pode ser acoplada a ou encaixada em um impulsor de tal forma que, quando um usuário define uma dose ao girar uma luva rotativa (como uma luva de disco de dose), o dito impulsor também gira. A outra dentre as ditas ranhuras pode ser acoplada a ou encaixada em uma parte do corpo de dispositivo de administração de fármaco (como um invólucro interno ou externo). De preferência, a haste é



fabricada com uma ferramenta (de moldagem) simples de abrir e fechar, sem um pino de núcleo roscado.

De acordo com uma modalidade exemplar, uma haste para a impulsão de um batoque de um cartucho compreende um eixo de modo geral circular tendo uma superfície externa. O eixo de modo geral circular se estende a partir de uma extremidade distal para uma extremidade proximal do eixo circular. Uma primeira ranhura helicoidal é provida ao longo de uma primeira porção da superfície externa. A primeira ranhura helicoidal tem um primeiro passo. A segunda ranhura helicoidal é provida ao longo de uma segunda porção da superfície externa do eixo de modo geral circular. A segunda ranhura helicoidal se sobrepõe à primeira ranhura helicoidal. A segunda ranhura helicoidal tendo um segundo passo.

A primeira ranhura helicoidal da haste pode ser uma ranhura helicoidal fêmea. Além disso, a segunda ranhura helicoidal pode ser uma ranhura helicoidal fêmea. Além disso, a dita primeira ranhura helicoidal e/ou a dita segunda ranhura helicoidal pode se estender ao longo de uma superfície externa do eixo aproximadamente a partir da dita extremidade distal da dita haste até aproximadamente a dita extremidade proximal da dita haste.

Para a interação com a dita haste, um mecanismo de ajuste de dose é provido com um impulsor para a impulsão da dita haste e/ou um corpo de administração de fármaco (como um invólucro). O impulsor pode incluir uma forma de ranhura helicoidal que se encaixa na dita primeira ranhura helicoidal da dita haste, e o corpo de administração de fármaco pode incluir uma forma de ranhura helicoidal que se encaixa na dita segunda ranhura helicoidal da dita haste. De preferência, a dita ranhura helicoidal sobre o dito impulsor e/ou a dita ranhura helicoidal sobre o dito corpo de administração de fármaco compreende uma forma de ranhura parcial, como uma ranhura helicoidal de menos de uma volta. A ranhura helicoidal sobre o dito impulsor e/ou a ranhura helicoidal sobre o dito corpo de administração de fármaco pode ser concebido como uma ranhura helicoidal macho.

Em outra disposição, um mecanismo de ajuste de dose para uso com um dispositivo de administração de fármaco é provido. Este mecanismo

compreende um invólucro e uma luva rotativa em encaixe rotativo com relação ao invólucro. Um impulsor é acoplado de maneira liberável à luva rotativa. Uma haste tendo duas ranhuras helicoidais sobrepostas é operacionalmente acoplada ao impulsor de tal forma que quando um usuário define uma dose ao girar a luva rotativa, o impulsor também gira.

Um mecanismo de ajuste de dose com uma haste de acordo com a presente invenção pode ser um mecanismo de ajuste de dose reajustável, sendo que o impulsor compreende um primeiro componente e um segundo componente, com os ditos primeiro e segundo componentes sendo operacionalmente acoplados de modo que os mesmos girem juntos quando um usuário define uma dose. Além disso, quando um usuário redefine o dito mecanismo de ajuste de dose e o dito primeiro componente gira de volta para sua posição original, um dispositivo de limitação de dose pode retornar para uma posição inicial.

Além disso, é preferido prover um suporte de cartucho acoplado de maneira liberável ao dito mecanismo de ajuste de dose. Isto pode ser obtido por meio de um acoplamento do tipo baioneta. O suporte do cartucho geralmente compreende um cartucho removível.

Essas vantagens, bem como outras dentre vários aspectos da presente invenção tornar-se-ão aparentes àqueles com habilidade simples na técnica através da leitura da descrição detalhada a seguir, com referência adequada aos desenhos em anexo.

#### **BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS**

Serão descritas no presente documento modalidades exemplares com referência aos desenhos, nos quais:

A figura 1 ilustra uma vista em seção de uma primeira modalidade do dispositivo de administração de fármaco conhecido em uma primeira posição de cartucho cheio;

A figura 2 ilustra uma vista em seção do dispositivo de administração de fármaco da figura 1 em uma segunda posição máxima de primeira dose marcada;

A figura 3 ilustra uma vista em seção do dispositivo de adminis-

tração de fármaco da figura 1 em uma terceira posição máxima de primeira dose dispensada;

A figura 4 ilustra uma vista em seção do dispositivo de administração de fármaco da figura 1 em uma quarta posição final de dose marcada;

5 A figura 5 ilustra uma vista em seção do dispositivo de administração de fármaco da figura 1 em uma quinta posição final de dose dispensada;

A figura 6 ilustra uma vista cortada de um primeiro detalhe do dispositivo de administração de fármaco da figura 1;

10 A figura 7 ilustra uma vista parcialmente cortada de um segundo detalhe do dispositivo de administração de fármaco da figura 1;

A figura 8 ilustra uma vista parcialmente cortada de um terceiro detalhe do dispositivo de administração de fármaco da figura 1;

15 A figura 9 ilustra um primeiro movimento relativo das peças do dispositivo de administração de fármaco mostrado na figura 1 durante a marcação de uma dose;

A figura 10 ilustra o movimento relativo das peças do dispositivo de administração de fármaco mostrado na figura 9, durante a marcação para baixo de uma dose;

20 A figura 11 ilustra o movimento relativo das peças do dispositivo de administração de fármaco mostrado na figura 9 durante a dispensa de uma dose;

A figura 12 ilustra uma vista parcialmente cortada do dispositivo de administração de fármaco da figura 1 na segunda posição máxima da primeira dose marcada;

25 A figura 13 ilustra uma vista em seção da haste e do impulsor ilustrados nas figuras 1 e 2;

A figura 14 ilustra uma disposição de um dispositivo de administração de fármaco;

30 A figura 15 ilustra o dispositivo de administração de fármaco da figura 14 com uma tampa removida;

A figura 16 ilustra uma vista em seção da primeira disposição do

dispositivo de administração de fármaco da figura 15 em uma primeira posição;

5 A figura 17 ilustra uma vista em seção da primeira disposição do dispositivo de administração de fármaco da figura 15 em uma segunda posição;

A figura 18 ilustra uma vista em seção da primeira disposição do dispositivo de administração de fármaco da figura 15 em uma terceira posição;

10 A figura 19 ilustra uma primeira disposição do impulsor ilustrado nas figuras 16 a 18 compreendendo uma primeira porção de impulsor e uma segunda porção de impulsor;

A figura 20 ilustra uma extremidade distal da haste do mecanismo de ajuste de dose ilustrado nas figuras 16 a 18;

15 A figura 21 ilustra uma vista em seção de uma segunda disposição de um mecanismo de ajuste de dose do dispositivo de administração de fármaco ilustrado na figura 14;

A figura 22 ilustra uma vista em seção parcial da segunda modalidade do mecanismo de ajuste de dose ilustrado na figura 21,

20 A figura 23 ilustra uma vista ampliada de uma abertura a ilustrada na figura 21;

A figura 24 ilustra uma segunda disposição do impulsor compreendendo uma primeira porção de impulsor e uma segunda porção de impulsor;

25 A figura 25 ilustra o mecanismo de ajuste de dose ilustrado em qualquer uma das figuras 2 a 5 ou das figuras 6 a 8;

A figura 26 ilustra o mecanismo de ajuste de dose ilustrado na figura 25, no qual um usuário define uma dose.

30 A figura 27 ilustra um impulsor que pode ser usado com um mecanismo de ajuste de dose do dispositivo de administração de fármaco ilustrada nas figuras 14 a 15;

A figura 28 ilustra uma haste acoplada ao impulsor ilustrado na figura 27; e

A figura 29 ilustra uma vista ampliada de uma haste de acordo com a presente invenção que pode ser usada com um mecanismo de ajuste de dose de um dispositivo de administração de fármaco.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA

5 Os termos "fármaco" ou "produto medicinal" ou "medicamento", tais como usados no presente documento, significam uma formulação farmacêutica contendo pelo menos um composto farmacologicamente ativo,

- sendo que, em uma modalidade, o composto farmacologicamente ativo tem um peso molecular de até 1500 Da e/ou é um peptídeo, uma  
10 proteína, um polissacarídeo, uma vacina, um DNA, um RNA, um anticorpo, uma enzima, um anticorpo, um hormônio ou um oligonucleotídeo, ou uma mistura dos compostos farmacologicamente ativos acima mencionados,

- sendo que, em uma outra modalidade, o composto farmacologicamente ativo é útil para o tratamento e/ou profilaxia da diabetes mellitus ou  
15 complicações associadas à diabetes mellitus, tal como a retinopatia diabética, distúrbios de tromboembolismo, tais como o tromboembolismo pulmonar ou venoso profundo, síndrome coronariana aguda (SCA), angina, infarto do miocárdio, câncer, degeneração macular, inflamação, febre do feno, aterosclerose e/ou a artrite reumatoide,

20 - sendo que, em uma outra modalidade, o composto farmacologicamente ativo compreende pelo menos um peptídeo para o tratamento e/ou profilaxia da diabetes mellitus ou complicações associadas à diabetes mellitus, tais como a retinopatia diabética,

- sendo que, em uma outra modalidade, o composto farmacologicamente ativo compreende pelo menos uma insulina humana ou um análogo  
25 ou derivado de insulina humana, peptídeo do tipo glucagon (GLP-1) ou um seu análogo ou derivado, ou exedin-3 ou exedin-4 ou um análogo ou derivado do exedin-3 ou exedin-4.

Os análogos da insulina são, por exemplo, Gly (A21), Arg (B31),  
30 insulina humana Arg (B32); Lys (B3), insulina humana Glu (B29); Lys (B28), insulina humana Pro (B29); insulina humana Asp (B28); insulina humana, sendo que a prolina na posição B28 é substituída por Asp, Lys, Leu, Val ou

Ala e sendo que, na posição B29, Lys pode ser substituída por Pro; insulina humana Ala (B26); insulina humana Des (B28-B30); insulina humana Des (B27) e insulina humana Des (B30).

Os derivados de insulina são, por exemplo, a insulina humana B29-N-miristoíla-des (B30); a insulina humana B29-N-palmitoíla-des (B30); a insulina humana B29-N-miristoíla; a insulina humana B29-N-palmitoíla; a insulina humana B28-N-miristoíla LysB28ProB29; a insulina humana B28-N-palmitoíla-LysB28ProB29; a insulina humana B30-N-miristoíla-ThrB29LysB30; a insulina humana B30-N-palmitoíla-ThrB29LysB30; a insulina humana B29-N-(N-palmitoíla-Y-glutamil) - des (B30); a insulina humana B29-N-(N-litocholil-Y-glutamil)-des (B30); a insulina humana B29-N-( $\omega$ -carboxiheptadecanoil)-des (B30) e a insulina humana B29-N-( $\omega$ -carboxiheptadecanoil).

Exendin-4, por exemplo, significa Exendin-4 (1-39), um peptídeo da sequência 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-NH<sub>2</sub>.

Os derivados de Exendin-4 são, por exemplo, selecionados a partir da seguinte lista de compostos:

H-(Lys) 4-des Pro36, des Pro37 Exendin-4 (1 -39)-NH<sub>2</sub>,  
 H-(Lys) 5-des Pro36, des Pro37 Exendin-4 (1-39)-NH<sub>2</sub>,  
 des Pro36 [Asp28] Exendin-4 (1-39),  
 des Pro36 [IsoAsp28] Exendin-4 (1 -39),  
 des Pro36 [Met (O) 14, Asp28] Exendin-4 (1-39),  
 des Pro36 [Met (O) 14, IsoAsp28] Exendin-4 (1-39),  
 des Pro36 [Trp (O2) 25, Asp28] Exendin-4 (1-39),  
 des Pro36 [Trp (O2) 25, IsoAsp28] Exendin-4 (1-39),  
 des Pro36 [Met (O) 14 Trp (O2) 25, Asp28] Exendin-4 (1-39),  
 des Pro36 [Met (O) 14 Trp (O2) 25, IsoAsp28] Exendin-4 (1 -39),  
 ou  
 des Pro36 [Asp28] Exendin-4 (1-39),  
 des Pro36 [IsoAsp28] Exendin-4 (1 -39),

- des Pro36 [Met (O) 14, Asp28] Exendin-4 (1-39),  
 des Pro36 [Met (O) 14, IsoAsp28] Exendin-4 (1-39),  
 des Pro36 [Trp (O2) 25, Asp28] Exendin-4 (1-39),  
 des Pro36 [Trp (O2) 25, IsoAsp28] Exendin-4 (1-39),  
 5 des Pro36 [Met (O) 14 Trp (O2) 25, Asp28] Exendin-4 (1-39),  
 des Pro36 [Met (O) 14 Trp (O2) 25, IsoAsp28] Exendin-4 (1-39),  
 - sendo que o grupo -Lys6-NH2 pode ser ligado ao término C do  
 derivado de Exendin-4;  
 ou um derivado de Exendin-4 da sequência  
 10 H-(Lys) 6-des Pro36 [Asp28] Exendin-4 (1-39)-Lys6-NH2,  
 des Asp28 Pro36, Pro37, Pro38Exendin-4 (1-39)-NH2,  
 H-(Lys) 6-des Pro36, Pro38 [Asp28] Exendin-4 (1-39)-NH2,  
 H-Asn-(Glu)5des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendin-4 (1-39)-  
 NH2,  
 15 des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendin-4 (1-39) - (Lys) 6-  
 NH2,  
 H-(Lys) 6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendin-4 (1-39) -  
 (Lys) 6-NH2,  
 H-Asn-(Glu) 5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendin-4 (1-39)  
 20 - (Lys) 6-NH2,  
 H-(Lys) 6-des Pro36 [Trp (O2) 25, Asp28] Exendin-4 (1-39)-Lys6-  
 NH2,  
 H-des Asp28 Pro36, Pro37, Pro38 [Trp (O2) 25] Exendin-4 (1-  
 39)-NH2,  
 25 H-(Lys) 6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp (O2) 25, Asp28] Exen-  
 din-4 (1-39)-NH2,  
 H-Asn-(Glu) 5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp (O2) 25, Asp28] Exen-  
 din-4 (1-39)-NH2,  
 des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp (O2) 25, Asp28] Exendin-4 (1-39) -  
 30 (Lys) 6-NH2,  
 H-(Lys) 6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp (O2) 25, Asp28] Exen-  
 din-4 (1-39) - (Lys) 6-NH2,

- H-Asn (Glu) 5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp (O2) 25, Asp28] Exendin-4 (1-39) - (Lys) 6 - NH<sub>2</sub>,
- H-(Lys) 6-des Pro36 [Met (O) 14, Asp28] Exendin-4 (1-39)-Lys6-NH<sub>2</sub>,
- 5 des Met (O) 14 Asp28 Pro36, Pro37, Pro38 Exendin-4 (1-39)-NH<sub>2</sub>,
- H-(Lys) 6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met (O) 14, Asp28] Exendin-4 (1-39)-NH<sub>2</sub>,
- 10 H-Asn-(Glu) 5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met (O) 14, Asp28] Exendin-4 (1-39)-NH<sub>2</sub>,
- des Pro36, Pro37, Pro38 [Met (O) 14, Asp28] Exendin-4 (1-39) - (Lys) 6 - NH<sub>2</sub>,
- H-(Lys) 6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met (O) 14, Asp28] Exendin-4 (1-39) - (Lys) 6-NH<sub>2</sub>,
- 15 H-Asn-(Glu) 5 des Pro36, Pro37, Pro38 [Met (O) 14, Asp28] Exendin-4 (1-39) - (Lys) 6-NH<sub>2</sub>,
- H-Lys6-des Pro36 [Met (O) 14 Trp (O2) 25, Asp28] Exendin-4 (1-39)-Lys6-NH<sub>2</sub>,
- H-des Asp28 Pro36, Pro37, Pro38 [Met (O) 14 Trp (O2) 25] Exendin-4 (1-39)-NH<sub>2</sub>,
- 20 H-(Lys) 6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met (O) 14, Asp28] Exendin-4 (1-39)-NH<sub>2</sub>,
- H-Asn-(Glu) 5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met (O) 14 Trp (O2) 25, Asp28] Exendin-4 (1-39)-NH<sub>2</sub>,
- 25 des Pro36, Pro37, Pro38 [Met (O) 14 Trp (O2) 25, Asp28] Exendin-4 (1-39) - (Lys) 6-NH<sub>2</sub>,
- H-(Lys) 6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met (O) 14, Trp (O2) 25, Asp28] Exendin-4 (S1-39) - (Lys) 6-NH<sub>2</sub>,
- H-Asn-(Glu) 5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met (O) 14 Trp (O2) 25, Asp28] Exendin-4 (1-39) - (Lys) 6-NH<sub>2</sub>;
- 30 ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato de qualquer um dos acima mencionados derivados de Exedin-4.



Os hormônios são, por exemplo, os hormônios de hipófise ou os hormônios hipotálamo ou peptídeos ativos regulatórios e seus antagonistas, conforme listados na Rote Liste, ed. 2008, Capítulo 50, tais como o Gonadotropina (Folitropina, Lutropina, Coriogonadotropina, Menotropina), Somatropina (Somatropin), Desmopressina, Terlipressina, Gonadorrelina, Triptorelina, Leuprorrelina, Buserelina, Nafarelina, Goserelina.

Um polissacarídeo é, por exemplo, um glucosaminoglicano, um ácido hialurônico, uma heparina, a heparina de baixo peso molecular ou uma heparina de ultrabaixo peso molecular ou um seu derivado, ou um sulfatado, por exemplo, uma forma polissulfatada dos polissacarídeos acima mencionados, e/ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. Um exemplo de um sal farmaceuticamente aceitável de uma heparina de baixo peso molecular polissulfatada é a enoxaparina sódica.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis são, por exemplo, os sais de adição de ácido e os sais básicos. Os sais de adição de ácido são, por exemplo, os sais HCl ou HBr. Os sais básicos são, por exemplo, os sais que têm um cátion selecionado a partir de álcali ou alcalino, por exemplo, Na<sup>+</sup> ou K<sup>+</sup> ou Ca<sup>2+</sup>, ou um íon de amônio N<sup>+</sup> (R1) (R2) (R3) (R4), sendo que R1 a R4, independentemente um do outro, quer dizer: hidrogênio, um grupo alquila opcionalmente substituído por C1-C6, um grupo alquenila opcionalmente substituído por C2-C6, um grupo arila opcionalmente substituído por C6-C10, ou um grupo heteroarila opcionalmente substituído por C6-C10. Outros exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis são descritos no documento "Remington's Pharmaceutical Sciences" 17. ed. Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company, Easton, Pensilvânia, EUA, 1985 e na Enciclopédia de Tecnologia Farmacêutica.

Os solvatos farmaceuticamente aceitáveis são, por exemplo, os hidratos.

Com referência à figura 14, é mostrado um dispositivo de administração de fármaco 201 de acordo com uma primeira disposição da presente invenção da configuração de haste helicoidal dupla e impulsor da Requerente. Nesta disposição, o dispositivo de administração de fármaco 201

pode compreender um dispositivo de administração de fármaco reajustável ou um dispositivo de administração de fármaco não reajustável.

O dispositivo de administração de fármaco 201 compreende um invólucro tendo uma primeira peça de retenção de cartucho 202, e um mecanismo de ajuste de dose 204. A primeira extremidade do meio de retenção de cartucho 202 e uma segunda extremidade do mecanismo de ajuste de dose 204 são presas entre si por meio de acessórios de retenção. Na presente disposição ilustrada, o meio de retenção de cartucho 202 fica preso dentro da segunda extremidade do mecanismo de ajuste de dose 204. Uma tampa removível 203 fica retida de maneira liberável sobre uma segunda extremidade ou extremidade distal de uma peça de retenção de cartucho. Como será descrito em maior detalhe, o mecanismo de ajuste de dose 204 compreende uma garra de disco de dose 212 e uma janela ou lente 214. A fim de definir uma dose de medicamento contido no dispositivo de administração de fármaco 201, um usuário gira a garra de disco de dose 212 e a janela permite ao usuário visualizar a dose marcada por meio de uma disposição de escala de dose 216.

A figura 15 ilustra o dispositivo de administração de medicamento 201 da figura 14 com a capa 203 removida da extremidade distal do dispositivo de administração de medicamento. Como ilustrado, um cartucho 220 a partir do qual um número de doses de um produto medicinal pode ser dispensado é provido no invólucro de cartucho 206. De preferência, o cartucho 220 contém um tipo de medicamento que deve ser administrado muitas vezes, tal como uma ou mais vezes ao dia. Um tal medicamento é insulina. Um batoque ou obturador (não mostrado na figura 14) fica retido em uma primeira extremidade ou em uma extremidade proximal do cartucho 220.

Conforme mencionado previamente, o mecanismo de ajuste de dose 204 do dispositivo de administração de fármaco ilustrado na figura 14 pode ser utilizado como um dispositivo de administração de fármaco reutilizável (e, por conseguinte, reajustável). De maneira alternativa, o mecanismo de ajuste de dose 204 do dispositivo de administração de fármaco ilustrado na figura 14 pode ser utilizado como um dispositivo de administração de

fármaco não reutilizável (não reajustável).

Quando o dispositivo de administração de fármaco 201 compreende um dispositivo de administração de fármaco reutilizável, o cartucho é removível do invólucro de cartucho 206. O cartucho 220 pode ser removido do dispositivo, sem destruir o dispositivo ao simples fato de o usuário desconectar o mecanismo de ajuste de dose 4 do suporte de cartucho 220.

Em uso, quando a tampa removível 203 é removida, o usuário poderá fixar um conjunto de agulha adequado à extremidade distal do suporte de cartucho. Essa unidade de agulha pode ser aparafusada em uma extremidade distal do invólucro ou, de maneira alternativa, pode ser encaixada sobre essa extremidade distal. A tampa substituível 203 é usada para cobrir o suporte de cartucho 206 que se estende a partir do mecanismo de ajuste de dose 204. De preferência, as dimensões externas da tampa substituível 203 são semelhantes ou idênticas às dimensões externas do mecanismo de ajuste de dose 204 de modo a oferecer uma impressão de um todo unitário, quando a tampa substituível 203 se encontra na posição que reveste o suporte de cartucho 202.

A figura 16 ilustra uma vista em seção do mecanismo de ajuste de dose 204 conectado de maneira removível ao suporte de cartucho 206. O mecanismo de ajuste de dose 204 inclui um invólucro externo 240 contendo uma haste 422, uma luva de números 210, uma embreagem 226, e um impulsor 230. Como será descrito em mais detalhe a seguir, a haste compreende uma primeira ranhura 219 e uma segunda ranhura 221 que, de preferência, se sobrepõe à primeira ranhura 219. A primeira ranhura helicoidal 219 se estende a partir de uma primeira extremidade da haste 242. Em uma disposição, a haste 242 é de modo geral circular em formato, no entanto outras disposições podem também ser usadas. A primeira extremidade da haste 242 (uma extremidade distal 243) se estende através de uma chapa de pressão 264. Um mancal de haste 250 se situa na extremidade distal 243 da haste 42. O mancal de haste 250 é disposto de modo a se justapor a uma segunda extremidade do pistão de cartucho 218. O impulsor 230 se estende sobre a haste 242.

A embreagem 226 é disposta sobre o impulsor 230, entre o impulsor 230 e a luva de números 210. A embreagem 226 é posicionada adjacente à segunda extremidade do impulsor 230. A luva de números 210 tem um corpo tubular 224 e é provida fora da embreagem 226 e no sentido radial interno do invólucro 240. O invólucro principal 204 é provido com uma janela 214 através da qual uma parte de uma superfície externa 211 da luva de números 224 / 210 pode ser vista.

Voltando às figuras 14 e 15, uma garra de disco de dose 212 é disposta sobre uma superfície externa da segunda extremidade da luva de números 210. Um diâmetro externo da garra de disco de dose 212 de preferência corresponde ao diâmetro externo do invólucro 240. A garra de disco de dose 212 fica presa na luva de números 210, de modo a impedir o movimento relativo entre estes dois componentes. Em uma disposição preferida, a garra de disco de dose 212 e o botão 205 compreendem um componente de uma peça só que é rotativamente acoplado a uma embreagem e à luva de impulsão e axialmente acoplado à luva de números 210. No entanto, disposições de acoplamento alternativas podem também ser usadas.

Conforme ilustrado nas figuras 16 a 18, nesta disposição, o impulsor 230 inclui uma primeira porção de impulsor 244 e uma segunda porção de impulsor 246 e essas porções se estendem sobre a haste 242. Tanto a primeira como a segunda porções de impulsor 244, 246 são de modo geral cilíndricas. Como se pode observar na figura 19, a primeira porção de impulsor 244 é provida em uma primeira extremidade com um primeiro flange que se estende radialmente 256. Um segundo flange que se estende no sentido radial 258 é provido espaçado por uma distância ao longo da primeira porção de impulsor 244 a partir do primeiro flange 256. Uma ranhura helicoidal intermediária 262 é provida sobre uma parte externa da primeira porção de impulsor 244 que se estende entre o primeiro flange 256 e o segundo flange 258. Uma porção ou uma ranhura helicoidal parcial 268 se estende ao longo de uma superfície interna da primeira porção de impulsor 244. Uma dentre as ranhuras sobrepostas 219, 221 da haste 242 é adaptada de modo a trabalhar dentro desta ranhura helicoidal parcial 268.

Um limitador de dose 238 (ilustrado na figura 16) se situa entre o impulsor 230 e o invólucro 240, disposto entre o primeiro flange 256 e o segundo flange 258. Na disposição ilustrada, o limitador de dose 238 compreende uma porca. O limitador de dose 238 tem uma ranhura helicoidal interna que corresponde à ranhura helicoidal 262 do impulsor 230. Em uma disposição preferida, a superfície externa do limitador de dose 238 e uma superfície interna do invólucro 240 são chavetadas em conjunto por meio de estrias. Isso impede a rotação relativa entre o limitador de dose 238 e invólucro 240, ao mesmo tempo permitindo um movimento longitudinal relativo entre estes dois componentes.

Voltando às figuras 15 a 18, essencialmente, em uso normal, o funcionamento do mecanismo de ajuste de dose 204 ocorre da seguinte forma. Para marcar uma dose na disposição ilustrada nas figuras 14 a 18, o usuário gira a garra de disco de dose 212. O impulsor 230, a embreagem 226 e a luva de números 210 giram juntamente com a garra de disco de dose 212.

A luva de números 210 / 224 se estende em uma direção proximal para fora do invólucro 240. Desta maneira, o impulsor 230 essencialmente sobe uma das ranhuras 219, 221 providas ao longo da superfície da haste 242. No limite do percurso, uma trava radial sobre a luva de números 210 se encaixa em uma primeira trava ou em uma segunda trava provida sobre o invólucro 240 a fim de impedir outro movimento. A rotação da haste 242 é impedida devido às direções opostas das roscas reformuladas e orientadas sobre a haste 242. O limitador de dose 238, que na presente disposição é chavetado ao invólucro 240, avança ao longo da rosca 262 por meio da rotação do impulsor 230. Outras configurações de limitador de dose 238 podem também ser usadas.

A figura 15 ilustra uma disposição preferida do dispositivo de administração de medicamento da Requerente depois de uma dose desejada de 79 Unidades Internacionais (UI) ser marcada. Quando esta dose desejada é marcada, o usuário poderá, em seguida, dispensar a dose desejada de 79 UI, pressionando a garra de disco 212. À medida que o usuário pres-

siona a garra de disco 212, ocorre um deslocamento da embreagem 226 no sentido axial com relação à luva de números 210, fazendo com que a embreagem 226 se desengate da luva de números 210. No entanto, a embreagem 226 continua chavetada em rotação com relação ao impulsor 230. A

5 luva de números 210 fica livre agora para girar.

Na presente disposição ilustrada, o impulsor 230 fica impedido de girar com relação ao invólucro principal 240. No entanto, o impulsor 230 fica livre para se mover no sentido axial com relação ao invólucro principal 204. O movimento axial longitudinal do impulsor 230 faz com que a haste

10 242 gire e, assim, avance o pistão 218 no cartucho 220 na direção distal.

Em uso normal, as primeira e segunda porções 244, 246 do impulsor 230 são acopladas entre si quando a luva de disco de dose 210 é girada. Ou seja, em uso normal, as primeira e segunda porções 244, 246 do impulsor 230 são acopladas em conjunto com a luva de disco de dose 210

15 quando um usuário define uma dose ao girar a garra de disco de dose 212. Após cada dose dispensada, a haste 242 é empurrada em uma direção distal, atuando sobre o batoque 218 do cartucho 220 para continuar a expelir uma dose marcada de medicação para fora de um conjunto de agulha fixado, conectado de maneira liberável à extremidade distal 208 do suporte de

20 cartucho 206.

Depois que um usuário usa o dispositivo de administração de fármaco 201 para dispensar todo o medicamento contido no cartucho 220, o usuário pode querer substituir o cartucho vazio no suporte de cartucho 206 por um novo cartucho. O usuário deverá, então, redefinir também o mecanismo de ajuste de dose 204: por exemplo, o usuário deverá, então, retrain

25 ou empurrar a haste 242 de volta para o mecanismo de ajuste de dose 204.

Quando o usuário decide substituir um cartucho vazio e reiniciar o dispositivo 201, as primeira e segunda porções de impulsor 244, 246 devem ser desacopladas uma da outra. Após o desacoplamento da primeira

30 porção de impulsor 244 da segunda porção de impulsor 246, a primeira porção de impulsor 244 ficará livre para girar, enquanto que a segunda porção de impulsor 246 não ficará livre para girar.

Durante uma etapa de reajuste de dispositivo, a rotação da primeira porção de impulsor 244 obtém pelo menos dois resultados. Primeiramente, a rotação da primeira porção de impulsor 244 irá redefinir a posição axial da haste 242 com relação ao mecanismo de ajuste de dose 204, uma vez que a rotação da primeira porção de impulsor 244 faz com que a haste 242 gire. A rotação da haste 242 (tendo em vista que a haste é encaixada de maneira roscável em uma porca 266) faz com que a mesma se movimente em um sentido proximal de volta para o mecanismo de ajuste de dose. Além disso, a figura 20 ilustra uma disposição para a conexão da haste 242 a uma guia de haste 248. Na figura 20, a haste 242 compreende uma primeira estria 251 e uma segunda estria 252, definindo uma primeira e uma segunda ranhuras 219 e 212, respectivamente. A guia de haste 248 compreende um elemento essencialmente circular tendo uma abertura. A abertura inclui dois elementos salientes internos 255, 257 que se encaixam nas primeira e segunda estrias 251, 252, respectivamente, de modo que a guia de haste 48 trave sobre a haste e gire juntamente com a haste durante a rotação da haste.

A rotação da primeira porção de impulsor 244 também irá se movimentar no sentido axial ou redefinir o limitador de dose 238 para uma posição inicial ou de partida. Ou seja, quando a primeira porção de impulsor 244 gira de volta para uma posição de partida inicial, uma vez que o limitador de dose 238 se encaixa de maneira roscada na ranhura externa e estriada para uma superfície interna de uma porção de invólucro, tal como o invólucro externo 240. Na presente configuração, o limitador de dose 238 é impedido de girar, mas irá se mover ao longo da ranhura externa 262 da primeira porção de impulsor 244, à medida que essa porção gira durante uma etapa de reajuste.

Com referência a uma primeira disposição de impulsor ilustrada na figura 16, as duas porções do impulsor 230 são desacopladas quando a primeira porção de impulsor 244 é puxada axialmente para fora da segunda porção de impulsor 246. Isto pode ser obtido por meio do uso de um meio de polarização (tal como pelo menos uma mola) que interage em conjunto

quando o suporte de cartucho 206 é removido da extremidade frontal ou distal do dispositivo a fim de, primeiramente, travar a rotação relativa entre a haste 242 e uma guia de haste 248 através da qual a haste passa, e, em seguida, empurrar esta guia de haste 248 e também a porca 266 no sentido axial a uma distância fixada. Uma vez que a haste 242 é rotativamente travada nesta guia de haste 248 e é encaixada de maneira roscada na porca de haste 266, a haste 242 irá se mover no sentido axial.

A haste 242 pode ser acoplada através de uma ranhura encaixada à primeira porção de impulsor 244. A primeira porção de impulsor 244 é impedida de girar em função de uma conexão engatada na segunda porção de impulsor 246. Em uma disposição preferida, a segunda porção de impulsor 246 fica impedida de rotação em função do retentor de clique 75 (conforme figura 1). O retentor de clique 75 pode se alojar entre a embreagem e o flange 280 sobre a segunda porção de impulsor 246. Sendo assim, o movimento axial da haste 242 desacopla as duas porções de impulsor 244, 246, de modo que a conexão engatada se desacople.

Esta sequência de operação, quando o suporte de cartucho 206 é removido ou desconectado do mecanismo de ajuste de dose 204, é ilustrada nas figuras 16 a 18. Na figura 16, as várias peças de componente do dispositivo de administração de fármaco incluem: o invólucro de ajuste de dose 240, o cartucho 220, a haste 242, a primeira porção de impulsor 244; a segunda porção de impulsor 246, o mancal de haste 250, a guia de haste 248, a chapa de mola 254, uma mola principal 260, a chapa de pressão 264, o suporte de cartucho 206, a porca de haste 266, e uma segunda mola 270. Nesta disposição preferida, a guia de haste 248 é rotativamente fixada em relação à haste 242. Além disso, a chapa de mola 254, a chapa de pressão 264 e a porca de haste 266 são rotativamente fixadas com relação ao invólucro externo.

Na figura 16, o suporte de cartucho 206 é montado através de aberturas na chapa de pressão 264 e aplica uma carga sobre a chapa de mola 254. Esta comprime o primeiro meio de polarização ou mola principal 260. Estas aberturas na chapa de pressão 264 (não mostradas) permitem



que a chapa de pressão 264 se afaste da chapa de mola 254 (em um sentido distal para o suporte de cartucho 206) sob a ação do segundo meio de polarização ou segunda mola 270. Isto irá fazer uma Abertura "a", conforme mostrado na figura 16. A abertura "a" é um espaço criado entre a chapa de pressão 264 e chapa de mola 254. Isso irá também fazer uma Abertura "b", uma lacuna entre a porca de haste 266 e a chapa de mola 254. Esta Abertura b é ilustrada na figura 16. A abertura b em conjunto com a força suave da segunda mola ou meio de polarização 270 movimenta a porca de haste 266 para a extremidade distal do dispositivo de administração de fármaco 201. Isto aplica uma leve pressão à guia de haste 248.

A guia de haste 248 é comprimida sob a ação da segunda mola 270 entre a porca de haste 266 e a chapa de pressão 264. Esta força suave juntamente com o coeficiente de atrito sobre ambos os lados de um flange da guia de haste 248 através da qual esta força atua, oferece uma resistência à rotação da guia de haste 248 e, portanto, uma resistência à rotação da haste 242 também. Uma vantagem desta configuração é que no final de uma dose, é vantajoso evitar que a haste 242 volte a enrolar para o mecanismo de ajuste de dose 204 sob cargas leves residuais que podem permanecer a partir do batoque de cartucho 218. Ao impedir que a haste 242 volte a enrolar em uma direção proximal, a extremidade distal 243 da haste 242 (e, portanto, o mancal de haste 250) permanece sobre o batoque 218. A manutenção da extremidade distal 243 da haste 22 sobre o batoque 218 ajuda a impedir que um usuário administre uma possível dose inferior.

Quando o usuário administra uma dose, à medida que a força de dispensa aumenta, a carga para trás sobre a porca de haste 266 aumenta a um ponto no qual a porca de haste 266 faz um percurso de volta no sentido proximal e comprime a segunda mola 270. Isso libera a força axial que atua sobre a guia de haste 248. Isso remove a resistência à rotação da guia de haste 248 e, por conseguinte, à haste 242. A presente configuração, portanto, impede o enrolamento novamente da haste 242 sob as baixas cargas causadas pelo batoque de cartucho 218, mas não se adiciona à força de dispensa quando esta força de dispensa aumenta acima de um determinado

nível de limite.

A figura 17 ilustra o mecanismo de ajuste de dose 4 da figura 16 com o suporte de cartucho 206 girado de modo a liberar um tipo de conexão entre o invólucro 240 do mecanismo de ajuste de dose 204 e o suporte de cartucho 206. Em uma disposição, este tipo de conexão 222 é uma conexão do tipo baioneta. No entanto, aqueles com habilidade simples na técnica irão reconhecer que outros tipos de conexão 222 podem ser usados também, tais como roscas, travas de encaixe, ajustes de pressão, travas de luer ou outros tipos de conexão similares. Na disposição ilustrada nas figuras 16 a 18, ao girar o suporte de cartucho 206 com relação ao invólucro 240, os recursos que inicialmente atuavam sobre a chapa de mola 254 no sentido de comprimir o meio de polarização principal 260 através das aberturas na chapa de pressão 264, giram de forma que os mesmos possam agora liberar esta força criada pelo meio de polarização principal 260. Isso permite que a chapa de mola 254 se movimente em uma direção distal até que a chapa de mola 254 contate a porca de haste 266 em uma face interna da porca de haste 266.

Nesta segunda condição, a Abertura "a" apresentada acima (a partir da figura 16) foi agora reduzida a uma Abertura "c" (conforme observado na figura 17). Desta maneira, a alta força axial relativa do meio de polarização principal 260 atua através da chapa de mola 254 sobre a porca de haste 266 e a partir da porca de haste 266 através da guia de haste 248 para a chapa de pressão 264. Essa força axial elevada relativa a partir do meio de polarização principal 260 é suficiente para impedir que a guia de haste 248, e, portanto, a haste 242, gire.

Após uma rotação suficiente do suporte de cartucho 206, o suporte de cartucho 206 se desencaixa do tipo de conexão 222 com o invólucro 240. O suporte de cartucho 206 é, em seguida, conduzido em uma direção axial para fora do invólucro 240 pelo meio de polarização principal 260 (ou seja, em um sentido distal). No entanto, durante esse movimento, a mola principal 260 continua a carregar o suporte de cartucho 206 através da guia de haste 248 e, portanto, a haste 242 fica impedida de rotação. Como a has-

te 242 é também roscada à primeira porção de impulsor 244, a primeira porção de impulsor 244 é também puxada axialmente em uma direção distal e, desta maneira, se desencaixa da segunda porção de impulsor 246. A segunda porção de impulsor 246 é axialmente fixada e é impedida de rotação.

5 Em uma disposição, a segunda porção de impulsor 246 é impedida de girar em função dos elementos clique e impedida de movimento axial por meio de seu acoplamento axial à luva de números.

A figura 18 ilustra o mecanismo de ajuste de dose ilustrado na figura 16, em uma terceira posição, isto é, com o suporte de cartucho 206 removido. Quando o suporte de cartucho 206 é removido do invólucro 240, os recursos do tipo baioneta mostrados na figura 18 (ilustrados como pinos redondos que se estendem no sentido radial interno sobre o lado interno do invólucro interno) limitam a trajetória da chapa de pressão 264, mas permite que a Abertura "c" (como mostrado na figura 17) aumente para uma Abertura "d" maior (conforme mostrado na figura 16. Como resultado, uma Abertura "e" se desenvolve. A Abertura "e" remove a alta força elástica criada pelo meio de polarização principal 260 a partir da guia de haste 248. O mecanismo de ajuste de dose 204 na figura 17 neste momento fica pronto para ser reajustado.

10

15

A fim de reajustar esse mecanismo de ajuste de dose 204, um usuário retrai a haste 242 em uma direção proximal de volta para o invólucro 240 por meio da impulsão sobre a extremidade distal 243 da haste 242. Sendo assim, durante esta etapa de reajuste do mecanismo de ajuste de dose 204, à medida que a haste 242 é empurrada de volta para o mecanismo de ajuste de dose 204, o movimento da haste 242 faz com que a porca de haste 266 se retraia contra uma força de mola suave criada pelo segundo meio de polarização 270. Esse movimento libera a carga axial e, por conseguinte, a resistência à rotação por parte da guia de haste 248. Portanto, à medida que o mecanismo de ajuste de dose 204 é reiniciado pela haste 242 que gira de volta para o mecanismo de ajuste de dose 204, a guia de haste 248 também gira.

20

25

30

Quando a haste 242 é empurrada mais ainda para trás para o

mecanismo de ajuste de dose 204, a haste 242 gira através da porca de haste 266 por meio de uma das ranhuras helicoidais providas ao longo da superfície da haste 242. Quando a primeira porção de impulsor 244 é dissociada da segunda porção de impulsor 246, a primeira porção de impulsor 244 gira (com os elementos flexíveis 302, 303 que correm sobre uma ranhura de superfície cônica 290 formada pelo primeiro anel anular 291 sobre a segunda metade da luva de impulsão 246, figuras 16 e 17). Isso acomoda os movimentos axial e rotacional da haste 242.

À medida que a primeira porção de impulsor 424 gira durante um reajuste, a primeira porção de impulsor 244 também reajusta a porca de dose. Em termos mais específicos, quando a primeira porção de impulsor 244 gira, a porca de dose que não é rotativa, uma vez que é estriada em uma superfície interna do invólucro 240, a mesma atravessa ao longo da ranhura helicoidal 262 provida ao longo de uma superfície externa da primeira porção de impulsor 244 e passa novamente para uma posição inicial ou de partida. Em uma disposição preferida, esta posição de partida da porca de dose reside ao longo do primeiro flange radial 256 da primeira porção de impulsor 244.

Depois de o mecanismo de ajuste de dose 204 ser reiniciado, o mecanismo de ajuste de dose 204 deve ser reconectado ao suporte de cartucho 206. Ao se reconectar estes dois componentes, o processo, de modo geral, funciona no sentido inverso. No entanto, desta vez, a compressão axial da mola principal 260 faz com que a primeira porção de impulsor 244 volte a se encaixar com a segunda porção de impulsor 246. Desta maneira, os elementos flexíveis se reencaixam no segundo anel anular 294 sobre a segunda porção de impulsor 246.

A figura 19 ilustra uma primeira disposição da segunda porção de impulsor 246 e da primeira porção de impulsor 244 ilustradas na figura 16. Conforme mostrado na figura 19, a segunda porção de impulsor 246 é, de modo geral, tubular em formato e compreende uma primeira ranhura anular 290 em uma extremidade distal da segunda porção de impulsor 246. A primeira ranhura anular 290 compreende uma face cônica 291. A segunda

porção de impulsor inclui ainda uma segunda ranhura anular 294 e pelo menos uma ranhura 296 posicionada ao longo de uma superfície da segunda porção de impulsor.

5 A primeira porção de impulsor 244 é também, de modo geral, tubular em formato e compreende um primeiro e um segundo elementos flexíveis 302, 303 e uma pluralidade de recessos de estrias 300. A pluralidade de recessos 300 conecta de maneira liberável a estria longitudinal 296 da primeira porção de impulsor 244 à segunda porção de impulsor 246 quando ambas a primeira porção e a segunda porção de impulsor 244, 246 são empurradas axialmente em conjunto, de modo que as mesmas se encaixem de maneira liberável uma à outra. Quando impulsionadas juntas, os elementos flexíveis 102, 103 da primeira porção de impulsor 244 são empurrados ao longo da primeira ranhura anular 290 da segunda porção de impulsor 246 e, em seguida, param quando o flange 280 da segunda porção de impulsor se  
10 justapõe ao primeiro flange axial 256 da primeira porção de impulsor 244.

A primeira porção de impulsor 244 inclui ainda uma pluralidade de recursos do tipo catraca 304. Estes recursos de catraca 304 são providos em uma extremidade distal 306 da primeira porção de impulsor 244. Estes recursos de catraca 304 se encaixam em recursos de catraca semelhantes  
20 sobre a chapa de mola 254, a qual é estriada para o invólucro 240. (Ver, por exemplo, as figuras 16 a 18). No final da etapa de reajuste, estes recursos de catraca se encaixam um ao outro, de modo a evitar que a primeira porção de impulsor 244 venha a girar, desta maneira, garantindo que, quando a haste 242 é reajustada mais ainda, a primeira porção de impulsor se movi-  
25 mente no sentido axial para voltar a se encaixar na segunda porção de impulsor 246 ao invés de girar sobre a face cônica 290. Esses recursos também orientam a chapa de mola 254 em relação à segunda porção de impulsor 244, de modo que as duas porções de impulsor 244, 246 se encaixem facilmente durante a montagem ou após o reajuste. Sendo assim, esses re-  
30 cursos de catraca também impedem que os recursos de acoplamento 300, 296 entrem em colisão uns com os outros.

Como mencionado acima, a primeira porção de impulsor 244

também inclui um elemento helicoidal 268. Este elemento helicoidal, de preferência um elemento helicoidal parcial, compreende menos de uma volta de uma hélice, e encaixa uma ranhura helicoidal 219, 221 provida ao longo da haste 242. Por meio deste encaixe, durante uma etapa de definição de dose, a porção de impulsor 244 pode ser girada, enquanto que a haste não gira durante esta etapa.

Uma segunda disposição do mecanismo de ajuste de dose reajustável é ilustrada nas figuras 21 a 23. A figura 21 ilustra uma vista em seção de uma segunda disposição de um mecanismo de ajuste de dose 400. As pessoas com habilidade na técnica irão reconhecer que o mecanismo de ajuste de dose 400 pode incluir um mecanismo de conexão para se conectar de maneira liberável a um suporte de cartucho, como o suporte de cartucho 206 ilustrado na figura 15. A figura 22 ilustra uma porção do mecanismo de ajuste de dose que ilustra o funcionamento do impulsor. A figura 23 ilustra uma vista ampliada do acoplamento entre a primeira porção de impulsor e a segunda porção de impulsor ilustradas na figura 22. A segunda disposição do mecanismo de ajuste de dose 400 opera de uma forma similar à primeira disposição do mecanismo de ajuste de dose 204 ilustrado nas figuras 14 e 15.

Com referência às figuras 21 a 23, o mecanismo de ajuste de dose 400 compreende uma garra de disco de luva 402, uma mola 401, um invólucro 404, uma embreagem 405, uma luva de números 206, e um invólucro interno 408. Similar ao impulsor 230 ilustrado nas figuras 15 a 18, o impulsor 409 do mecanismo de ajuste de dose compreende uma primeira porção de impulsor 407 e uma segunda porção de impulsor 412. Em uma disposição, a primeira porção de impulsor 407 compreende uma primeira peça de componente 410 e uma segunda peça de componente 411. De maneira alternativa, a primeira porção de impulsor 407 é uma peça de componente integral.

Conforme ilustrado nas figuras 21 e 22, o impulsor 409 é desacoplado do mecanismo de ajuste de dose 400 quando a primeira porção de impulsor 407 é empurrada axialmente para a segunda porção de impulsor

412 (ou seja, impulsionada em uma direção proximal). Em uma disposição, isto pode ser obtido ao se empurrar no sentido axial sobre uma extremidade distal da haste 414. Isto não requer nenhum mecanismo associado à remoção de um suporte de cartucho. O mecanismo é também projetado de tal modo que as primeira e segunda porções de impulsor 407, 412 e a haste 414 permaneçam travadas rotativamente entre si durante um ajuste de dose, bem como durante uma administração de dose.

Uma força axial sobre a haste 414 faz com que a haste 414 gire devido à sua conexão roscada com o invólucro interno 408. Esta rotação e movimento axial da haste 414, por sua vez, fazem com que a primeira porção de impulsor 407 se movimente no sentido axial para a segunda porção de impulsor 42. Isto eventualmente irá desacoplar os elementos de acoplamento 450 entre a primeira porção de impulsor 207 e a segunda porção de impulsor 412. Isto pode ser observado a partir das figuras 23 e 24.

Este movimento axial da primeira porção de impulsor 407 para a segunda porção de impulsor 412 resulta em certas vantagens. Por exemplo, uma vantagem é que a mola de metal 401 irá se comprimir e, desta forma, se fechará próxima à Abertura a ilustrada nas figuras 21 a 23. Isto, por sua vez, impede que a embreagem 405 se desengate de um clique 420 ou da luva de números 406. O segundo impulsor 412 é impedido de girar, uma vez que o mesmo é estriado para a embreagem 405. O clique 420 é estriado para o invólucro 404 ou para o invólucro interno 408. Deste modo, quando a Abertura a é reduzida ou fechada, a segunda porção de impulsor 412 não pode girar com relação ao invólucro 404 ou à luva de números 406. Como uma consequência, a luva de números 406 não pode girar com relação ao invólucro 404. Quando a luva de números 406 é então impedida de girar, quando a haste 4 se retrai de volta para o mecanismo de ajuste de dose 400 e, portanto, reajustada, não haverá nenhum risco de a luva de números 406 ser impulsionada para fora do lado proximal do mecanismo de ajuste de dose 400 como resultado de uma força que é aplicada sobre a haste 414.

De maneira similar, quando o dispositivo de administração de fármaco é usado, o usuário aplica uma carga axial a um botão de dose 416.

O botão de dose 416 é axialmente acoplado à embreagem 405 e isto impede um movimento axial relativo. Portanto, a embreagem 405 se movimenta no sentido axial para a extremidade de cartucho ou para a extremidade distal do mecanismo de ajuste de dose 400. Este movimento desengata a embreagem 405 da luva de números 406, permitindo uma rotação relativa ao mesmo tempo em que fecha a Abertura a.

Conforme acima descrito, isto impede que a embreagem 405 gire com relação ao clique 420 e, por conseguinte, com relação ao invólucro 404. No entanto, neste cenário, isto também impede o acoplamento entre a primeira porção de impulsor 407 e a segunda porção de impulsor 412 venha a se desengatar. Portanto, qualquer carga axial sobre a haste 414 só desengata as primeira e segunda porções de impulsor 407, 412 quando o botão de dose 416 não é axialmente carregado. Isto, portanto, não acontece durante uma dispensa.

Com o mecanismo de ajuste de dose 200, quando um usuário marca uma dose com a garra de disco de luva 402, a mola de metal 401 é selecionada de modo a ficar forte o suficiente para manter o encaixe de ambos os acoplamentos engatados: o acoplamento engatado entre a embreagem 405 e a luva de números 406 e o acoplamento engatado entre a primeira porção de impulsor 407 e a segunda porção de impulsor 412.

A figura 24 mostra em detalhe uma primeira disposição da primeira porção de impulsor 407 e da segunda porção de impulsor 412 ilustradas na figura 21. Conforme ilustrado na figura 24, a segunda porção de impulsor 412 é, de modo geral, tubular em formato e compreende pelo menos um gatilho de impulsão 450 localizado em uma extremidade distal da segunda porção de impulsor 412. A primeira porção de impulsor 407 tem também um formato de modo geral tubular e compreende uma pluralidade de recesos 452 dimensionados de modo a se encaixar no gatilho de impulsão 450 sobre a segunda porção de impulsor 412. A construção do gatilho de impulsão e dos recesos permite o desengate com o gatilho de impulsão 250 quando a primeira e a segunda porções de impulsor são axialmente empurradas em conjunto. Esta construção cria também um acoplamento rota-



cional quando esses componentes são separados. Um limitador de dose pode ser provido sobre a primeira porção de impulsor 407 e opera de maneira similar ao limitador de dose 128 ilustrado na figura 3.

5 Nesta disposição, a primeira porção de impulsor 207 compreende uma primeira porção (primeira peça de componente) 411 que fica permanentemente presa em uma segunda porção 410. Nesta disposição, a primeira peça de componente 411 compreende os gatilhos de impulsão 452 e a segunda peça de componente 410 inclui a ranhura externa para a última porca de dose 418, bem como uma ranhura interna 454. Esta ranhura interna 454 é usada para se conectar à haste 414 e direcionar a haste 414 durante uma administração de dose.

15 Na disposição ilustrada, a ranhura interna 454 compreende uma ranhura helicoidal parcial ao invés de uma ranhura helicoidal completa. Uma vantagem desta disposição é que a mesma é geralmente mais fácil de se fabricar.

20 Como se pode perceber a partir da disposição ilustrada nas figuras 21 e 22, há, ainda, determinados aperfeiçoamentos de recursos com relação ao mecanismo de ajuste de dose 204 ilustrado nas figuras 16 a 18. Estes aperfeiçoamentos podem ser adicionados independentemente da capacidade de se redefinir o dispositivo ao se substituir qualquer cartucho vazio por um cartucho novo. Esses aperfeiçoamentos, portanto, são relevantes tanto ao mecanismo de ajuste de dose reajustável como ao mecanismo de ajuste de dose não reajustável.

25 Uma das vantagens de ambas as disposições ilustradas, porém, de certa maneira em particular à disposição ilustrada nas figuras 21 e 22, é que o mecanismo de ajuste de dose 400 tem um número reduzido de componentes com relação a outros mecanismos de ajuste de dose conhecidos. Além disso, não obstante a mola de metal espiral 401, todos esses componentes que constituem o mecanismo de ajuste de dose 400 podem ser moldados por injeção com o uso de um ferramental simples e barato. Apenas 30 como um exemplo, estes componentes que constituem o mecanismo de ajuste de dose 400 podem ser moldados por injeção sem a despesa e a sofis-

tação de um núcleo rotativo.

Outra vantagem de um mecanismo de dose 400 que compreende um invólucro interno 408 é que o mecanismo de ajuste de dose 400 pode ser concebido, com uma pequena modificação, como uma plataforma de dispositivo de administração de fármaco que agora será capaz de suportar ambos os dispositivos de administração de fármaco reajustáveis e não reajustáveis. Como apenas um exemplo, para modificar a variante do mecanismo de ajuste de dose reajustável 400 ilustrada nas figuras 21 e 22 em um dispositivo de administração de fármaco não reajustável, a primeira porção de impulsor 411 e 410 e a segunda porção de impulsor 412 podem ser moldadas como uma peça unitária. Isso reduz o número total de componentes de dispositivo de administração de fármaco pela metade. De outra maneira, o dispositivo de administração de fármaco ilustrado nas figuras 21 e 22 poderá permanecer inalterado. Em tal dispositivo descartável, o suporte de cartucho seria fixado ao invólucro ou, de maneira alternativa, feito como um corpo de uma só peça e um suporte de cartucho.

A ilustração das figuras 21 e 22 mostra um invólucro interno 408 com um comprimento "L" 430 de modo geral semelhante em comprimento ao mecanismo de ajuste de dose 400. Como será descrito, a provisão do invólucro interno 408 com um comprimento de "L" 430 tem uma série de vantagens sobre os demais mecanismos de ajuste de dose conhecidos que não utilizam um corpo interno ou um corpo interno com um comprimento de modo geral igual ao comprimento de um mecanismo de ajuste de dose.

O invólucro interno 408 compreende uma ranhura 432 provida ao longo de uma superfície externa 434 do invólucro interno. Uma guia de ranhura 436 provida sobre uma superfície interna 438 da luva de números 406 é rotativamente encaixada nesta ranhura 432.

Uma vantagem deste mecanismo de ajuste de dose 400 que utiliza o invólucro interno 408 é que o invólucro interno 408 pode ser feito de um plástico de engenharia que minimiza o atrito em relação à luva de números 406, à guia de ranhura 436 e à ranhura 432. Por exemplo, este plástico de engenharia pode ser o Acetal. No entanto, as pessoas com habilidade

simples na técnica irão reconhecer que outros plásticos de engenharia comparáveis tendo um baixo coeficiente de fricção poderão também ser usados. O uso de tal plástico de engenharia permite que o material para o invólucro externo 404 seja escolhido por razões estéticas ou táteis, sem exigências relativas à fricção, uma vez que o invólucro externo 404 não se encaixa em nenhum componente móvel durante uma operação normal.

O invólucro interno 408 também permite que a luva de números 406 seja provida com uma ranhura helicoidal sobre uma superfície interna 438 da luva de números 406, em vez de prover tal ranhura helicoidal sobre uma superfície externa 440 da luva de números 406. A provisão de tal ranhura interna resulta em uma série de vantagens. Por exemplo, essa ranhura tem a vantagem de proporcionar uma área de superfície maior ao longo da superfície externa 440 da luva de números 406 de modo a proporcionar uma disposição em escala 442. Uma área de superfície de luva de mais números pode ser usada para fins de identificação de fármaco ou de dispositivo. Outra vantagem de se prover a ranhura helicoidal 436 sobre a superfície interna 438 da luva de impulsão 406 é que essa ranhura interna 436 fica agora protegida contra a entrada de sujeira. Em outras palavras, é mais difícil que a sujeira se aloje nesta interface de ranhura interna do que se a ranhura fosse provida ao longo da superfície externa 440 da luva de números 406. Esta característica é particularmente importante para um dispositivo de administração de fármaco reajustável que tem de funcionar durante um período de tempo muito maior em comparação com um dispositivo não reajustável.

O diâmetro de acionamento efetivo (representado por 'D') da interface ranhurada entre a luva de números 406 e o invólucro interno 408 é reduzido em comparação com certos dispositivos de administração de fármaco conhecidos para o mesmo diâmetro de corpo externo. Isso aumenta a eficiência e permite que o dispositivo de administração do fármaco funcione com um passo menor (representado por 'P') para essa ranhura e conexão de guia de ranhura. Em outras palavras, uma vez que o ângulo de hélice da rosca determina, se quando impulsionada axialmente, a luva de números irá girar ou travar no corpo interno, sendo que este ângulo de hélice é propor-

cional à razão de P/D.

A luva de números 406 pode ser feita no comprimento do mecanismo "L" 430 ao invés de ter de dividir este comprimento no espaço necessário para a luva de números 406 e um espaço necessário para um clique e um limitador de dose. Uma vantagem desta configuração é que a mesma garante um bom encaixe axial entre a luva de números 406 e o invólucro externo 404. Isso aumenta a funcionalidade (e a qualidade percebida) do mecanismo de ajuste de dose quando um usuário usa o dispositivo de administração de fármaco para marcar uma dose máxima ajustável. A figura 26 ilustra o mecanismo de ajuste de dose 400 marcado em uma dose máxima ajustável de 80 Unidades Internacionais ("UI").

Outra vantagem é que a mesma permite que a disposição em escala 442 fique escondida dentro do invólucro externo 404 mesmo quando a luva de números 406 é totalmente marcada, como pode ser observado a partir da figura 26. No entanto, o desenho não limita a posição da janela 444, mas sim permite que essa janela 444 seja posicionada próxima da garra de disco de dose 402 do dispositivo. No entanto, nas disposições ilustradas nas figuras 25 e 26, a disposição em escala 442 só será visível através da janela 444.

Além disso, o impulsor 409 (caso feito em duas porções ou apenas um componente unitário) pode ser feito com um furo atravessante interno plano mais uma forma de rosca que pode ser moldada com pinos de núcleo móveis no sentido axial. Isto evita a desvantagem de um impulsor ter uma rosca interna com mais de uma volta e, por conseguinte, precisa de um pino de núcleo para ser girado várias vezes durante um processo de demoldagem.

Uma desvantagem potencial de se utilizar um mecanismo de ajuste de dose compreendendo o invólucro interno 408 é que o uso do invólucro interno 208 adiciona uma peça de componente ao mecanismo de ajuste de dose como um todo 400. Por conseguinte, este invólucro interno 408 tende a aumentar a espessura de parede como um todo que deve ser projetada de modo a se encaixar entre a embreagem 405 e a luva de números 406.

Uma maneira de contornar este problema de design é reduzir o diâmetro da embreagem 405. Isto, por sua vez, poderá ser obtido, uma vez que a forma de rosca entre o impulsor 409 e a haste 414 compreende um recurso interno macho 454 sobre o impulsor 409 e uma forma de ranhura externa fêmea sobre a haste 414 que é sobreposta (em um diâmetro similar) à forma de ranhura de haste que faz interface com a ranhura ao longo da superfície interna do invólucro interno 408 ou porção de corpo 516.

A sobreposição das formas de ranhura sobre a haste 414 reduz o diâmetro efetivo da interface de rosca com o impulsor 409. Isto também reduz o diâmetro externo potencial do impulsor 409, permitindo a adição do invólucro interno 408, sem aumentar o diâmetro externo como um todo do mecanismo de ajuste de dose 400. Outro benefício adicional do diâmetro efetivo reduzido da interface de rosca com o impulsor 409 é que esse diâmetro reduzido aumenta a eficiência do dispositivo de administração de fármaco durante a dispensa, como explicado acima.

A janela 444 por meio da qual a disposição em escala 442 pode ser visualizada pode ser apenas uma abertura no invólucro externo 404 ou pode incluir ainda uma lente ou janela transparente projetada de modo a ampliar a disposição em escala (ou seja, com números de dose impressos ou marcados a laser) ao longo de uma porção da superfície externa 440 sobre a luva de números 406.

A conexão de um suporte de cartucho ao invólucro externo 404 pode ser feita usando um parafuso ou uma conexão do tipo baioneta. De maneira alternativa, qualquer desenho robusto similar usado nos dispositivos de administração de fármaco que exigem que uma peça cilíndrica grande seja removida e, em seguida, recolocada poderá também ser usado.

Como descrito acima, a primeira disposição do dispositivo de administração de fármaco ilustrado nas figuras 16 a 20 e a segunda disposição do dispositivo de administração de fármaco ilustrado nas figuras 21 a 24 compõem uma haste com duas ranhuras helicoidais. Em termos específicos, esta haste tem duas formas de ranhura sobrepostas em mãos opostas que, de preferência, se estendem por pelo menos a maior parte de um compri-

mento da haste. Cada forma de ranhura é efetivamente contínua ao longo de um número de voltas. Em uma disposição preferida, cada ranhura da haste se encaixa em uma forma de ranhura helicoidal não contínua sobre uma porção de corpo ou em um impulsor. De preferência, cada qual dentre ou ambos um formato de rosca não contínua em um corpo e um impulsor consiste(m) em menos de uma volta completa de rosca.

A configuração de haste e impulsor destas modalidades preferidas pode ser usada em um dispositivo de administração de fármaco, tal como um dispositivo do tipo caneta de injeção. Com certos dispositivos do tipo caneta de injeção, um desenho de ferramenta robusta é uma questão muito importante para a redução dos custos de produção como um todo, e também provê uma boa precisão de dose. Assim sendo, o desenho de haste e impulsor do presente pedido da Requerente pode também ser usado em vários tipos de dispositivos de administração de fármaco, tais como os dispositivos de injeção do tipo caneta reutilizáveis ou descartáveis.

A condução de ambas as formas de ranhura sobre a haste ajuda a controlar a precisão da dose dispensada. Isto está em contraste com certos dispositivos da técnica anterior, nos quais a precisão de dose é dependente tanto da forma de ranhura sobre a haste como da forma de ranhura sobre o impulsor.

Uma disposição exemplar da disposição de haste e impulsor da Requerente é ilustrada nas figuras 27 e 28. A figura 27 ilustra um impulsor 530 e uma porção de corpo 516 que podem ser usados em um dispositivo de administração de fármaco, tal como o dispositivo de administração de fármaco ilustrado nas figuras 14 a 26. Na figura 27, o impulsor 530 é ilustrado como um componente único. No entanto, tal como o impulsor 230 ilustrado nas figuras 15 a 18, o impulsor 530 pode, de maneira alternativa, compreender uma primeira porção de impulsor e uma segunda porção de impulsor.

Conforme ilustrado nas figuras 27 e 28, o impulsor 530 compreende um elemento de modo geral tubular que se estende entre uma extremidade distal 531 e uma extremidade proximal 532. O impulsor 530 tem uma

primeira forma de ranhura 568 na extremidade distal. De preferência, a primeira forma de ranhura 568 compreende uma forma de ranhura parcial macho que se encaixa em uma das ranhuras helicoidais ao longo da superfície 560 da haste 542.

5 Também ilustrado na figura 27, encontra-se um inserto de invólucro 516. O inserto de invólucro 516 compreende uma porção de ranhura 520 que se encaixa em uma ranhura helicoidal provida sobre a haste 542.

Em uma disposição exemplar do desenho de uma haste e impulsor, conforme ilustrado nas figuras 27 e 28, o impulsor 530 compreende  
10 uma forma de ranhura macho 568 posicionada em uma extremidade distal 531 do impulsor. Esta forma de ranhura macho 568 se aloja sobre uma superfície interna 571 do impulsor 530 e de preferência compreende uma forma de ranhura de menos de uma volta. Esta forma de ranhura se encaixa em uma primeira ranhura 519 provida ao longo de uma superfície da haste  
15 542. Em uma disposição preferida, esta primeira ranhura de haste 519 é efetivamente contínua não apenas para uma porção da superfície de haste 560, mas para a maior parte do comprimento da haste, conforme ilustrado. Neste caso, quando o impulsor 530 gira durante a definição de dose com relação à haste 542 (conforme apresentado acima), neste caso, o deslocamento axial  
20 da haste 542 com relação ao invólucro durante a dispensa de dose irá depender do passo das ranhuras helicoidais 519 e 521 sobre a haste 542 e não irá depender do passo da forma de ranhura macho 568 sobre o impulsor. Isto é em contrapartida ao que acontece no dispositivo de administração de fármaco da técnica anterior ilustrado nas figuras 1 a 13 e apresentado  
25 acima.

A figura 28 ilustra a haste 542 encaixada no impulsor 530 e no inserto 516. Em uma disposição, os dois passos da haste são certas proporções discretas entre si, de tal modo que o mesmo passo 1 :1 ou razões, tais como 2:1 , 1,66:1. No entanto, quando as ranhuras não se sobrepõem, como com a técnica anterior, não haverá limitações para as razões dos dois passos e a haste poderá ser igualmente moldada em uma construção de ferramenta aberta ou fechada. Em contrapartida à haste do dispositivo de  
30

administração de fármaco da técnica anterior, ilustrada nas figuras 1 a 13, na qual a moldagem do impulsor 30 requer um pino de núcleo que deve ser girado fora do molde, o impulsor 530 ilustrado na figura 27, (devido ao fato de ter menos de uma volta de ranhura), pode ser com vantagem moldado utilizando dois núcleos, nenhum dos quais sendo girados durante a liberação do molde. Por exemplo, durante o processo de moldagem deste impulsor 530, estes dois núcleos podem ser tão-somente movimentados no sentido axial durante uma etapa de ejeção de peça. Consequentemente, o uso de dois desses moldes pode significativamente reduzir o custo, a manutenção, e o tempo de ciclo da ferramenta de moldagem utilizada para moldar esta configuração de impulsor preferida.

O desenho preferido desta haste 542 tendo duas ranhuras sobrepostas pode ser incorporado de diversas maneiras. Conforme acima mencionado, uma vantagem chave de tal construção de haste é que a disposição de haste 542 e impulsor 530 pode ser moldada por meio de um método menos complexo. Além disso, o avanço da haste 542 na direção distal quando o impulsor 530 avança durante uma administração de dose depende da magnitude do passo das primeira e segunda formas de ranhura 519, 521 da haste 542. Sendo assim, a dose dispensada é relacionada apenas às dimensões da haste e a nenhum outro componente. Esta haste pode, portanto, ser feita de um material que tem um encolhimento muito pequeno ou consistente no sentido de aperfeiçoar a precisão da dose.

Além disso, no entanto, uma vez que a forma de ranhura helicoidal 568 do impulsor 530 é uma forma macho e se projeta no sentido radial interno, conforme ilustrado na figura 27, ao invés de uma forma fêmea, esta corta no sentido radial externo em um corpo tubular do impulsor, tal como o impulsor da técnica anterior ilustrado nas figuras 1 a 12. Com tal forma macho, conforme ilustrado na figura 27, o diâmetro externo D1 570 do impulsor 530 pode ser reduzido com relação a outros tipos de dispositivo da técnica anterior. Uma vantagem de se reduzir o diâmetro externo D1 570 do impulsor 530 é que este diâmetro reduzido permite que o diâmetro geral do dispositivo de administração de fármaco seja mais compacto. Uma vantagem de



um dispositivo de administração de fármaco mais compacto é que o mesmo traz consigo a aparência visual do dispositivo de administração de fármaco mais próxima que a das típicas canetas de escrever. Apenas como um exemplo, o diâmetro externo D2 do dispositivo de administração de fármaco 201 ilustrado na figura 14 pode ser feito menor que o diâmetro externo D3 do dispositivo de administração de fármaco ilustrado na figura 1.

Além disso, quando o impulsor 530 se encaixa na ranhura de haste 519 somente na extremidade distal 531 do impulsor (diferentemente de quando o impulsor 30 se encaixa na hélice de haste ao longo de uma porção maior da haste, conforme ilustrado na disposição de haste e impulsor das figuras 1 a 13), a haste 542 poderá se estender em uma direção proximal além da extremidade do impulsor 530. Um benefício de tal disposição de impulsor e haste é que a mesma permite que o comprimento do dispositivo de administração de fármaco como um todo seja reduzido. Apenas como um exemplo deste benefício é que o comprimento geral L2 11 do dispositivo de administração de fármaco da técnica anterior, ilustrado nas figuras 1 a 13, pode ser reduzido para um comprimento geral menor L3 120 do dispositivo de administração de fármaco 201 ilustrado na figura 14.

Na disposição de impulsor e haste ilustrada nas figuras 27 e 28, esta disposição pode ser utilizada em um dispositivo de administração de fármaco descartável ou não reajustável. Em uma disposição alternativa, o impulsor pode ser dividido em múltiplas porções (por exemplo, duas ou mais) que são separadas no sentido axial. Em uma disposição deste tipo, uma primeira porção de impulsor (mais próxima do cartucho) se encaixaria na hélice de haste e no encaixe com um mecanismo de limitação de dose, de maneira similar ao mecanismo de dose 238 ilustrado na figura 16. A forma de rosca não contínua e curta 568 sobre a primeira porção de impulsor e a forma de ranhura contínua 519 sobre a haste possibilitam um desenho para um dispositivo de administração de fármaco no qual apenas esta primeira porção de impulsor gira à medida que a haste é impulsionada de volta para a segunda porção de impulsor. Não há nenhuma necessidade de as duas porções de impulsor serem dispostas concêntricamente. Tal configuração au-

mentaria o diâmetro externo do dispositivo de administração de fármaco como um todo.

Uma outra vantagem de se usar a haste 542 com duas formas de ranhura sobrepostas 519, 521 é que tal disposição cria um espaço radial dentro do dispositivo de administração de fármaco. Em uma disposição, este espaço radial pode ser usado no sentido de introduzir um componente de corpo interno dentro do dispositivo de administração de fármaco, tal como o corpo interno 208 ilustrado na figura 21 e conforme descrito em detalhe acima.

No entanto, como se pode observar a partir da haste 542 ilustrada na figura 28, é vantajoso fazer com que um passo de interface de rosca com o impulsor 530 seja um múltiplo específico de um passo de uma forma de ranhura 520 com a haste 542. Um motivo para isto é que este passo pode garantir que ambas as formas de ranhura 519, 521 se atravessem entre si em determinados planos angulares definidos que giram em torno do eixo geométrico da haste 542.

Apenas como um exemplo, no caso da haste ilustrada na figura 28, o passo do impulsor 530 para a forma de ranhura de haste 519 é igual ao da ranhura de haste 521 para a forma de ranhura da porção de invólucro 516. Uma vantagem desta configuração é que a mesma garante que, com duas partidas igualmente espaçadas para cada forma de ranhura, as formas de ranhura se cruzam entre si a cada 90°. Com os típicos passos de ranhura usados, esta configuração permite que a haste 542 seja moldada com uma construção de ferramenta aberta e fechada de dois deslizamentos. Evidentemente, outras razões poderão também ser usadas. No entanto, como uma pessoa versada na técnica irá reconhecer, existe um determinado número limitado de faixa de razões que irá permitir que a haste seja facilmente moldada com uma ferramenta de moldagem por injeção. De maneira alternativa, quando a razão é de 2:1, as ranhuras se cruzam a cada 60° e, com formas de rosca cuidadosamente desenhadas, esta razão poderá ainda ser moldada com uma construção de ferramenta de molde aberta e fechada.

Em uma dentre as disposições de haste e impulsor de dispositi-

vo de administração de fármaco preferido da Requerente, a razão destes dois passos de forma de ranhura de haste define uma determinada vantagem mecânica do dispositivo de administração de fármaco. Em uma disposição, esta vantagem mecânica pode ser definida pela fórmula  $(A+B)/A$ . Nesta fórmula, A pode definir o passo de ranhura entre a haste 519 e a porção de invólucro 516 e B pode definir o passo de ranhura entre a ranhura helicoidal de haste 521 e a porção de ranhura de impulsor 568. Assim sendo, a vantagem mecânica, por sua vez, define uma distância máxima de marcação para um determinado valor de dose máxima. Apenas como um exemplo, uma vantagem mecânica de três para um ("3:1") e uma dose máxima de 80 Unidades Internacionais ("UI") resultariam em uma distância de marcação de 33,12 milímetros (mm) para um diâmetro nominal interno de cartucho de 9,6 mm.

Esta distância de marcação pode afetar um comprimento geral de um dispositivo de administração de fármaco. Em particular, afeta significativamente o comprimento do dispositivo de administração de fármaco quando os números da luva de números tiverem que ficar escondidos dentro do invólucro quando a dose máxima é marcada, conforme ilustrado nas figuras 25 e 26.

A figura 29 mostra em uma vista ampliada uma haste 642 de acordo com a presente invenção que pode ser usada com um mecanismo de ajuste de dose conforme acima descrito. A haste 642 tem uma primeira ranhura helicoidal 619 e uma segunda ranhura helicoidal 621 provida ao longo da superfície externa do eixo. A primeira ranhura helicoidal 619 é uma ranhura de forma de luva de impulsão e a segunda ranhura helicoidal 621 é uma ranhura de forma de corpo (invólucro). Conforme indicado por meio da referência numérica 622, são providos cortes na forma externa da haste de modo a produzir uma ferramenta (de moldagem) aberta e/ou fechada para a fabricação da dita haste 642.

Modalidades exemplares da presente invenção foram descritas. Aqueles versados na técnica irão entender, no entanto, que alterações e modificações podem ser feitas a essas modalidades, sem se afastar do ver-

dadeiro âmbito de aplicação e espírito da presente invenção, a qual é definida pelas reivindicações.

## REIVINDICAÇÕES

1. Mecanismo de ajuste de dose para uso com um dispositivo de administração de fármaco reajustável, que compreende

um corpo de administração de fármaco (240; 404; 408; 516) que é  
5 um alojamento interno ou externo;

uma luva rotativa (210; 406) em encaixe rotativo com respeito ao invólucro;

um impulsor (230; 409; 530) acoplado de maneira liberável à luva rotativa; e

10 uma haste (242, 414, 542, 642) para impulsão de um batoque (218) de um cartucho (220) cuja haste é acoplada operacionalmente ao impulsor, de tal forma que, quando um usuário define uma dose ao girar a luva rotativa, o impulsor também gira, sendo que a haste compreende

um eixo geralmente circular tendo uma superfície externa (560),  
15 o eixo de modo geral circular estendendo-se a partir de uma extremidade distal para uma extremidade proximal do eixo circular;

uma primeira ranhura helicoidal (219, 519, 619) provida ao longo de uma primeira porção da superfície externa (560) do eixo de modo geral circular, a primeira ranhura helicoidal tendo um primeiro passo, e

20 uma segunda ranhura helicoidal (221, 521, 621) provida ao longo de uma segunda porção da superfície externa (560) do eixo de modo geral circular, a segunda ranhura helicoidal (221, 521, 621) sobrepondo-se à primeira ranhura helicoidal (219, 519, 619), a segunda ranhura helicoidal tendo um segundo passo,

25 sendo que o impulsor (230, 409, 530) para a impulsão da haste compreende uma forma de ranhura helicoidal que se encaixa na primeira ranhura helicoidal (219, 519, 619) da haste, e sendo que

o corpo de administração de fármaco (404, 408, 516) possui uma forma de ranhura helicoidal que se encaixa na segunda ranhura helicoidal (521, 621) da haste, sendo que o movimento longitudinal axial do impulsor promove a rotação da haste,

30 **caracterizado pelo fato de que**

o dito impulsor (230; 409; 530) compreende um primeiro componente tubular (244; 412) e um segundo componente tubular (246; 407), sendo que um dos ditos primeiro e segundo componentes compreende pelo menos um ranhura (296, 450) e a outro dos ditos primeiro e segundo componentes  
5 compreende uma pluralidade de recessos (300, 452) conectáveis de maneira liberável à pelo menos uma ranhura (296, 450) com os ditos primeiro e segundo componentes sendo operacionalmente acoplados juntos pela ranhura (296, 450) e a pluralidade de recessos (300, 452) de modo que os mesmos girem juntos quando o dito usuário define a dita dose, sendo que os primeiro  
10 e segundo componentes de implusao (244, 246) podem ser desacoplados um do outro para reajustar o dispositivo.

2. Mecanismo de ajuste de dose, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a ranhura helicoidal sobre o impulsor e/ou sobre o corpo de administração de fármaco compreende uma forma de ranhura parcial, de preferência uma ranhura helicoidal de menos de uma volta.  
15

3. Mecanismo de ajuste de dose, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que a ranhura helicoidal sobre o impulsor e/ou sobre o corpo de administração de fármaco compreende uma ranhura helicoidal macho.

20 4. Mecanismo de ajuste de dose, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a forma de ranhura helicoidal sobre o corpo de dispositivo de administração de fármaco compreende um corpo interno (408) e/ou um corpo externo (240, 404, 516).

5. Mecanismo de ajuste de dose, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a primeira ranhura helicoidal (219, 519, 619) compreende o primeiro passo de uma primeira mão, e a segunda ranhura helicoidal (221, 521, 621) compreende o segundo passo de uma mão oposta à primeira mão da primeira ranhura helicoidal (219, 519, 619).  
25

30 6. Mecanismo de ajuste de dose, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o primeiro passo da primeira ranhura helicoidal (219, 519, 619) é equivalente ao segundo passo

da segunda ranhura helicoidal (221, 521, 621).

5 7. Mecanismo de ajuste de dose, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que a segunda ranhura helicoidal (221, 521, 621) provida ao longo da segunda porção da superfície externa (560) do eixo de modo geral circular se sobrepõe substancialmente a todas dentre as primeiras ranhuras helicoidais (219, 519; 619).

10 8. Mecanismo de ajuste de dose, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que a primeira ranhura helicoidal (219, 519, 619) e/ou a segunda ranhura helicoidal (221, 521, 621) compreendem uma ranhura fêmea helicoidal.

15 9. Mecanismo de ajuste de dose, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que a primeira ranhura helicoidal (219, 519, 619) e/ou a segunda ranhura helicoidal (221, 521, 621) se estendem ao longo da superfície externa (560) do eixo de modo geral circular a partir de aproximadamente a extremidade distal da haste (242; 414; 542; 642) para aproximadamente a extremidade proximal da haste.

20 10. Mecanismo de ajuste de dose, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que o primeiro passo da referida primeira ranhura helicoidal (219, 519, 619) provida ao longo da primeira porção da superfície externa (560) tem um primeiro diâmetro, e o segundo passo da segunda ranhura helicoidal (221; 521; 621) provida ao longo da segunda porção da superfície externa (560) tem um segundo diâmetro, sendo que o primeiro diâmetro é de modo geral igual ao segundo diâmetro.

25 11. Dispositivo de administração de fármaco compreendendo um mecanismo de ajuste de dose como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o suporte de cartucho (206) é acoplado de maneira liberável ao mecanismo de ajuste de dose (204), o dito suporte de cartucho compreendendo um cartucho (220) contendo um medicamento.

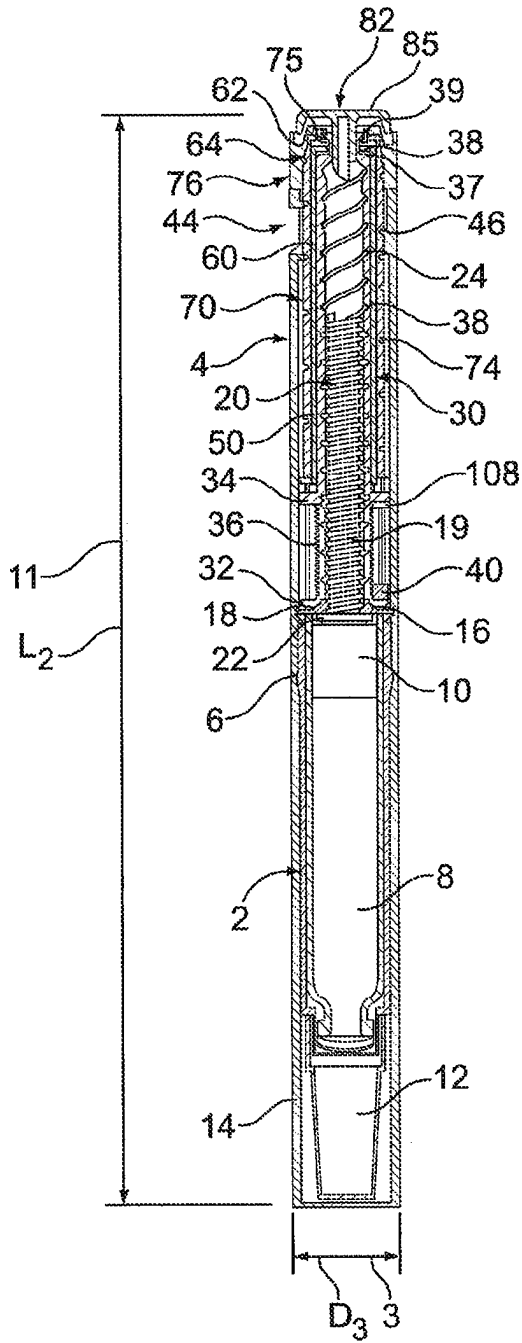


FIG. 1

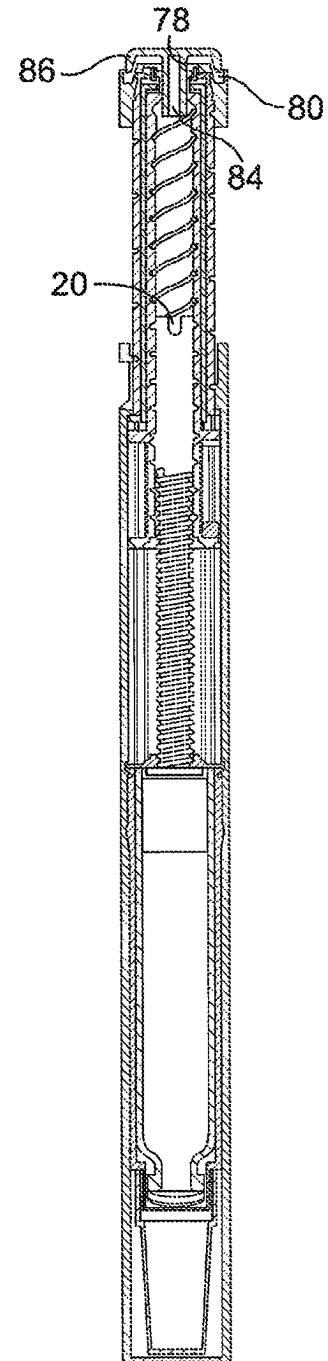


FIG. 2



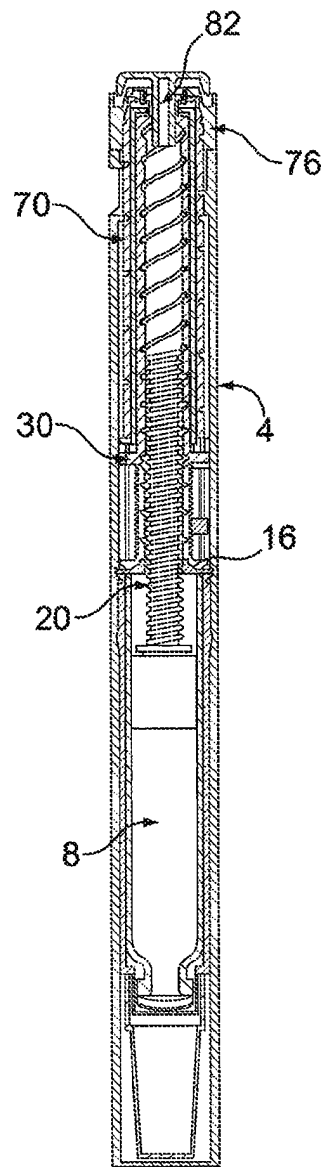


FIG. 3

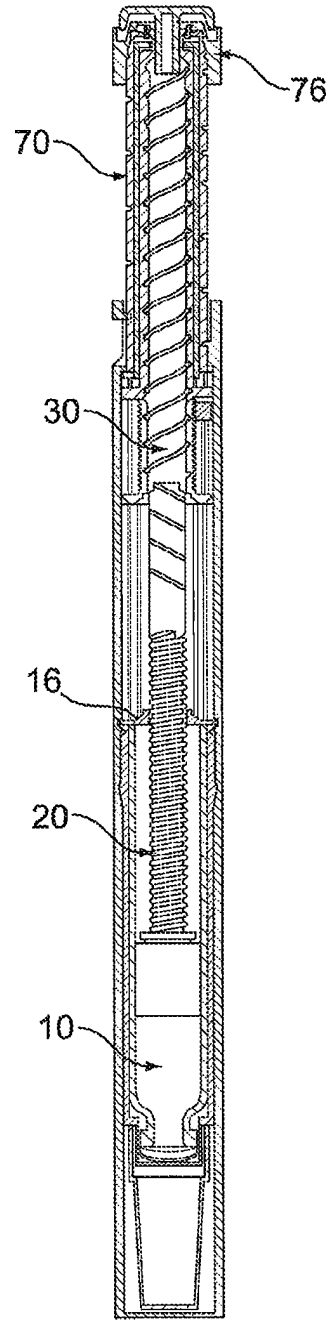


FIG. 4

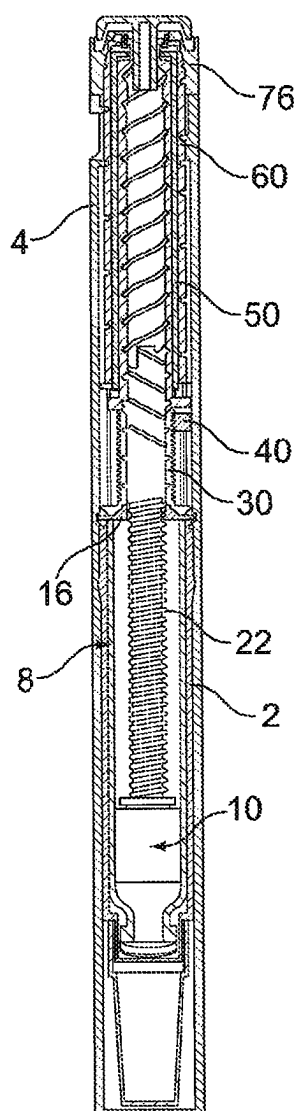


FIG. 5

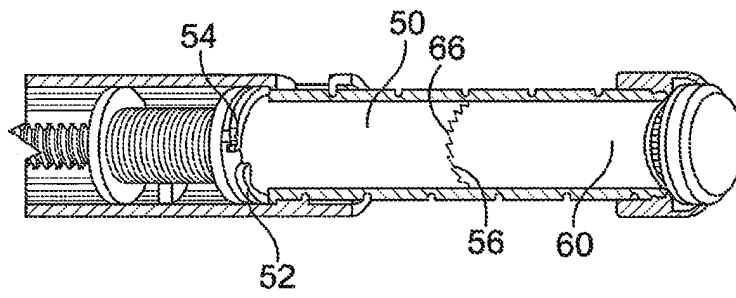


FIG. 6

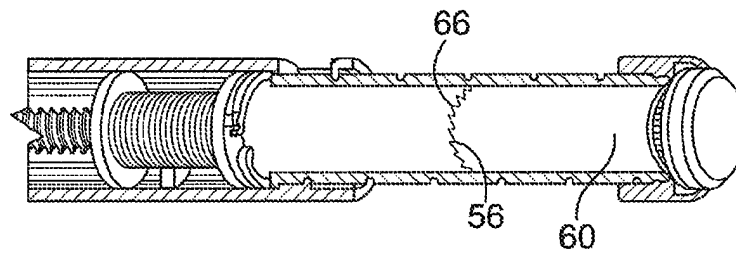


FIG. 7

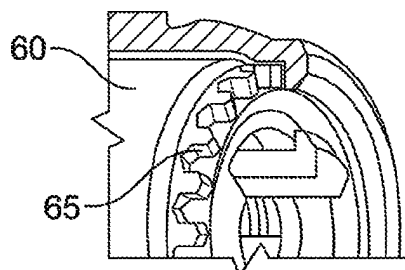


FIG. 8

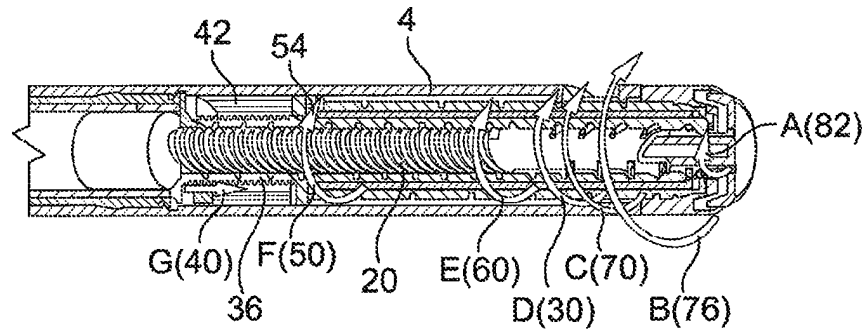


FIG. 9

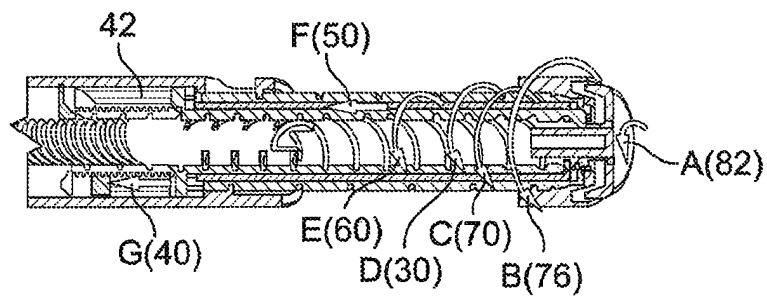


FIG. 10

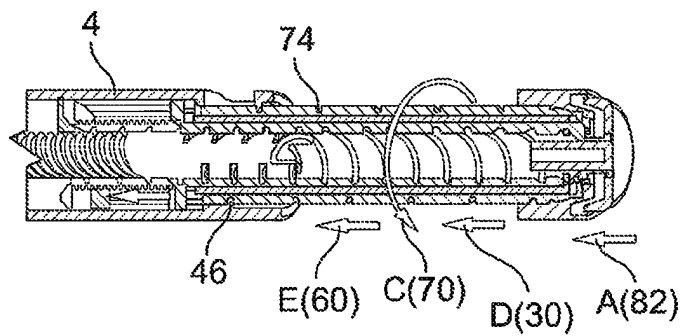


FIG. 11

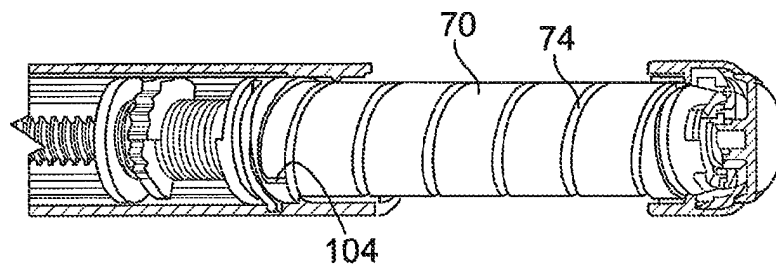


FIG. 12

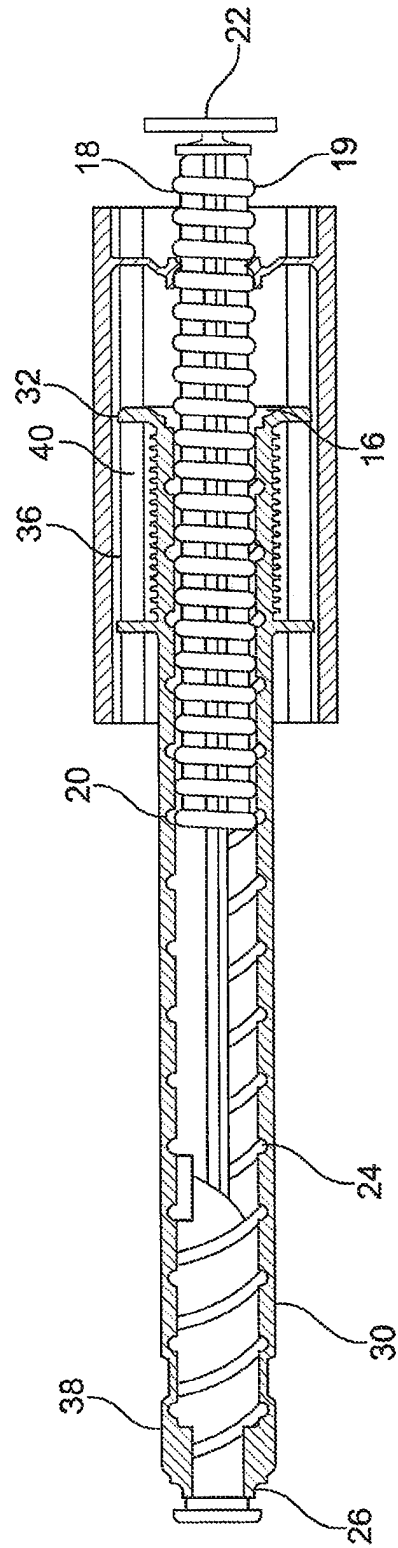


FIG. 13

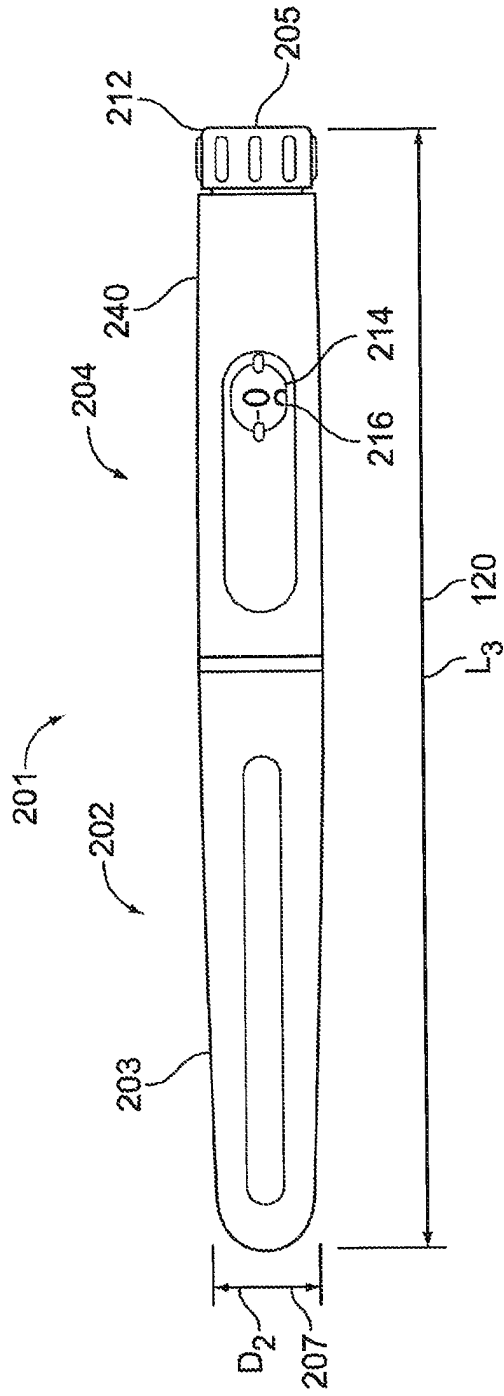


FIG. 14

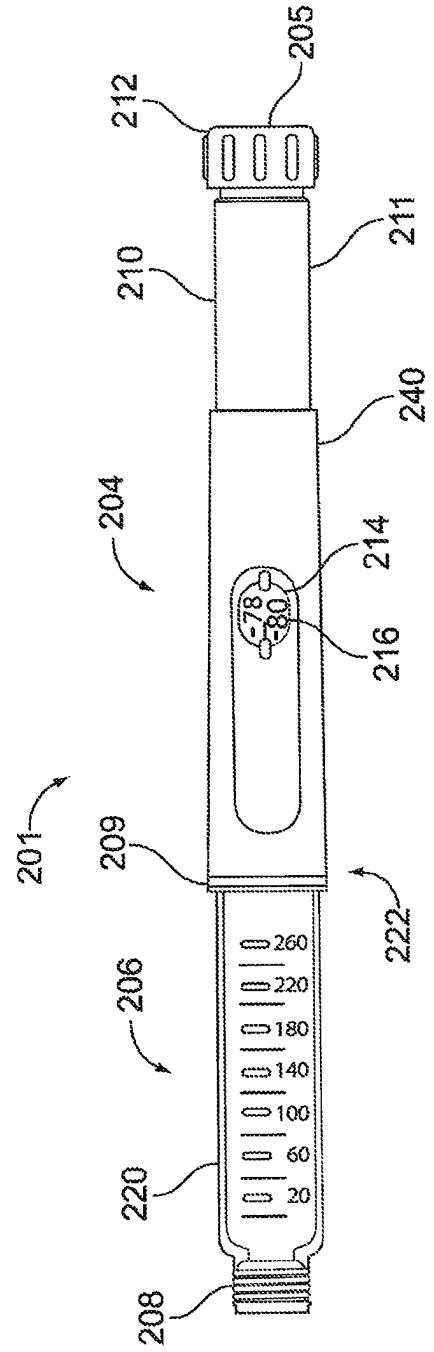


FIG. 15

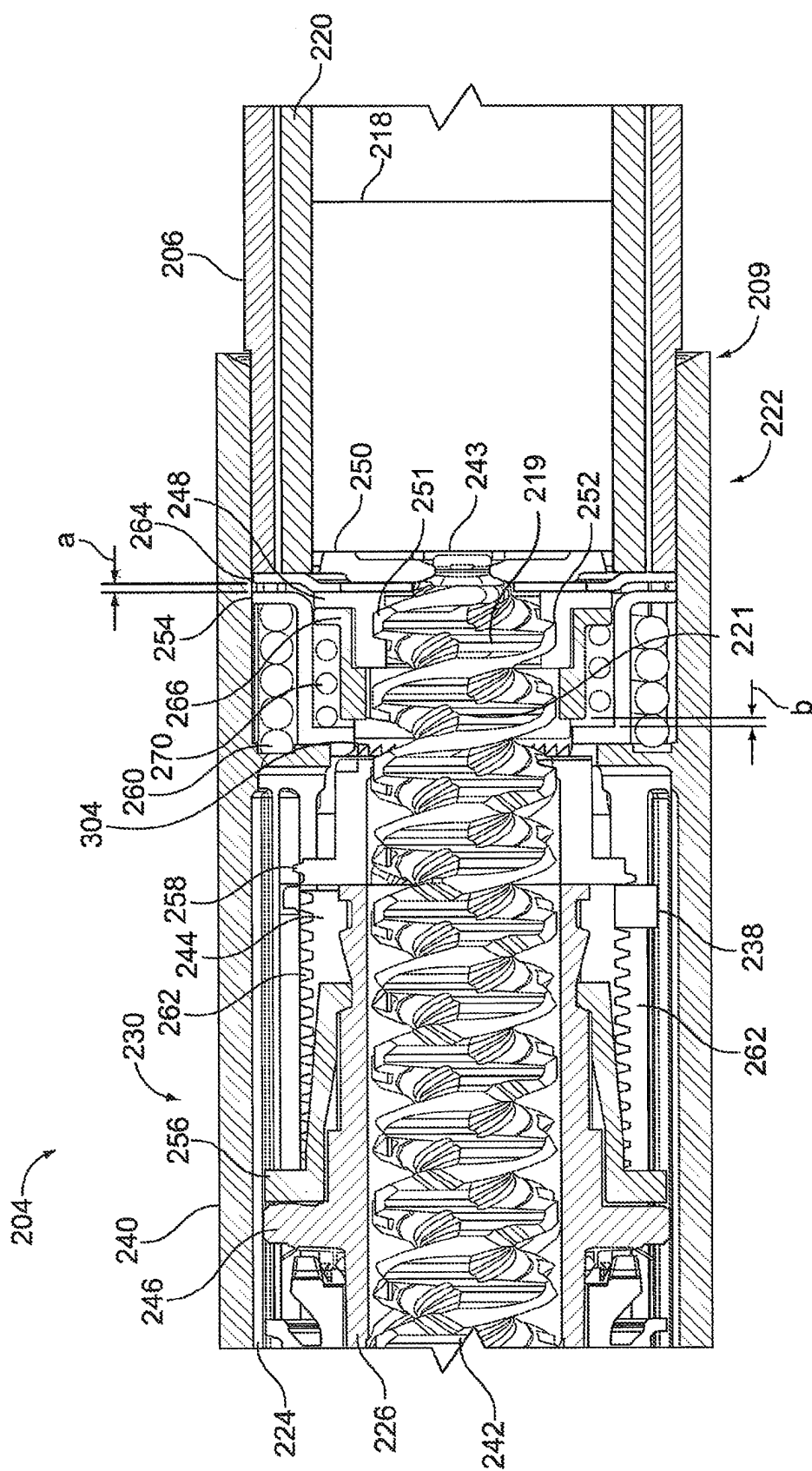


FIG. 16





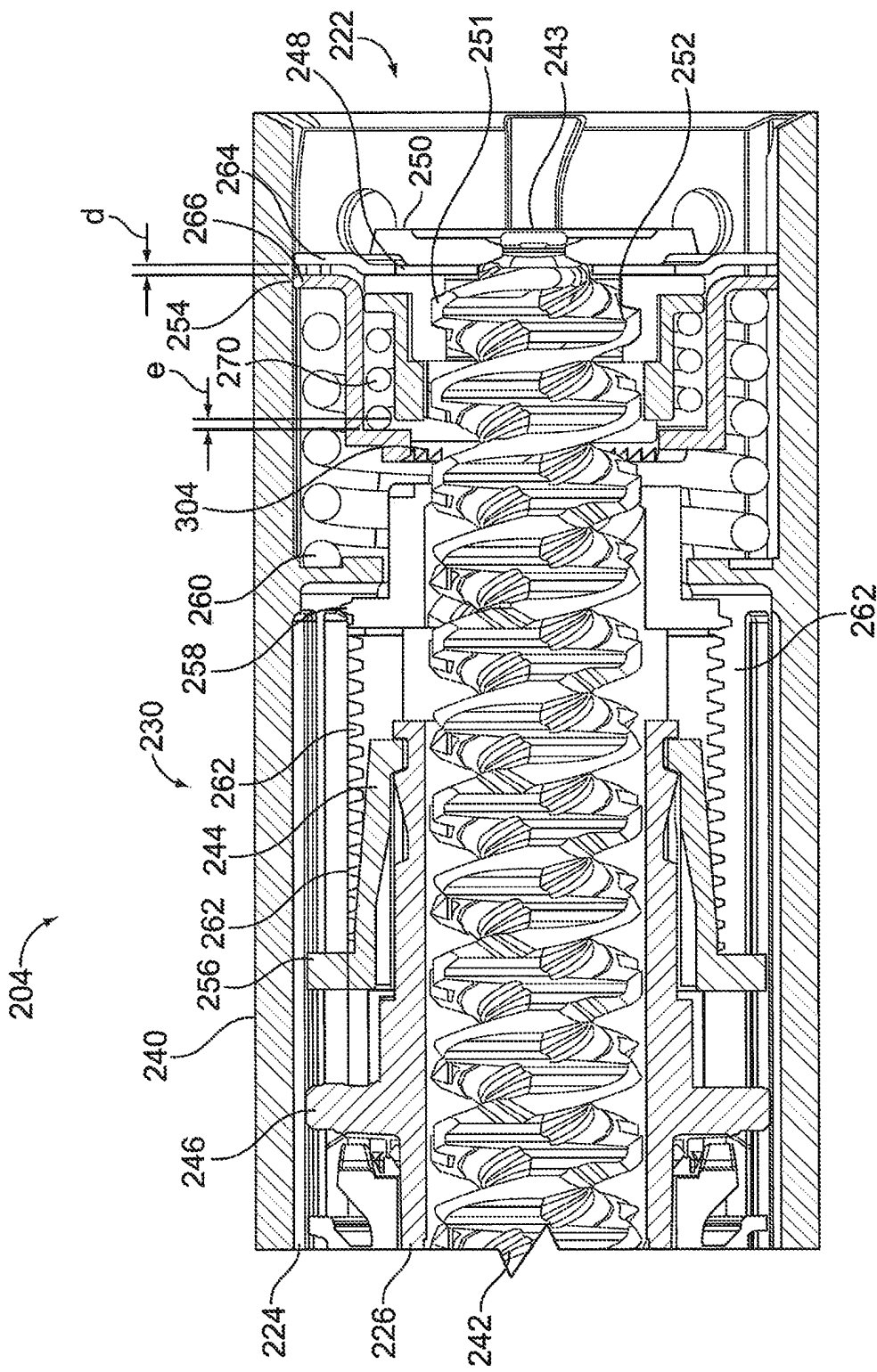


FIG. 18

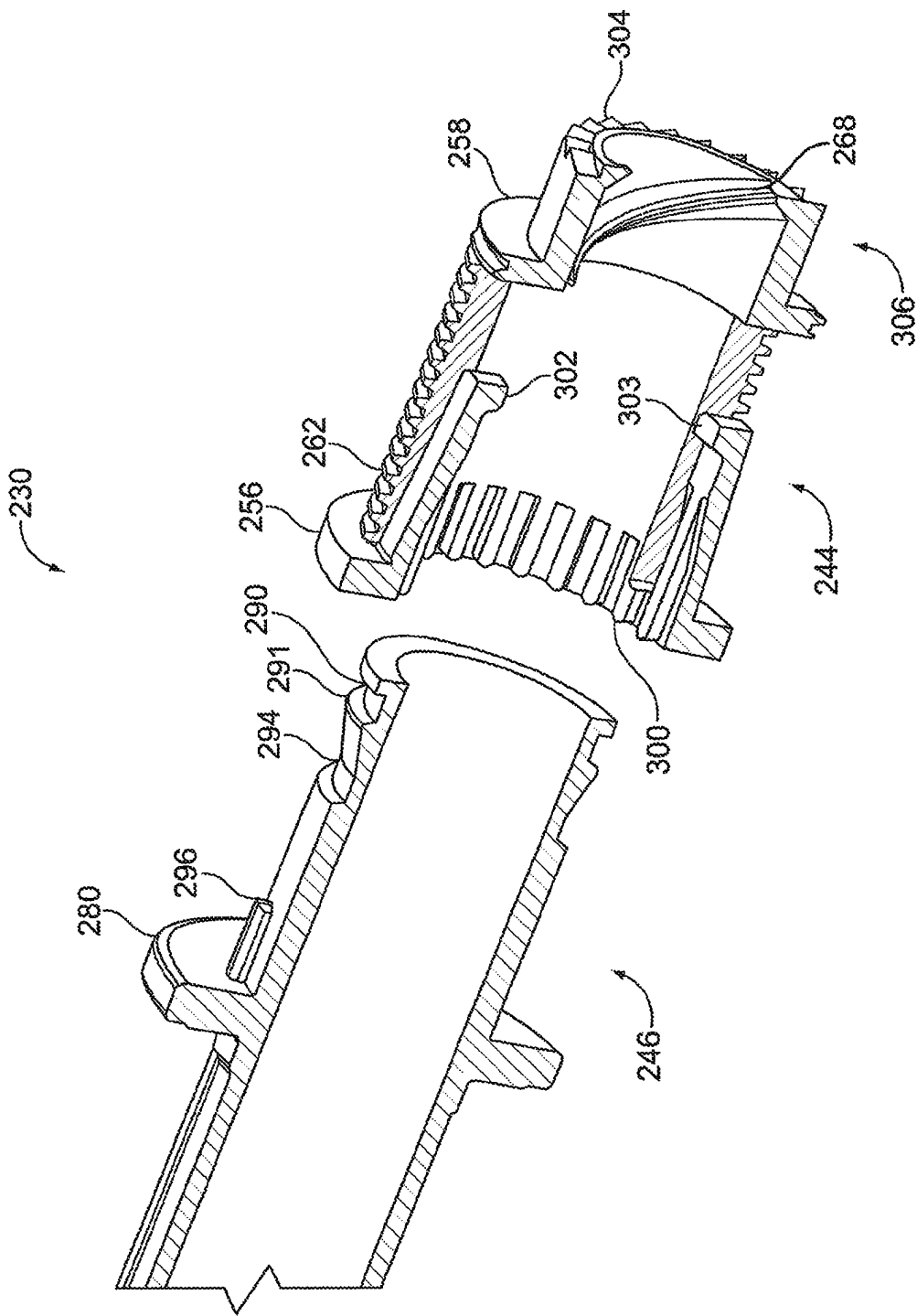
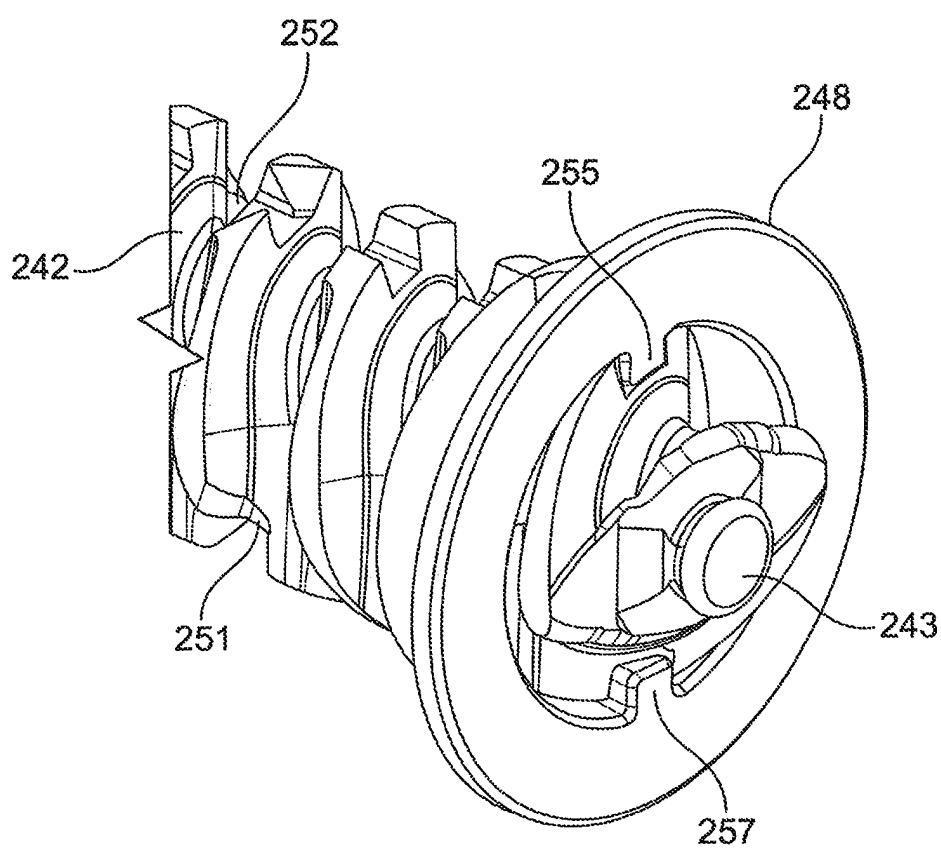


FIG. 19



**FIG. 20**



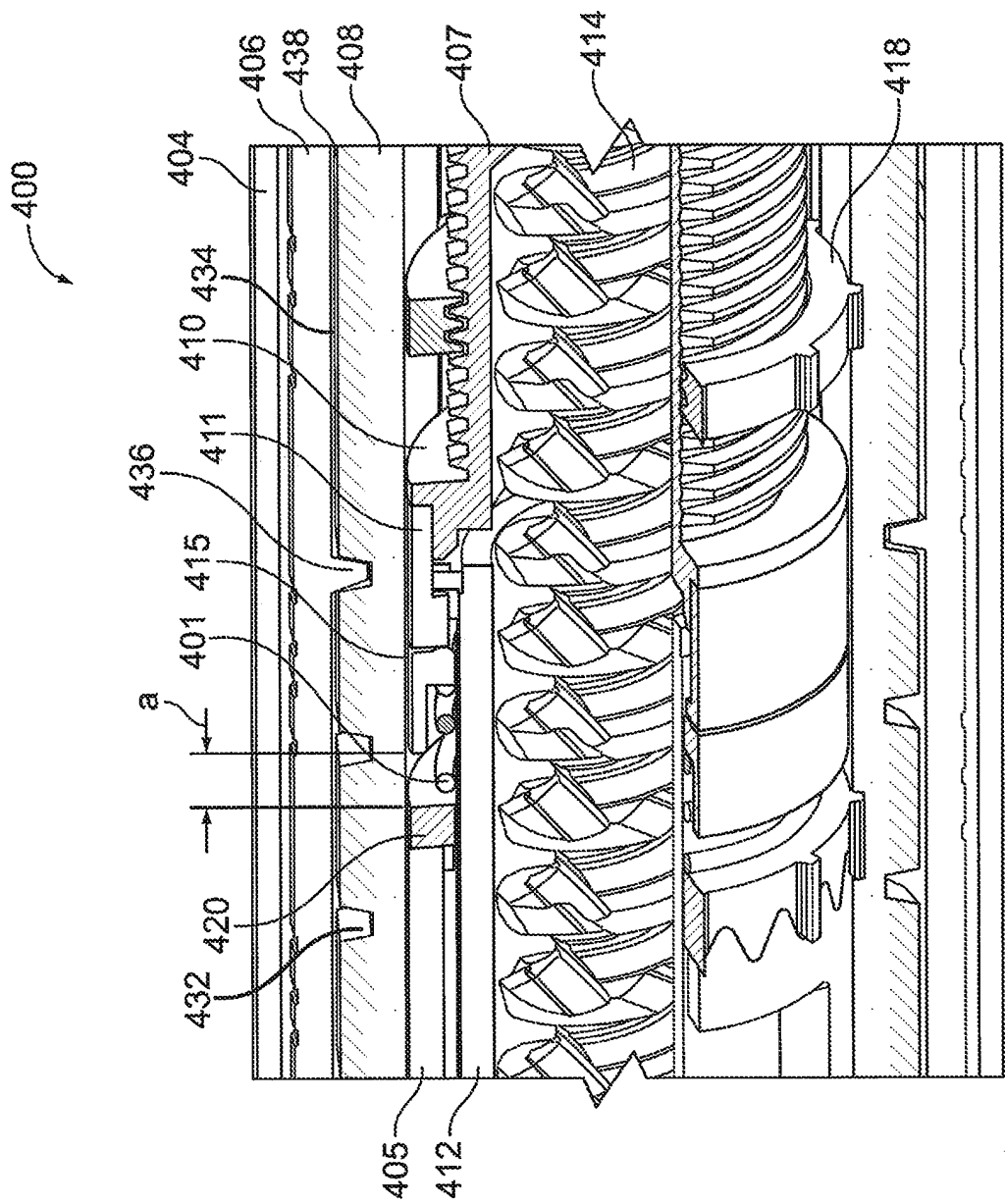


FIG. 22

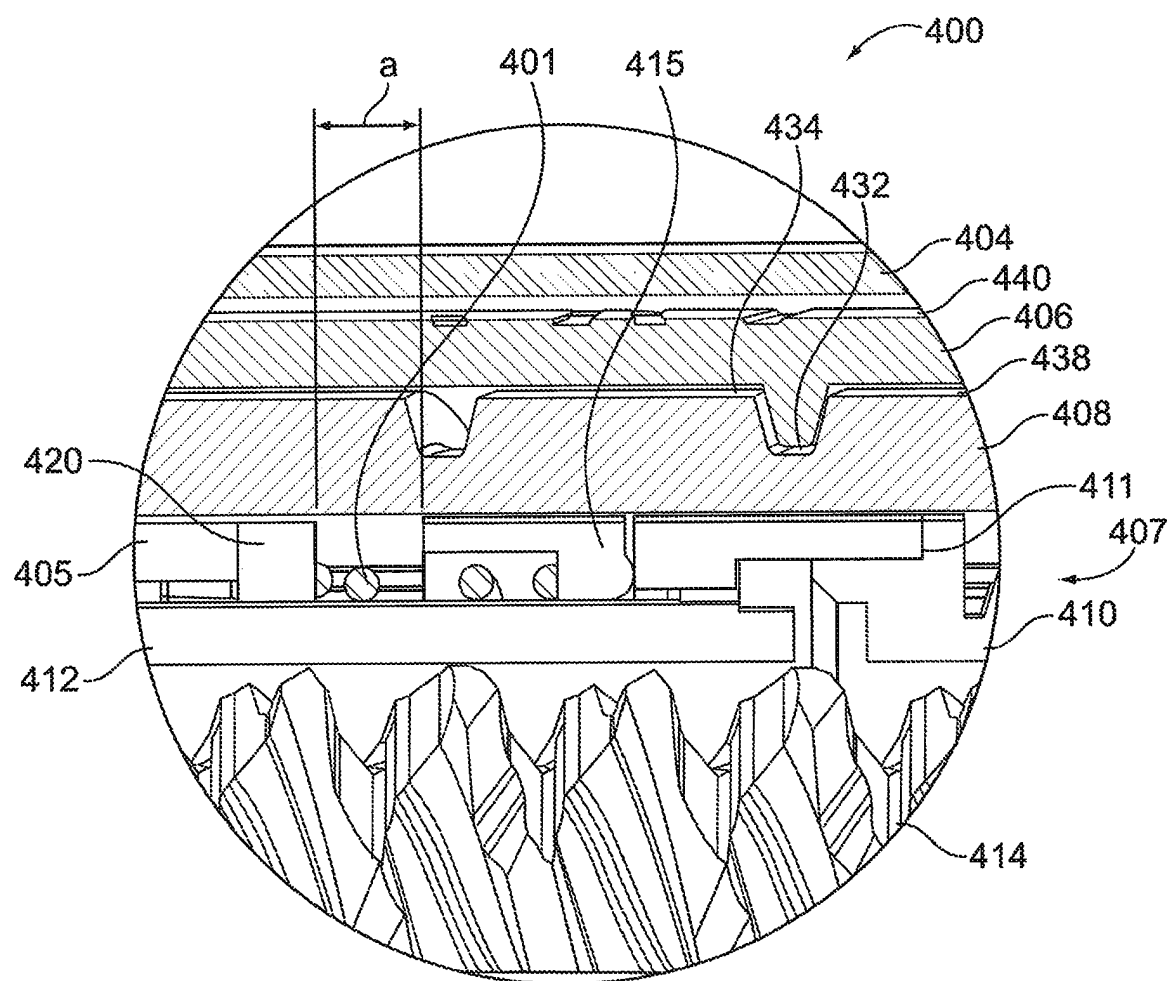


FIG. 23

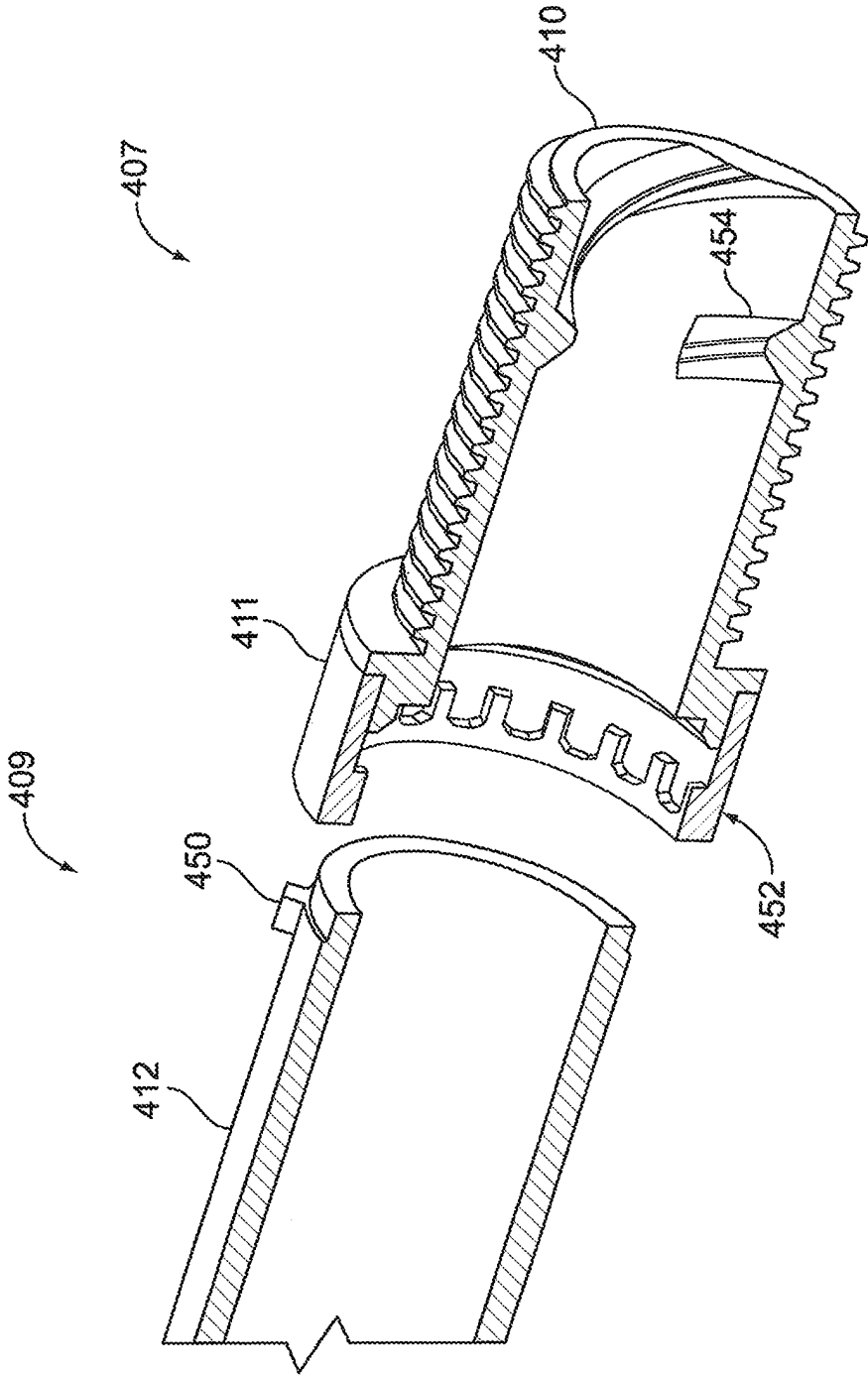


FIG. 24

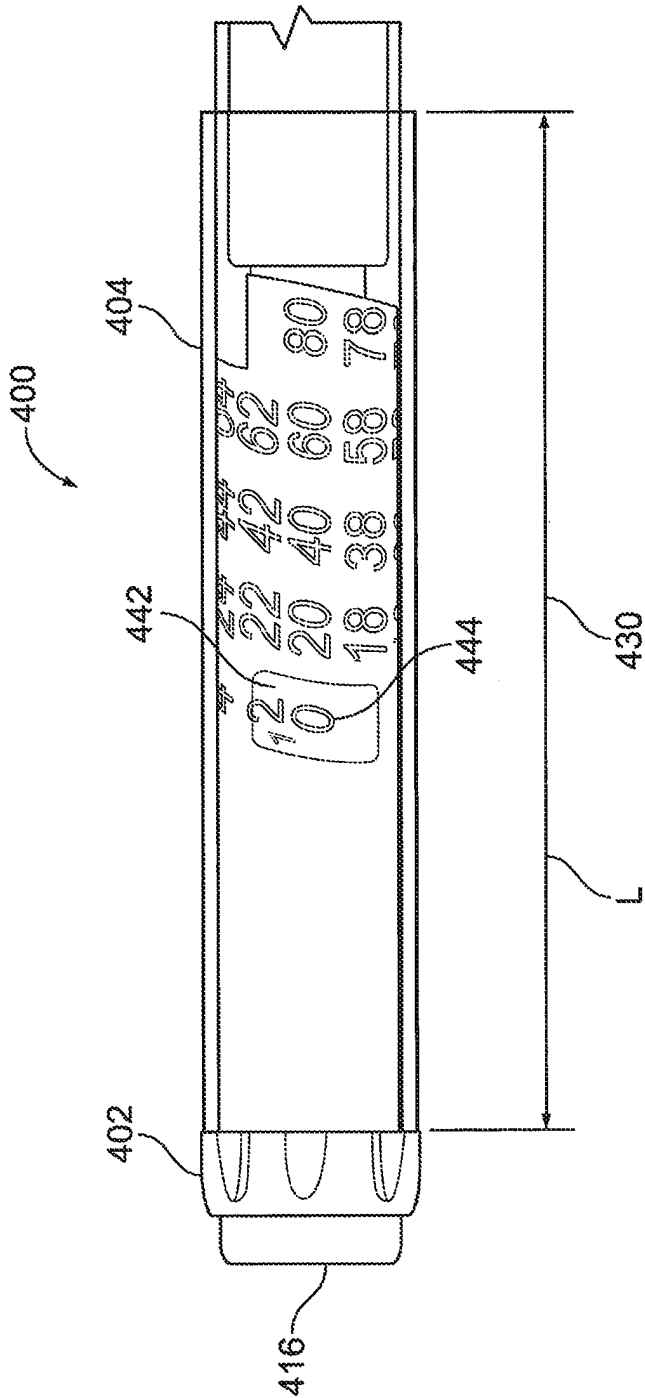


FIG. 25



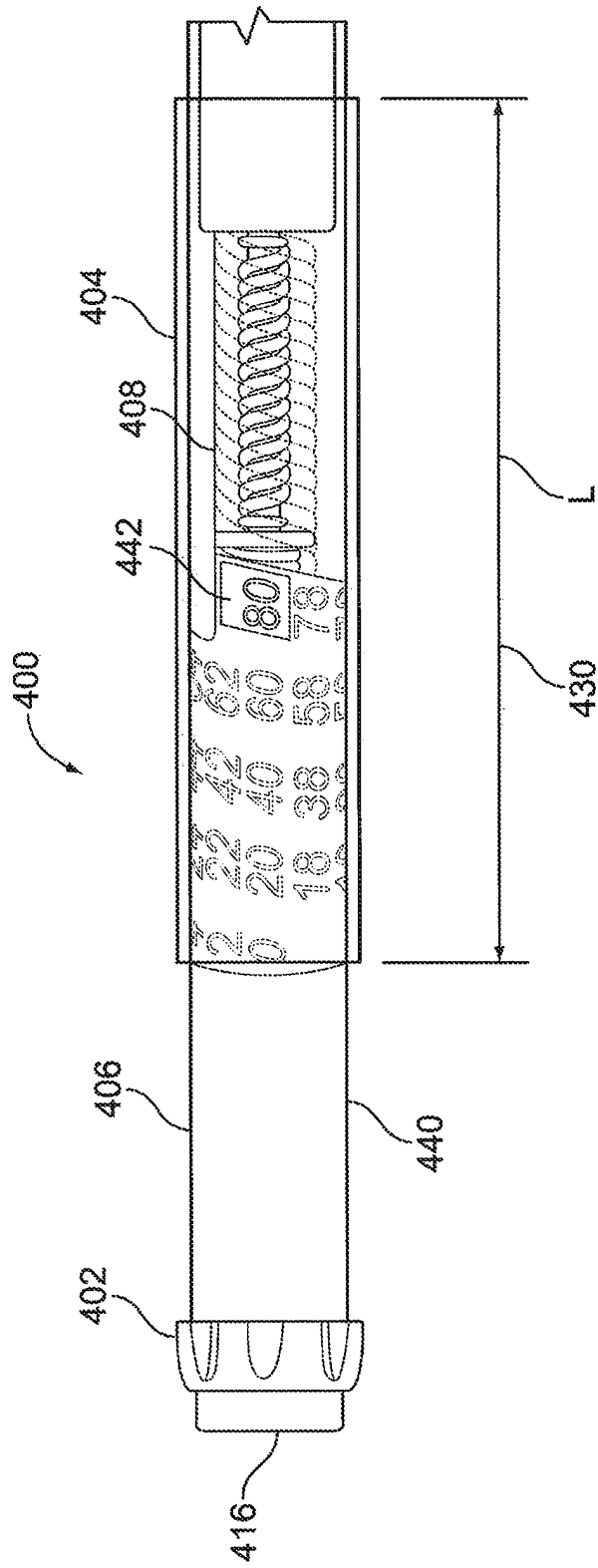


FIG. 26

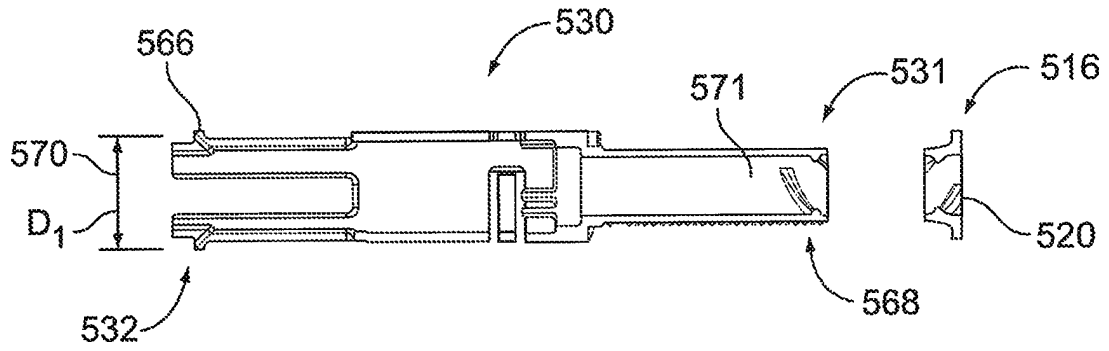


FIG. 27

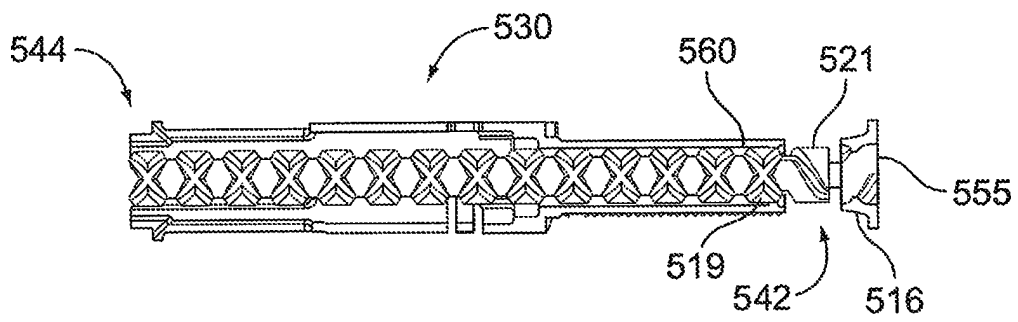


FIG. 28

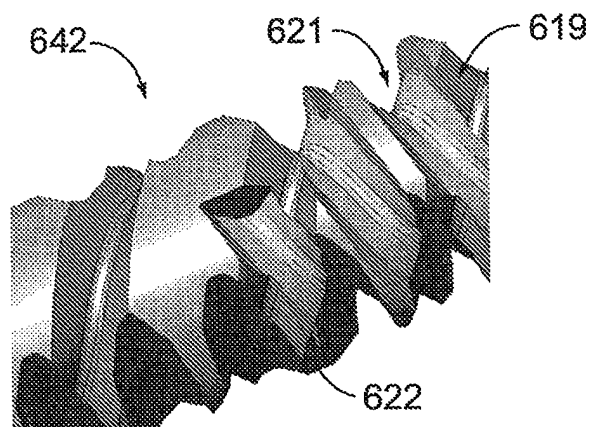


FIG. 29