



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112015002929-9 B1



(22) Data do Depósito: 13/08/2013

(45) Data de Concessão: 18/05/2021

(54) Título: DISPOSITIVO DE ENTREGA

(51) Int.Cl.: A61M 5/145; A61M 5/152.

(30) Prioridade Unionista: 13/08/2012 US 61/682,317.

(73) Titular(es): TG MEDWISE LTD..

(72) Inventor(es): 26 ALEXANDER HAGADOL STREET 4524066 HOD HASHARON.

(86) Pedido PCT: PCT US2013054633 de 13/08/2013

(87) Publicação PCT: WO 2014/028427 de 20/02/2014

(85) Data do Início da Fase Nacional: 10/02/2015

(57) Resumo: DISPOSITIVO DE ENTREGA DE SUBSTÂNCIA. A presente invenção refere-se a uma bomba de entrega de fármaco que inclui uma câmara de dosagem para entregar uma substância a partir da mesma, aparelho de pressionamento e uma fonte de energia térmica disposta para ocasionar uma alteração suficiente na temperatura em uma porção do aparelho de pressionamento para que o aparelho de pressionamento transmita uma força de pressionamento contra a substância para fazer com que a substância seja liberada a partir da câmara de dosagem. Um controlador controla a entrega da substância a partir da câmara de dosagem. Um isolante térmico isola termicamente a substância na câmara de dosagem a partir da fonte de energia térmica.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
"DISPOSITIVO DE ENTREGA".

CAMPO DA INVENÇÃO

[0001] A presente invenção refere-se, geralmente, a dispositivos de entrega para substâncias, como, mas sem limitação, fármacos e farmacêuticos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0002] Há muitos tipos de dispositivos de entrega de fármaco. Alguns dispositivos bem conhecidos incluem bombas de infusão e dispositivos de entrega transdérmicos. O ultrassom tem sido usado para romper microcápsulas para efetuar a liberação de fármaco a partir das mesmas. Os hidrogéis biodegradáveis e géis ou hidrogéis de polímero hidrofílico sensíveis à temperatura têm sido usados como veículos para ativar, biologicamente, materiais como hormônios, enzimas e antibióticos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0003] A presente invenção visa fornecer dispositivos de entrega para substâncias aprimorados, como, mas sem limitação, fármacos, farmacêuticos, aromas e desodorantes, conforme descrito em mais detalhes no presente documento abaixo. Os termos "substância" e "fármacos" são usados intercambiavelmente por todo o documento e nota-se que esses termos abrangem mais do que apenas um fármaco, farmacêutico, aroma ou desodorante, mas, também, qualquer produto químico usado para efetuar um resultado desejado. Os dispositivos de entrega da invenção podem ser de qualquer tamanho e formato, como, mas sem limitação, na faixa de milímetros até centímetros. Os dispositivos de entrega da invenção podem ser bombas de entrega de fármaco, como, mas sem limitação, bombas de entrega de insulina.

[0004] De acordo com uma modalidade não limitante da presente invenção, o dispositivo de entrega é flexível, flexionável e encapsulado

com um revestimento conformal que o protege de possíveis danos ambientais ou outros tipos de danos e também protege o usuário contra efeitos adversos de componentes internos do dispositivo. "Flexionável" e "flexível" significa com capacidade de ser flexionado ou dobrado por movimento humano normal, como ser flexionado ou dobrados ou dedos ou outras partes do corpo. O dispositivo flexível se adapta ao corpo do paciente e é agradável ao toque. Uma montagem de membrana, descrita abaixo, é usada para dispensar a substância. Uma bolsa macia, dobrável ou qualquer outro recipiente ou reservatório adequado contém a substância a ser entregue, como, mas sem limitação, insulina ou substâncias para controle de pulga e muitas outras. No caso de um reservatório dobrável (por exemplo, bolsa), o reservatório desmorona para um estado plano no esvaziamento da substância do mesmo. O dispositivo pode ser usado para entregar diversas substâncias, ao mesmo tempo ou em intervalos de tempo, usando-se protocolos de dosagem dependentes ou independentes que controlam as quantidades e temporização.

[0005] Nota-se que através do relatório descritivo e das reivindicações, o termo "membrana" abrange qualquer divisão adequada que responda a uma força ou pressão aplicada em um lado da membrana para transferir uma força ou pressão para o outro lado da membrana, como, mas sem limitação, uma membrana, divisão, fole, diafragma, arruela Belleville, tubo e semelhantes. A membrana é preferencialmente elástica ou flexível, mas, em determinadas aplicações, a membrana pode ser rígida ou semirrígida.

[0006] De acordo com uma modalidade não limitante da presente invenção, o dispositivo de entrega tem uma câmara de atuação com uma substância de atuação, vedada por uma membrana de câmara. Uma câmara de dosagem contém a substância a ser entregue, vedada por uma membrana de entrega de substância. Um elemento de

separação está localizado entre a membrana de câmara e a membrana de entrega de substância. Na expansão da substância de atuação, a membrana de câmara empurra o elemento de separação contra a membrana de entrega de substância para entregar a substância. O elemento de separação é vedado apertado contra a membrana de câmara de modo a impedir que o líquido ou vapor vaze passando pela membrana de câmara para a substância. Isso impede qualquer possível vazamento devido à permeabilidade do material de membrana. O elemento de separação, então, fornece não apenas isolamento físico (separação), como também isolamento térmico, então, a substância a ser entregue não é afetada através do aquecimento ou resfriamento da substância de atuação e isolamento elétrico.

[0007] De acordo com uma modalidade não limitante da presente invenção, o elemento de aquecimento do dispositivo de entrega é montado diretamente em uma placa de circuito impressa (PCB) ou é uma porção de uma ou mais camadas da PCB. Alternativamente, o elemento de aquecimento do dispositivo de entrega pode ser um elemento resistivo disposto na substância de atuação (e pode ser eletricamente isolado a partir da mesma).

[0008] Quanto mais substância de atuação tiver na câmara de atuação, mais energia é necessária para aquecer a substância de atuação para expandi-la (por exemplo, para vaporiza-la). Um dispositivo bem projetado irá conter uma quantidade suficiente de substância de atuação (por exemplo, líquido de aquecimento) na câmara de atuação para permitir pressão e força de pressionamento suficientes, ainda pequena o bastante para minimizar a energia de aquecimento exigida. Para otimizar a eficiência energética do dispositivo, ainda outra modalidade não limitante da presente invenção é apresentada.

[0009] De acordo com essa outra modalidade não limitante da presente invenção, a câmara de atuação contém uma quantidade

suficiente, ainda que mínima, de substância de atuação (por exemplo, líquido de aquecimento), para que a energia de aquecimento exigida seja mínima. Um reservatório que contém substância de atuação adicional (por exemplo, líquido de aquecimento) está próximo da câmara de aquecimento. Os meios para reabastecer a substância de atuação "perdida" na câmara de atuação são fornecidos permitindo, assim, manter um nível/quantidade suficiente de substância de atuação na câmara durante longos períodos de tempo mesmo se qualquer substância de atuação for perdida com o tempo.

[0010] Conforme descrito abaixo, um modo de alcançar isso é com um reservatório com pressão positiva baixa mais uma válvula direcional que permite a entrada de líquido de atuação na câmara. Outro modo é usar um reservatório com pressão positiva baixa que seja vedado por uma membrana que é restrita a permanecer estacionária. A membrana tem baixa permeabilidade para permitir a entrada lenta de líquido com o tempo para reabastecer o líquido "perdido" na câmara.

[0011] Fornece-se, de acordo com uma modalidade da presente invenção, um dispositivo de entrega que inclui uma bomba de entrega de fármaco que inclui uma câmara de dosagem para entregar uma substância a partir da mesma, aparelho de pressionamento, uma fonte de energia térmica disposta para ocasionar uma alteração suficiente na temperatura em uma porção do aparelho de pressionamento, de modo que o aparelho de pressionamento transmita uma força de pressionamento contra a substância para fazer com que a substância seja entregue a partir da câmara de dosagem, um controlador para controlar a entrega da substância a partir da câmara de dosagem e um isolante térmico que isola termicamente a substância na câmara de dosagem a partir da fonte de energia térmica.

[0012] Fornece-se, de acordo com uma modalidade da presente invenção, um dispositivo de entrega que inclui uma bomba de entrega

de fármaco que inclui uma câmara de dosagem para entregar uma substância a partir da mesma, um reservatório em comunicação de fluido com a câmara de dosagem, aparelho de pressionamento, um atuador operativamente ligado ao aparelho de pressionamento para fazer com que o aparelho de pressionamento transmita uma força de pressionamento contra a substância para fazer com que a substância seja entregue a partir da câmara de dosagem, um controlador para controlar a entrega da substância a partir da câmara de dosagem e um limitador que limita a compressão da substância na câmara de dosagem.

[0013] Fornece-se, de acordo com uma modalidade da presente invenção, um dispositivo de entrega que inclui um dispositivo de colar para vestir em um animal, sendo que o dispositivo de colar inclui uma câmara de dosagem para entregar uma substância a partir da mesma, um atuador para fazer com que a substância seja entregue a partir da câmara de dosagem, um controlador para controlar a entrega da substância a partir da câmara de dosagem e uma sonda que se projeta a partir do colar em direção à pele do animal.

[0014] Fornece-se, de acordo com uma modalidade da presente invenção, um dispositivo de entrega que inclui um dispositivo de colar para vestir em um animal, sendo que o dispositivo de colar inclui uma câmara de dosagem para entregar uma substância a partir da mesma, aparelho de pressionamento, um controlador para controlar a entrega da substância a partir da câmara de dosagem e uma fonte de energia térmica disposta para ocasionar uma alteração suficiente na temperatura em uma porção do aparelho de pressionamento para que o aparelho de pressionamento transfira uma força de pressionamento contra a substância para fazer com que a substância seja entregue a partir da câmara de dosagem.

[0015] Fornece-se, de acordo com uma modalidade da presente

invenção, um dispositivo de entrega que inclui uma câmara de dosagem para entregar uma substância a partir da mesma, um atuador para fazer com que a substância seja entregue a partir da câmara de dosagem, um alojamento externo flexível e flexionável em que a câmara de dosagem e o atuador são alojados, uma cânula ou agulha projetável a partir do alojamento para penetrar na pele e um conduto de fluido em comunicação de fluido entre a câmara de dosagem e a cânula ou agulha.

[0016] De acordo com uma modalidade da presente invenção, um sensor é operativo para detectar uma taxa de entrega da substância a partir da câmara de dosagem. O sensor se comunica com o controlador e o controlador é operativo para detectar entupimento ou vazamento de acordo com as informações detectadas pelo sensor.

[0017] De acordo com uma modalidade da presente invenção, a câmara de dosagem inclui uma membrana de entrega de substância e o aparelho de pressionamento inclui um elemento propulsor disposto para empurrar contra a membrana de entrega de substância para fazer com que a substância seja entregue a partir da câmara de dosagem e o aparelho de pressionamento também inclui uma câmara de atuação que contém uma substância de atuação com capacidade de transmitir uma força no elemento propulsor mediante uma alteração adequada na temperatura e no volume da substância de atuação.

[0018] De acordo com uma modalidade da presente invenção, a substância de atuação inclui um fluido e uma membrana de câmara que separa o fluido do elemento propulsor.

[0019] De acordo com uma modalidade da presente invenção, o elemento propulsor isola termicamente a substância na câmara de dosagem da substância de atuação.

[0020] De acordo com uma modalidade da presente invenção, a câmara de atuação é vedada para que a substância de atuação seja

impedida de vazar para a substância na câmara de dosagem.

[0021] De acordo com uma modalidade da presente invenção, a câmara de atuação inclui um elemento de manutenção disposto para manter a substância de atuação em contato térmico condutivo com a fonte de energia térmica em qualquer orientação gravitacional.

[0022] De acordo com uma modalidade da presente invenção, um dispositivo de enchimento é operativamente conectado à câmara de atuação para manter uma quantidade necessária da substância de atuação na câmara de atuação.

[0023] De acordo com uma modalidade da presente invenção, o aparelho de pressionamento inclui um pistão disposto para pressionar contra a substância a ser entregue a partir da câmara de dosagem e o aparelho de pressionamento também inclui uma câmara de atuação que contém uma substância de atuação com capacidade de transmitir uma força no pistão mediante uma alteração adequada na temperatura da substância de atuação.

[0024] De acordo com uma modalidade da presente invenção, o aparelho de pressionamento inclui uma arruela Belleville.

[0025] De acordo com uma modalidade da presente invenção, o dispositivo de entrega inclui adicionalmente uma pluralidade de câmaras de dosagem.

[0026] De acordo com uma modalidade da presente invenção, diferentes substâncias são entregues a partir da câmara de dosagem.

[0027] De acordo com uma modalidade da presente invenção, um sensor de deslocamento é operativo para detectar o deslocamento do aparelho de pressionamento.

[0028] De acordo com uma modalidade da presente invenção, o dispositivo de entrega é encapsulado em um revestimento protetor.

[0029] De acordo com uma modalidade da presente invenção, o dispositivo de entrega é flexível e flexionável.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

- [0030] A presente invenção será compreendida e observada mais completamente a partir da descrição detalhada a seguir, tomada em conjunto com os desenhos em que:
- [0031] As Figuras 1A e 1B são ilustrações explodidas simplificadas de um dispositivo de entrega, construído e operativo de acordo com uma modalidade não limitante da presente invenção;
- [0032] A Figura 2 é uma ilustração de vista lateral simplificada do dispositivo de entrega das Figuras 1A a 1B;
- [0033] As Figuras 3A, 3B e 3C são ilustrações seccionais simplificadas do dispositivo de entrega, tomadas ao longo das linhas A-A na Figura 2, respectivamente, antes, durante e depois de mover um elemento de separação contra uma membrana para dispensar uma substância a partir do dispositivo de entrega de acordo com uma modalidade não limitante da presente invenção;
- [0034] A Figura 3D é uma ilustração de vista de topo simplificada do dispositivo de entrega;
- [0035] A Figura 3E é uma ilustração seccional simplificada do dispositivo de entrega, tomada ao longo das linhas D-D na Figura 3D;
- [0036] A Figura 4A é uma ilustração explodida simplificada de um dispositivo de entrega, construído e operativo de acordo com uma modalidade não limitante da presente invenção;
- [0037] As Figuras 4B e 4C são ilustrações seccionais simplificadas de um dispositivo de entrega que inclui uma pluralidade de câmaras de dosagem, construído e operativo de acordo com uma modalidade não limitante da presente invenção, em que cada câmara de dosagem individual pode ser construída como a câmara de dosagem da Figura 4A e em que as Figuras 4B e 4C são tomadas ao longo das linhas 4B-4B e 4C-4C, respectivamente, na Figura 4A;
- [0038] A Figura 4D é uma ilustração seccional simplificada de uma

membrana de múltiplas camadas de acordo com uma modalidade não limitante da presente invenção;

[0039] As Figuras 5A e 5B são ilustrações explodidas e pictóricas simplificadas, respectivamente, do dispositivo de entrega, que mostram porções reutilizáveis e descartáveis, de acordo com uma modalidade não limitante da presente invenção;

[0040] As Figuras 5C-5E são vistas da vista lateral antes do flexionamento e da vista lateral depois do flexionamento pictóricas e simplificadas, respectivamente, de um dispositivo de entrega, que pode ou não ter porções de flexionamento cheias (completa ou parcialmente) com um material elástico, de acordo com uma modalidade não limitante da presente invenção;

[0041] As Figuras 5F a 5H são vistas da vista lateral antes do flexionamento e da vista lateral depois do flexionamento pictóricas e simplificadas, respectivamente, de um dispositivo de entrega com linhas de flexionamento rasas, de acordo com uma modalidade não limitante da presente invenção;

[0042] As Figuras 5I, 5J e 5K são ilustrações pictóricas simplificadas de uma porção reutilizável do dispositivo de entrega, que pode ser inserido em uma unidade de controle de usuário, de acordo com uma modalidade não limitante da presente invenção;

[0043] As Figuras 6 A, 6B e 6C são ilustrações pictóricas e seccionais internas e pictóricas externas simplificadas, respectivamente, de um dispositivo de entrega para uso como um colar, construído e operativo de acordo com uma modalidade não limitante da presente invenção;

[0044] A Figura 6D é uma ilustração pictórica simplificada de um dispositivo de entrega que é um colar de única peça independente de acordo com uma modalidade não limitante da presente invenção;

[0045] A Figura 6E é uma ilustração pictórica simplificada de um

dispositivo de entrega com um soquete para receber uma porção de dosagem descartável, de acordo com uma modalidade não limitante da presente invenção;

[0046] As Figuras 6F e 6G são ilustrações pictóricas simplificadas de dispositivos de entrega, em que uma porção de dosagem do dispositivo de entrega pode ser uma parte descartável encaixada sobre uma armação de colar (Figura 6F) ou abaixo da armação de colar (Figura 6G);

[0047] As Figuras 6H a 6J são ilustrações de vista de topo e de vista lateral seccionais simplificadas, respectivamente, de uma sonda de dosagem formada com uma fenda de saída distal, de acordo com uma modalidade não limitante da presente invenção;

[0048] A Figura 7A é uma ilustração simplificada de um dispositivo de enchimento, construído e operativo de acordo com uma modalidade não limitante da presente invenção;

[0049] A Figura 7B é uma ilustração simplificada de um dispositivo de enchimento, construído e operativo de acordo com outra modalidade não limitante da presente invenção;

[0050] A Figura 8 é uma ilustração simplificada de um dispositivo de entrega com múltiplas câmaras de dosagem, construídas e operativas de acordo com uma modalidade não limitante da presente invenção;

[0051] A Figura 9 é uma ilustração gráfica simplificada de pulsos de atuação para a fonte de energia térmica para aquecer a substância de atuação, de acordo com uma modalidade não limitante da presente invenção;

[0052] As Figuras 9 A, 9B e 9C são diagramas de blocos simplificados de métodos não limitantes de uso de dispositivos de entrega de fármaco da invenção;

[0053] As Figuras 9D a 9F são ilustrações gráficas simplificadas de diferentes trens de pulso para operar os dispositivos de entrega da

invenção;

[0054] As Figuras 9G e 9H são ilustrações gráficas simplificadas de trens de pulso de PWM para operar os dispositivos de entrega da invenção;

[0055] As Figuras 10 A e 10B são ilustrações simplificadas de sensores ópticos que detectam a posição do elemento de separação, de acordo com uma modalidade não limitante da presente invenção, respectivamente com o elemento de separação em posições iniciais e finais;

[0056] As Figuras 10C a 10E são ilustrações simplificadas de uso do sensor óptico, de acordo com uma modalidade não limitante da presente invenção, em que a fonte de luz é, em primeiro lugar, desobstruída pelo elemento de separação (Figura 10C), então, gradualmente obstruída à medida que o elemento de separação surge (Figura 10D) e, então, totalmente obstruída quando o elemento de separação se move para o nível máximo (Figura 10E);

[0057] A Figura 11A é uma ilustração simplificada de um pistão usado como o aparelho de pressionamento para dispensar uma substância a partir da câmara de dosagem (denominada "disposição de pistão-pistão"), de acordo com uma modalidade não limitante da presente invenção;

[0058] A Figura 11B é uma ilustração simplificada de uma variação da modalidade da Figura 11 A, em que o pistão tem primeira e segunda faces de pistão de diferentes tamanhos e tem separação maior entre as câmaras de atuação e de dosagem;

[0059] A Figura 11C é uma ilustração simplificada de um pistão que empurra contra uma membrana de entrega de substância (denominada "disposição de pistão-membrana"), de acordo com uma modalidade não limitante da presente invenção;

[0060] A Figura 11D é uma ilustração simplificada de um pistão que

é empurrado por uma membrana de câmara (denominada "disposição de membrana-pistão"), de acordo com uma modalidade não limitante da presente invenção;

[0061] A Figura 11E é uma ilustração simplificada de um pistão que se apoia contra as dobras de uma membrana de acordo com uma modalidade não limitante da presente invenção;

[0062] A Figura 11F é uma ilustração simplificada de uma arruela Belleville usada como o aparelho de pressionamento, de acordo com uma modalidade não limitante da presente invenção;

[0063] As Figuras 12A a 12D são ilustrações simplificadas de uma câmara de atuação, de acordo com uma modalidade não limitante da presente invenção, em que a Figura 12A mostra que a câmara é um coxim fechado ou confinamento elástico e flexível, as Figuras 12B e 12C ilustram a câmara respectivamente antes e depois de a substância de atuação ser aquecida e expandida e a Figura 12D mostra a câmara de atuação usada para empurrar um pistão ou separador;

[0064] As Figuras 13A a 13D são ilustrações simplificadas de uma câmara de dosagem de acordo com outra modalidade não limitante da presente invenção, em que a membrana de entrega de substância está na forma de um tubo flexível;

[0065] As Figuras 14A a 14F são ilustrações simplificadas de outra modalidade da invenção, em que o dispositivo de entrega tem uma cânula encaixada em um membro de encaixe flexível, de acordo com uma modalidade não limitante da presente invenção, em que as Figuras 14A e 14B são vistas laterais, 14C e 14D são vistas de topo, respectivamente, em posições de descanso e tensa e 14E e 14F são vistas de topo, respectivamente, em posições de descanso e tensa; e

[0066] As Figuras 15A a 15B são ilustrações simplificadas de uma pluralidade de fibras termicamente condutoras usadas para manter o bom contato térmico com a substância de atuação na câmara de

atuação, de acordo com uma modalidade não limitante da presente invenção.

DESCRIÇÃO DE MODALIDADES DA INVENÇÃO

[0067] Agora, faz-se referência às Figuras 1A a 3A, que ilustram um dispositivo de entrega 10, construído e operativo de acordo com uma modalidade não limitante da presente invenção. Na modalidade ilustrada, o dispositivo de entrega 10 é um dispositivo em miniatura construído de diversas camadas, que tornam fáceis e não caras a fabricação e montagem. No entanto, o dispositivo não se limita a tal construção.

[0068] O dispositivo de entrega 10 inclui uma base 11, pelo menos parte da qual é ocupada por uma PCB 12, em que é encaixada uma fonte de energia térmica 14, como, mas sem limitação, um ou mais resistores ou qualquer outro tipo de elementos de aquecimento resistivos ou componentes termoelétricos. Os exemplos não limitantes incluem um resistor térmico ou uma camada de material resistivo como grafite ou cabo condutor de metal fino na PCB como parte dos processos de fabricação de PCB ou um segmento de condutores elétricos na PCB. A corrente elétrica que corre através do resistor térmico/material de resistência o aquece e o calor é transferido para a substância de atuação (descrita em seguida) por meio de condução térmica, convecção ou radiação (ou combinações dos mesmos, dependendo do material) a PCB 12 pode se estender para além do que é mostrado nas Figuras 1A a 3A. A PCB 12 também pode incluir uma bateria, um controlador (como um conjunto de circuitos lógicos de controle ou microprocessador e semelhantes), sensores, comunicações sem fio e outros componentes eletrônicos (não mostrados no presente), para alimentar e controlar o dispositivo de entrega 10.

[0069] Conforme visto na Figura 3A, o dispositivo 10 inclui uma câmara de atuação 16 que contém uma substância de atuação 18,

como, mas sem limitação, um fluido, por exemplo, água, metanol, hexano ou álcool ou outros, que pode sofrer uma alteração de fase de líquido para gás ou de gás para líquido ou um material de alteração de fase sólido com uma grande alteração em volume, por exemplo, hidratos de sal inorgânico. A câmara de atuação 16 pode ser formada por uma membrana de câmara 20 que sobrepõe a base 11, separada da mesma por um espaçador 22. A membrana de câmara 20, com ou sem a adição do espaçador 22, veda a substância de atuação 18 na câmara de atuação 16.

[0070] Conforme melhor visto na Figura 3A, um elemento de separação 24 se apoia contra a membrana de câmara 20. O elemento de separação 24 pode ser feito de qualquer material mecanicamente seguro adequado, como plástico ou metal (com uma condutividade térmica ruim); o elemento 24 pode ser oco (para aumentar o isolamento térmico). Na modalidade ilustrada, um elemento de separação 24 é uma esfera parcial, mas pode ter outros formados também. O elemento de separação 24 está em uma abertura 25 formada em um membro intermediário 26. O elemento de separação 24 é disposto para empurrar uma membrana de entrega de substância 28 (também referida como aparelho de pressionamento), que é intercalada entre o membro intermediário 26 e uma base de dose 29, em que é formada uma câmara de dosagem 30. Na modalidade ilustrada, o elemento de separação 24 é preso à membrana de câmara 20 por meio de uma orelha 40 que se projeta da membrana 20. Igualmente, o elemento de separação 24 é fixado à membrana de entrega de substância 28 por meio de uma orelha 42 que se projeta da membrana 28. As orelhas se apoiam confortavelmente em aberturas adequadas formadas no elemento de separação 24.

[0071] Uma substância 32 como, mas sem limitação, fármacos para uso humano ou animal, fica contida na câmara de dosagem 30. A

membrana de entrega de substância 28 veda a substância 32 na câmara de dosagem 30. A câmara de dosagem 30 também pode ser vedada por um ou mais plugues 31. A substância 32 pode sair da câmara de dosagem 30 (de uma maneira a ser descrita abaixo e em modalidades adicionais descritas com referência à série de Figuras 11 e 13) por meio de um conduto 35 (Figura 3A, 3B e 3D), que é inicialmente coberto por uma membrana de válvula 34. A pressão da substância que flui 32, induzida pelo elemento de separação 24, empurra e abre a membrana de válvula 34 e a substância 32 flui para fora de uma ou mais portas de saída 36 formadas em um revestimento 38.

[0072] Uma bolsa macia, dobrável ou qualquer outro recipiente ou reservatório adequado 44 (mostrado na Figura 1A) contém a substância 32 a ser entregue. O recipiente 44 preferencial, mas não necessariamente, colapsa para um estado plano depois de a substância 32 ser evacuada do mesmo. A substância 32 pode ser introduzida a partir do recipiente 44 por meio de pressão negativa conforme a seguir. Quando a membrana de entrega de substância 28 se move para baixo no sentido da Figura 3A (retornando de sua posição na Figura 3C), a mesma cria uma pressão negativa na câmara de dosagem 30. Essa pressão faz com que a membrana de válvula de entrada 34 se abra e faça com que a substância 32 seja extraída (sugada) do recipiente 44; a substância 32 flui através de uma ou mais portas de entrada 48 por meio de passagens 49 para a câmara de dosagem 30. Qualquer outro meio adequado de fixação de recipiente 44 ao dispositivo 10 e de extração de substância 32 do recipiente 44 pode ser implantado.

[0073] A montagem com camada do dispositivo 10 pode ser presa por fixadores 50 (Figuras 1A a 1B), como colunas ou outros elementos mecânicos ou através de aglutinação ou outro meio de junção.

[0074] A membrana de câmara 20 e/ou membrana de entrega de

substância 28 pode ser uma membrana do tipo "fole" (como na Figura 11E), isto é, que inclui dobras que esticam e se dobram na expansão ou contração, respectivamente. Alternativamente, as membranas (20 e/ou 28) podem ser arruelas Belleville (como na Figura 11F), que "mudam repentinamente" de uma posição para outra.

[0075] Em operação, a fonte de energia térmica 14 é energizada (por uma bateria, não mostrada) e controlada (por um controlador, não mostrado) para aquecer a substância de atuação 18 para que a alteração de tempo seja suficiente para causar uma alteração volumétrica (por exemplo, expansão) na substância de atuação 18. Em uma modalidade, a alteração de temperatura suficiente ocasiona uma alteração de fase na substância de atuação 18 (por exemplo, sólido-líquido ou líquido-gás); alternativamente, nenhuma alteração de fase ocorre (por exemplo, aquecimento de um gás, como ar). Conforme visto na Figura 3B, a substância de atuação em expansão 18 empurra a membrana de câmara 20 que, sucessivamente, empurra o elemento de separação 24. O elemento de separação 24 empurra a membrana de entrega de substância 28 que, sucessivamente, empurra a substância 32, desse modo, fazendo com que a substância 32 seja liberada para fora da câmara de dosagem 30. Na Figura 3C, a substância 32 foi completamente liberada para fora da câmara de dosagem 30. Depois da dosagem, a substância de atuação 18 resfria e o elemento de separação 24 retorna para a posição da Figura 3A, desse modo, sugando outra dosagem de substância 32 para a câmara de dosagem 30.

[0076] Nota-se que a membrana de câmara 20 separa a substância de atuação 18 do elemento de separação 24. O elemento de separação 24 isola termicamente a substância 32 na câmara de dosagem 30 da substância de atuação 18. A câmara de atuação 16 é vedada, preferencialmente pelo elemento de separação 24, para que a

substância de atuação 18 seja impedida de vazar para a substância 32 na câmara de dosagem 30. Mais especificamente, a membrana de câmara 20 confina a câmara de atuação 16 e o elemento de separação 24, que é fixado à membrana 20 antes e depois da operação, impede o vazamento da substância de atuação 18 através da membrana de câmara 20 devido à permeabilidade potencial da membrana. A câmara de dosagem 30 e a substância 32 são isoladas da substância de atuação 18 por uma combinação de membrana de câmara 20, elemento de separação 24 e membrana de entrega de substância 28 intensificando, desse modo, o isolamento e a segurança médica. A abertura 25 pode ser, opcionalmente, ventilada através de alguma passagem de ventilação 27 (Figura 3A) para evitar alterações de pressão na abertura 25 durante movimentos do elemento de separação 24 e para drenar qualquer vazamento da substância de atuação 18 ou substância 32 caso vaze através da membrana 20 ou 28 para a abertura 25.

[0077] Alternativamente, a fonte de energia térmica 14 pode ser um dispositivo de resfriamento (por exemplo, dispositivo termoelétrico) que resfria a substância de atuação 18, que expande no resfriamento.

[0078] Uma vez que o dispositivo de entrega 10 pode ser orientado em todos os tipos de orientações, inclusive de cabeça para baixo, a substância de atuação 18 pode se tornar distanciada da fonte de energia térmica 14. Dessa maneira, em uma modalidade, a câmara de atuação 16 inclui um elemento de manutenção 52 (Figura 3 A) disposto para manter a substância de atuação 18 em contato térmico condutivo com a fonte de energia térmica 14 em qualquer orientação gravitacional. O elemento de manutenção 52 pode ser, sem limitação, fibras de carbono, tecido de carbono, fios capilares, hastes ou outros elementos delgados, membros de esponja, dispositivo de carga elétrica e outros.

[0079] Agora se faz referência à Figura 4A, que ilustra um

dispositivo de entrega 300, construído e operativo de acordo com uma modalidade não limitante da presente invenção.

[0080] Semelhantemente ao dispositivo de entrega 10, o dispositivo de entrega 300 inclui uma base 302 em que é encaixada uma fonte de energia térmica 304 como, mas sem limitação, um ou mais resistores ou qualquer outro tipo de elementos de aquecimento resistivos ou componentes termoelétricos. Um controlador (como um conjunto de circuitos lógicos de controle ou microprocessador e semelhantes), sensores, comunicações sem fio e outros componentes eletrônicos (todos não mostrados por questão de simplicidade), para alimentar e controlar o dispositivo de entrega 300 pode ser encaixado na base 302, como no dispositivo de entrega 10. As colunas de contato 305 podem ser estabelecidas estando em contato elétrico com a fonte de energia térmica 304 e estando em contato elétrico com uma fonte de alimentação para energizar a fonte de energia térmica 304.

[0081] Uma câmara de atuação 306 é formada na base 302 e contém uma substância de atuação 308 como, mas sem limitação, um fluido, por exemplo, água, álcool ou um material de mudança de fase com grande alteração no volume, por exemplo, hidratos de sal inorgânico, como antes. Nota-se, por exemplo, que um dos componentes eletrônicos em comunicação com o controlador pode ser um ou mais sensores de temperatura ou de pressão 307, que podem ser úteis para controlar o dispositivo e impedir o superaquecimento ou sobre pressurização da substância de atuação 308. A câmara de atuação 306 é revestida por uma membrana de câmara 310 (que pode ser de única camada ou de múltiplas camadas) fixada à base 302. A membrana de câmara 310 pode ter um formato pré-formado como, mas sem limitação, uma redoma, conforme visto na modalidade ilustrada ou abaixo ou na arruela Belleville. Os plugues 309 podem ser fornecidos para encher e vedar a substância de atuação 308 na câmara de atuação

306.

[0082] Um elemento de separação 312 se apoia na membrana de câmara 310. O elemento de separação 312 pode ser de uma construção de uma peça só ou pode ser feito de mais do que uma peça. O elemento de separação 312 se apoia em uma abertura 313 formada em um membro intermediário 314. O elemento de separação 312 serve como o aparelho de pressionamento que é disposto para empurrar uma membrana de entrega de substância 316 para empurrar e, desse modo, dispensar uma substância de uma câmara de dosagem 320. O elemento de separação 312 pode incluir membros de orientação 317 para orientar seu trajeto na abertura 313, que são deslizavelmente recebidos em ranhuras 319 formadas no membro 314. A membrana de entrega de substância 316 se comunica, fluidamente, com uma válvula de entrada 316A e uma válvula de saída 316B. A membrana de entrega de substância 316, a válvula de entrada 316A e a válvula de saída 316B são, todas, parte da mesma camada de membrana. Como antes, a câmara de dosagem 320 pode ter mais do que um compartimento que contém substâncias para entrega (substâncias diferentes ou as mesmas).

[0083] Conforme será descrito mais abaixo com referência às Figuras 10A a 10B, os sensores ópticos podem ser fornecidos, os quais detectam a posição do elemento de separação 312. Na modalidade ilustrada, os sensores ópticos incluem duas fontes de luz 322 (por exemplo, LEDs) que emitem feixes de luz que são detectados por dois receptores de luz 324. Os feixes de luz são posicionados em dois lugares diferentes no trajeto do elemento de separação 312. Dessa maneira, os sensores ópticos podem detectar facilmente as posições inicial e final do elemento de separação 312 (por exemplo, para indicar que o fármaco foi apropriadamente dispensado).

[0084] Agora, faz-se referência às Figuras 4B e 4C, que ilustram

outro dispositivo de entrega 800 que inclui uma pluralidade de câmaras de dosagem 802. Cada câmara de dosagem individual 802 pode ser construída como as câmaras de dosagem da Figura 4A; as Figuras 4B e 4C são tomadas ao longo de linhas 4B-4B e 4C-4C, respectivamente, na Figura 4A. Conforme visto nas Figuras 4B e 4C, as câmaras de dosagem 802 podem ser de diferentes tamanhos, mas, logicamente, podem ser alternativamente idênticas em tamanho.

[0085] Cada câmara de dosagem 802 tem seu próprio elemento de separação dedicado 804 e câmara de atuação 806 com fonte de energia térmica 808. No entanto, todas as câmaras de dosagem 802 compartilham uma membrana de câmara comum 810 e uma membrana de entrega de substância comum 812. A membrana 812 também serve como as válvulas de saída e de entrada 814 e 816, respectivamente, para cada câmara de dosagem 802. Deve-se notar que as membranas 810 e 812, cada uma, têm beiradas que são recebidas em ranhuras no dispositivo, o que ajuda a alcançar as propriedades de engenharia desejadas das membranas e válvulas, como estiramento e posicionamento permissíveis.

[0086] Agora, faz-se referência à Figura 4D. As membranas 20 e 28 da modalidade da Figura 1A podem ser substituídas por uma única membrana de múltiplas camadas 23 que inclui, mas sem limitação, uma camada de topo 23A, camada intermediária 23B (que pode servir como uma camada de isolamento térmica) e uma camada de fundo 23C. Isso simplifica a construção à medida que elimina a necessidade de elementos 20, 24, 25, 26, 27 e 28. A camada de topo 23A serve como a membrana de entrega de substância (que veda a substância a ser liberada na câmara de dosagem), a camada intermediária 23B serve como o separador (isolamento mecânico e térmico) e a camada de fundo 23C serve como a membrana de câmara 20 (que sobrepõe a câmara de atuação que contém a substância de atuação), como nas

modalidades anteriores. A camada de topo 23A e/ou a camada de fundo 23C podem ser uma camada de metal ou metalizada (como através de deposição de metal de metais ou ligas de alumínio ou prata) que alcança permeabilidade reduzida ou insignificante da camada e também pode fornecer isolamento térmico aprimorado e outras propriedades mecânicas, como encolhimento ou escorrimento reduzido ou insignificante.

[0087] Logicamente, as membranas das modalidades das Figuras 1A e 4A ou quaisquer outras modalidades da invenção, podem ser construídas como uma variedade de membranas de múltiplas camadas.

[0088] Agora, faz-se referência às Figuras 5 A e 5B, que ilustram que todo o dispositivo, inclusive a câmara de dosagem, atuador e componentes eletrônicos, pode ser encapsulado em um alojamento flexível e externo 100. O dispositivo pode ser um emplastro (por exemplo, bomba de emplastro para entrega de fármaco como, mas sem limitação, bomba de emplastro de insulina), que é preso à pele do usuário com adesivo ou outro meio adequado. O dispositivo pode ser um produto de uma peça só descartável. Alternativamente, na modalidade ilustrada, o dispositivo inclui porções reutilizáveis 120 e descartáveis 122. Por exemplo, a célula de dosagem e/ou bateria pode estar na porção reutilizável 120 ou na porção descartável 122. Como outro exemplo, a parte de atuação da célula de dosagem pode ser a porção reutilizável 120, enquanto a célula de dosagem pode estar na porção descartável 122 e o elemento de separação colocado entre as duas porções. A bateria pode recarregável ou não recarregável.

[0089] A porção reutilizável 120 pode ser encaixada em uma unidade de controle de usuário (por exemplo, gerenciador de diabetes pessoal que pode incluir um medidor de glicose sanguínea) 123, por exemplo, simplesmente para armazenar e garantir que a porção reutilizável 120 não se perca ou para recarregar a bateria ou para a

comunicação de dados (por exemplo, instruções de carregamento por upload e carregamento por download e dados operacionais). Depois da operação e depleção da bateria, a porção reutilizável 120 pode ser destacada da porção descartável 122 e fixada à unidade de controle de usuário 123 para a recarregada para a reutilização tardia. Enquanto isso, outra porção reutilizável 120 pode ser fixada a uma nova porção descartável 122 e é posta em operação na pele do usuário. Conforme visto nas Figuras 5A e 5B, os componentes do dispositivo são separados por linhas de flexionamento 127. A posição das linhas de flexionamento 127 e/ou dos componentes do dispositivo pode ser projetada para alcançar diferentes modos de flexionamento (por exemplo, permitindo o flexionamento mais fácil em determinadas direções, mas o flexionamento diferente, por exemplo, mais difícil em outras direções). Adicional ou alternativamente, diferentes modos de flexionamento e propriedades podem ser alcançados com o uso de uma combinação de diferentes materiais com durezas diferentes ou outras propriedades mecânicas. Um exemplo é mostrado nas Figuras 5C a 5E, o qual tem porções de flexionamento 129 cheias (total ou parcialmente) com um material elástico que pode ser diferente daquele do apoio do dispositivo ou o mesmo material, mas feito com uma dureza diferente. Conforme visto na Figura 5E, a porção de flexionamento pode estirar para que o formato "em vê" fique para fora mais do que quando não estirada (Figura 5D). Alternativamente, pode não haver porções de flexionamento 129 e o dispositivo encapsulado se flexiona de acordo com a colocação dos componentes C, que determinam as diferentes possibilidades de flexionamento do dispositivo. Os componentes C podem ser flexíveis, semirrígidos ou rígidos, por exemplo, reservatório de fármaco, bateria, dispositivo de dosagem e outros. Um outro exemplo é mostrado nas Figuras 5F a 5H, em que os componentes do dispositivo são separados por linhas de flexionamento rasas 121. Nas modalidades

das Figuras 5C a 5H, uma cânula 119 se projeta a partir do dispositivo para entrega de fármaco (conforme explicado em qualquer lugar, uma agulha pode, primeiro, perfurar a pele do usuário e, então, ser retraído, deixando a cânula no lugar para a entrega de fármaco).

[0090] Um exemplo adicional das possíveis combinações de porções reutilizáveis e descartáveis de um dispositivo 100A é mostrado nas Figuras 5I a 5J. A porção reutilizável 120 pode ser inserida em um soquete 123A formado na unidade de controle de usuário 123 (como, sem limitação, um telefone inteligente), por exemplo, simplesmente para armazenar e garantir que a porção reutilizável 120 não se perca ou para recarregar a bateria ou para a comunicação de dados.

[0091] Um exemplo adicional das possíveis combinações de porções reutilizáveis e descartáveis do dispositivo é mostrado na Figura 5K. A porção reutilizável 120 pode ser inserida em um soquete 401 formado em um revestimento protetor 402 (que pode ser feito de um material elástico flexível) de um telefone inteligente ou gerenciador de diabetes pessoal 403 que serve como a unidade de controle de usuário. O soquete 401 tem pinos, abas ou outros conectores para conectar as conexões correspondentes no módulo eletrônico reutilizável (isto é, porção reutilizável) 120. Os conectores de soquete 401 podem estar em comunicação com fio com uma porta 404. Um cabo de carregamento/comunicação de telefone inteligente 405 pode conectar-se à porta 404 diretamente ou por meio de um adaptador intermediário (não mostrado). A porta 404 serve, então, como um conector de comunicação e de carregamento, por exemplo, para recarregar a bateria da porção reutilizável 120 ou para se comunicar com a porção reutilizável 120. A porta 404 pode ser moldada ou, de outro modo, montada junto com o revestimento protetor 402.

[0092] Agora, faz-se referência às Figuras 6A a 6C, que ilustram um dispositivo de entrega 130 para uso como um colar, construído e

operativo de acordo com uma modalidade não limitante da presente invenção. Isso é particularmente útil para animais de estimação, como cães e gatos. Alternativamente, o dispositivo pode estar na forma de um arreio ou tira para pescoço, para uso com animais de fazenda, como cavalo, gado, ovelha, cabras, etc. Alternativamente, o dispositivo pode ser usado para humanos. O termo "dispositivo de colar" abrange um colar independente e um acessório de colar que seja fixado a um colar.

[0093] Conforme visto na Figura 6C, o dispositivo de entrega 130 inclui um ou mais dispositivos de entrega 10, que são usados para entregar uma substância através de uma sonda de dosagem 132, que se estende na pele do animal. Todo o dispositivo de entrega 130 pode ser encapsulado em um alojamento externo, flexível (como através de sobre moldagem ou moldagem em um material polimérico adequado). Esse alcança uma sensação flexível, propriedades mecânicas sólidas e pode ser feito com uma produção simples e com baixo custo.

[0094] A sonda de dosagem 132 é preferencialmente flexível e flexionável. Uma vedação ou válvula 133 é posicionada na ponta da sonda 132 ou próxima da mesma para evitar congelamento/resssecamento da substância a ser administrada. Um sensor de contato com a pele 134 é fornecido para detectar que o colar é posicionado apropriadamente no animal para que a substância seja administrada quando o colar está no animal. O sensor 134 pode ser um sensor de temperatura (por exemplo, termistor) que detecta o contato com a pele por meio de detecção da temperatura de pele. Isso também fornece um recurso de segurança, através da detecção discriminada de temperaturas de animal normalmente mais altas (que são tipicamente mais altas do que a temperatura corporal normal do homem). Alternativamente, o sensor pode ser um sensor de proximidade, como um sensor de capacidade. Uma bateria 136 é fornecida no colar. Conforme visto na Figura 6B, o colar pode incluir porções unidas e

flexíveis 137 que protege o dispositivo 10 da força externa/pressão e ainda podem ser flexionadas e curvadas para melhor se adequarem ao formato do colar e ao pescoço do animal.

[0095] O dispositivo pode ser fixado a um colar existente (como nas Figuras 6A a 6C) ou alternativamente pode ser fornecido com uma parte integral do colar, ou seja, um colar de uma única peça independente, conforme visto na Figura 6D. As sondas de dosagem e/ou sensores opcionais 161 e 163 podem detectar a proximidade ou fixação do colar 165 no animal ou podem detectar se o colar está aberto para garantir a operação segura e evitar a entrega de fármaco uma vez que o colar é removido do animal. O dispositivo pode ser usado, por exemplo, para entregar múltiplos fármacos (vide modalidades da Figura 8) para combater diversos parasitas (por exemplo, pulgas, carrapatos, vermes do coração, etc.).

[0096] Conforme visto na Figura 6E, em vez de uma construção de uma única peça, um soquete 167 pode ser formado no colar 165 para receber uma porção de dosagem descartável 120, que pode ser feita como quaisquer das unidades descartáveis descritas por todo o relatório descritivo, como unidade descartável 120 e que pode conter a cápsula de fármaco, célula de dosagem, bateria ou quaisquer outros componentes e que podem ter uma sonda de dosagem 132.

[0097] Conforme visto nas Figuras 6F e 6G, o colar pode ter a porção de dosagem do dispositivo de entrega 130 como uma parte descartável 130A encaixada na armação de colar 165 (acima da armação de colar como na Figura 6F ou abaixo como na Figura 6G). Alternativamente, a parte 130A não é separada do dispositivo 130; em vez disso, os mesmos são uma unidade que é descartável ou reutilizável.

[0098] Conforme visto nas Figuras 6H a 6J, a sonda de dosagem 132 pode ser formada com uma fenda de saída distal 169 (por exemplo,

como um bico de pato). A sonda de dosagem flexível 132 com sua fenda de saída 169 pode impedir o entupimento da sonda de dosagem 132, porque as mesmas impedem o ingresso de ar do lado de fora e se um entupimento se formar, a sonda de dosagem 132 e a fenda 169 se estendem/expandem para ejetar a partícula entupida. A sonda de dosagem 132 pode dobrar com o pressionamento contra o pelo ou a pele do animal e isso também ajuda a liberar quaisquer entupimentos.

[0099] A fim de manter uma quantidade necessária de substância de atuação 18 na câmara de atuação 16, o dispositivo de entrega 10 pode incluir adicionalmente um dispositivo de enchimento 54 operativamente conectado à câmara de atuação 16. Em uma modalidade, mostrada na Figura 7A, o dispositivo de enchimento 54 inclui um reservatório 56 cheio, pelo menos parcialmente, com substância de atuação 18 e pressurizado em baixa pressão. A substância de atuação 18 no reservatório 56 é nominalmente separada da câmara de atuação 16 por uma membrana 58. No entanto, a membrana 58 é um tanto permeável à substância de atuação 18 para que uma diferença de pressão osmótica (pressão mais alta no lado do reservatório da membrana 58) ocasiona uma passagem bem lenta de substância de atuação 18 através da membrana 58 em um período de tempo longo. Assim, se a substância de atuação 18 vazar da câmara de atuação 16 por qualquer razão, isso causa uma queda na pressão na câmara de atuação 16. Uma vez que o reservatório 56 é parcialmente pressurizado, a diferença na pressão irá ocasionar uma passagem lenta de substância de atuação 18 do reservatório 56 através da membrana 58 e por meio de um conduto 59 para a câmara 16, desse modo, reabastecendo a câmara de atuação 16 com substância de atuação 18. A membrana de reservatório 58 serve, então, como a válvula unidirecional em uma taxa muito baixa e por um período de tempo longo.

[0100] Em outra modalidade, mostrada na Figura 7B, a substância

de atuação 18 no reservatório 56 flui para a câmara de atuação 16 por meio do conduto 59 e uma válvula direcional 60 (por exemplo, válvula unidirecional).

[0101] Agora, faz-se referência à Figura 8. Nesta modalidade, o dispositivo de entrega inclui uma pluralidade de câmaras de dosagem, por exemplo, câmaras de dosagem 81, 82 e 83 (qualquer quantidade está no escopo da invenção). Na modalidade ilustrada, um reservatório 84 de uma primeira substância (como, mas sem limitação, insulina) é conectado às câmaras de dosagem 81 e 82 por meio de válvulas unidirecionais 85 e 86, respectivamente. Um reservatório 87 de uma segunda substância (como, mas sem limitação, análogos GLP-1 [peptídeo-1 tipo glucagon]) é conectado à câmara de dosagem 83 por meio de uma válvula unidirecional 88. Em outras modalidades, cada uma das câmaras de dosagem pode conter uma substância diferente a ser entregue. Na modalidade ilustrada, as câmaras de dosagem 81, 82 e 83 são de tamanhos diferentes (81 sendo a menor e 82 a maior). Por exemplo, sem limitação, a câmara 81 pode ser usada para uma dosagem basal de insulina (como 0,5 µl), enquanto a câmara 82 pode ser usada para uma dosagem de bolus (como 10 µl).

[0102] Na modalidade ilustrada, cada câmara de dosagem tem seu próprio elemento de separação dedicado e/ou câmara de atuação, coletivamente rotulado 91, 92 e 93. Em outra modalidade, há um elemento de separação e/ou câmara de atuação comum para todas as câmaras de dosagem. Um controlador 90 controla a operação das câmaras de atuação.

[0103] Nota-se que em quaisquer das modalidades da invenção, a comunicação com o controlador pode ser sem fio ou através da Internet ou com qualquer tipo de meio de comunicação adequado. Na modalidade ilustrada, há uma saída comum 94 para todas as câmaras de dosagem por meio de válvulas unidirecionais 95, 96 e 97,

respectivamente. Alternativamente, as saídas separadas podem ser fornecidas. Alternativamente, uma entrada comum pode ser usada para todas as câmaras de dosagem.

[0104] O controlador 90 pode ser usado para fornecer uma variedade de planos de dosagem, dependendo do paciente (humano ou animal) e as substâncias que são administradas. Em um exemplo não limitante, a câmara de dosagem 81 pode ser usada para administrar uma quantidade basal de insulina, em qualquer taxa de quantidade de dosagem por tempo (por exemplo, pequenas dosagens discretas de insulina em intervalos de tempo definidos; a quantidade, o intervalo de tempo e a duração de tempo em que as dosagens são dadas podem ser modificados). Antes das refeições, a câmara de dosagem 82 pode ser usada para administrar um bolus de insulina, como dois bolus de 10 μ l de insulina mais algumas poucas dosagens de 0,5 μ l a partir da câmara 81. O reservatório 87 e a célula de dosagem 83 podem ser usados para fornecer bolus de GLP-1 antes das refeições. Alternativamente, os mesmos podem ser usados para dosar glucagon em casos de emergência de hipoglicemia. Agora, faz-se referência à Figura 9, que ilustra um exemplo de pulsos de atuação para a fonte de energia térmica 14 para aquecer a substância de atuação 18, conforme controlada pelo controlador 90 (Figura 8). A quantidade de pulsos de atuação pode ser determinada pelo tamanho e pela quantidade das câmaras de dosagem. Inicialmente, uma quantidade relativamente grande de energia é exigida para aquecer a substância de atuação para vapor, conforme indicado pelo pulso inicial A a partir do tempo t_0 (membrana em estado não expandido, inicial; câmara cheia) para tempo t_1 (membrana em estado totalmente expandido; câmara vazia). O dispositivo pode incluir sensores (exemplos descritos abaixo) que detectam o estado cheio ou vazio da câmara de dosagem ou a posição da membrana de câmara e/ou do elemento de separação. Isso pode

ajudar a economizar a energia e o tempo necessários para aquecer a substância de atuação para a próxima dosagem, devido ao fato de o controlador saber quando a substância de atuação foi resfriada o suficiente para que a membrana de câmara tenha ido de volta para seu estado inicial (por exemplo, perto do fundo da câmara de atuação) e pode começar a reaquecer a substância de atuação, que é próximo de sua temperatura de vapor, antes de a substância de atuação ter resfriado desnecessariamente. Assim, os pulsos de energia subsequentes B podem ser significativamente mais curtos e de grandeza menor do que o pulso inicial A. Os tempos de aquecimento podem estar na faixa de milissegundos a diversos segundos, por exemplo.

[0105] Agora, faz-se referência às Figuras 9A, 9B e 9C, que ilustram métodos não limitantes para usar dispositivos de entrega de fármaco da invenção. A Figura 9A ilustra o uso do dispositivo de colar da invenção para animais (ou humanos), como aquele das Figuras 6A a 6C. O dispositivo de colar pode ser configurado como um dispositivo reutilizável com uma ou mais cápsulas de fármaco descartáveis, que incluem a célula de dosagem 901 e reservatório(s) de fármaco 902. Alternativamente, o dispositivo pode ser um dispositivo de uma única peça totalmente descartável. O dispositivo pode ser fornecido como um colar independente ou um acessório preso ao colar do animal de estimação. O dispositivo tem um módulo de controle que inclui um controlador 903 e bateria 904. O controlador fornece atuação e verificação de dosagem. O dispositivo pode operar por meio de comunicação sem fio com um telefone inteligente, Wi-Fi ou qualquer outro dispositivo de comunicação adequado. Vários sensores podem ser fornecidos como, mas sem limitação, sensores de temperatura corporal, sonda ou outros sensores para animal, etc.

[0106] A Figura 9B ilustra o uso de um dispositivo de insulina da

invenção, como aquele da Figura 8. O dispositivo pode ser configurado como um emplastro descartável, que inclui a célula de dosagem 901 e cápsula(s) de fármaco 902 (por exemplo, insulina, GLP-1, glucagon) e conjunto de infusão 905 (inclusive uma agulha que pode ser removida depois da infusão e de uma cânula 906). O dispositivo tem um módulo de controle que inclui um controlador 903 e bateria 904. O controlador fornece atuação e verificação de dosagem. O dispositivo pode operar por meio de comunicação sem fio com um gerenciador de diabetes pessoal, telefone inteligente, WiFi ou qualquer outro dispositivo de comunicação adequado. Vários sensores podem ser fornecidos como, mas sem limitação, sensores de temperatura corporal ou outros sensores corporais, etc.

[0107] A Figura 9C ilustra um sistema de controle de dosagem, que pode operar em um ciclo de controle fechado ou aberto e que pode ser usado em quaisquer das modalidades da invenção. O sistema de controle pode incluir, sem limitação, um módulo de controle 181, um ou mais sensores de temperatura 182, um ou mais sensores de pressão 183 e um ou mais sensores de posição 184. O módulo de controle 181 pode controlar a energia elétrica para vários componentes do dispositivo de entrega como, mas sem limitação, a fonte de energia térmica 185 (por exemplo, elemento de aquecimento), atuadores e outros. O módulo de controle 181 pode controlar a operação de acordo com um modelo de comportamento físico 186 do dispositivo de dispensa ou qualquer porção operacional do dispositivo controlado pelo sistema de controle de dosagem. O comportamento físico inclui, sem limitação, comportamentos termodinâmico, mecânico e/ou químico e outros comportamentos. Dessa maneira, em uma modalidade, processando-se todas as informações detectadas e/ou armazenadas, o módulo de controle 181 controla a dosagem fornecida para o usuário em um ciclo de controle fechado com retorno. Em outra modalidade, o módulo de

controle 181 controla a dosagem fornecida para o usuário em um ciclo de controle aberto, sem levar em consideração as informações detectadas contabilizadas para o retorno. Por exemplo, o módulo de controle 181 pode fornecer uma série de pulsos elétricos de operação com uma duração de tempo e grandeza predeterminadas.

[0108] Os exemplos são mostrados nas Figuras 9D a 9F. A quantidade de substância administrada pelo dispositivo de dosagem está relacionada à quantidade de pulsos em um trem de pulso que aquece a substância de atuação para fazer com que o mecanismo de dosagem para administrar a substância a partir da célula de dosagem. A grandeza e a duração do trem de pulso, assim como as lacunas entre os pulsos (isto é, a duração sem energia entre os pulsos), determinam as características de dosagem e de eficiência energética. Os gráficos mostram o deslocamento do mecanismo de dosagem (por exemplo, quaisquer das membranas e/ou separador) contra o tempo e os pulsos contra o tempo. Deve-se notar que o mecanismo de dosagem viaja entre dois limites, por exemplo, uma posição de partida e posição de finalização.

[0109] Na Figura 9D, os pulsos são fornecidos em uma duração de tempo predeterminada com lacunas sem energia entre as mesmas (ciclo aberto). Assim, os pulsos são fornecidos em períodos de tempo predeterminados e a duração de pulso também é predeterminada.

[0110] Na Figura 9E, os dados de sensor de posição para a posição de finalização são usados em um ciclo de retorno para controlar os pulsos. Quando o mecanismo de dosagem tiver alcançado sua posição de finalização, o pulso é parado. Assim, os pulsos são fornecidos em períodos de tempo predeterminados, mas a duração de pulso não é predeterminada, em vez disso, a mesma acaba quando o mecanismo de dosagem tiver alcançado sua posição de finalização. Isso conserva a energia em oposição à Figura 9D, devido ao fato de os pulsos durarem

menos. Isso também economiza o superaquecimento e a sobre pressão do dispositivo.

[0111] Na Figura 9F, os dados de sensor de posição para as posições de partida e de finalização são usados em um ciclo de retorno para controlar os pulsos. Quando o mecanismo de dosagem tiver alcançado sua posição de finalização, o pulso é parado. Quando o mecanismo de dosagem tiver retornado para sua posição de partida, o próximo pulso começa. Assim, os pulsos não são fornecidos em períodos de tempo predeterminados, em vez disso, o pulso acaba quando o mecanismo de dosagem tiver alcançado sua posição de finalização e o próximo pulso começa no mecanismo de dosagem retornando para sua posição de partida. Isso conserva energia ainda mais energia em oposição à Figura 9E, porque a substância não se resfriou totalmente entre os pulsos, mas resfriou apenas o bastante para chegar à posição de partida.

[0112] Outros exemplos para controlar os pulsos para operação do dispositivo são mostrados nas Figuras 9G e 9H. Nesses exemplos, a modulação de largura de pulso ou modulação de duração de pulso (PWM) é usada para determinar a largura ou a duração do pulso com base nos sinais de modulação. O ciclo de funcionamento de PWM é igual a $(\text{tempo ligado})/(\text{tempo ligado} + \text{tempo desligado})$.

[0113] Nos sistemas das Figuras 9D a 9F, cada pulso é uma função degrau que é básica e imediatamente inserida em uma grandeza constante para causar o deslocamento do mecanismo de dosagem. Usando-se PWM, cada pulso individual das Figuras 9D a 9F é dividido em pulsos mais curtos e a frequência desses pulsos pode ser controlada para que a entrada no mecanismo de dosagem não é uma função degrau, mas de preferência um aumento gradual, conforme visto nas Figuras 9G e 9H ou outras funções matemáticas. Combinando-se PWM com sensores de retorno, o sistema de controle pode fornecer o

deslocamento muito controlado do mecanismo de dosagem para adequar qualquer taxa de dosagem e quantidade de acordo com os protocolos de dosagem desejados.

[0114] O sistema de controle pode detectar imediatamente diferentes problemas de dosagem. Por exemplo, se algum entupimento tiver se formado (como na cânula, agulha ou célula de dosagem) o sistema de controle irá detectar que a posição de finalização do aparelho de pressionamento ou membrana de entrega de substância não foi alcançada dentro do tempo definido. O sistema de controle reconhece esse atraso, isto é, tempo de dosagem mais longos, como a presença de um entupimento ou outro tipo de obstrução. Inversamente, se houver algum vazamento, o sistema de controle irá detectar que a posição de finalização do aparelho de pressionamento ou membrana de entrega de substância alcançou antes do tempo definido devido a uma resistência ao movimento reduzida ou falta da mesma. O sistema de controle reconhece esse tempo de dosagem mais curto como a presença de um vazamento.

[0115] O sistema de controle pode combinar o exposto acima com sensores de temperatura e/ou de pressão para aprimorar a avaliação precisa de tempo e comportamento de dosagem para aprimorar a sensibilidade de detectar entupimentos e vazamentos. Os sensores de deslocamento, temperatura e de pressão são exemplos de sensores que detectam uma taxa de entrega da substância a partir da câmara de dosagem e outros sensores adequados também podem ser usados. O sistema de controle pode fornecer alarmes de entupimento ou de vazamento ou outro comportamento de dosagem anormal.

[0116] Agora, faz-se referência às Figuras 10A a 10B, que ilustram sensores ópticos que detectam a posição do elemento de separação 24. Na modalidade ilustrada, na Figura 10A, o elemento de separação 24 está na posição inicial, em que a membrana de câmara 20 ainda não

expandiu e a membrana de entrega de substância 28 ainda não foi forçada contra a substância 32 na câmara 30. Uma primeira fonte de luz 101 (por exemplo, LED) emite um primeiro feixe de luz 102 através de uma passagem 103 formada no elemento de separação 24. O primeiro feixe de luz 102 é detectado depois por um primeiro receptor de luz 104. Semelhantemente, uma segunda fonte de luz 111 emite um segundo feixe de luz 112. Na posição da Figura 10A, o segundo feixe de luz 112 é refletido do elemento de separação 24. Depois do elemento de separação 24 ter se movido para a posição final, mostrada na Figura 10B (nessa posição, todas as substâncias 32 foram entregues a partir da câmara 30), o segundo feixe de luz 112, agora, pode passar através da passagem 103 e é detectado por um segundo receptor de luz 114. Na posição final, o primeiro feixe de luz 102 é refletido da membrana de câmara 20. Dessa maneira, os sensores ópticos podem facilmente detectar as posições inicial e final do elemento de separação 24 (por exemplo, para indicar que o fármaco foi dispensado apropriadamente).

[0117] Os sensores podem ser implantados de outros modos também como, mas sem limitação, apenas um receptor de luz ou apenas um LED em uma variedade de lógicas operacionais. Por exemplo, um receptor de luz pode ter uma porta ou janela de visualização maior e serve como um sensor analógico, ou seja, visualiza o surgimento e o ajuste do elemento de separação ou outra porção móvel da montagem. Um exemplo de tal disposição é mostrado nas Figuras 10C a 10E, que mostra a fonte de luz 322 da modalidade da Figura 4A. A fonte de luz 322 é, a princípio, desobstruído pelo elemento de separação 312 (Figura 10C), então, gradualmente obstruído à medida que o elemento de separação 312 sobe (Figura 10D) e, então, totalmente obstruída quando o elemento de separação 312 sobe até seu nível máximo (Figura 10E). Essa disposição permite que vários perfis de taxa de dosagem precisos em um controle de ciclo fechado conforme

previamente explicado.

[0118] Outros tipos de sensores como, mas sem limitação, contatos elétricos ou sensores de proximidade de capacidade, podem ser usados em vez dos sensores ópticos.

[0119] Agora, faz-se referência à Figura 11A. Nesta modalidade, em vez de uma membrana de entrega de substância como o aparelho de pressionamento, um pistão 200 é o aparelho de pressionamento disposto para empurrar a substância 32 a ser entregue a partir da câmara de dosagem 30. A face oposta do pistão 200 é empurrada diretamente pela expansão de substância de atuação 18 na câmara de atuação 16, em vez de usar uma membrana de câmara. A substância de atuação 18 pode ser aquecida pela fonte de energia térmica 14, como antes. Uma ou mais vedações 201, como anéis em O, podem ser usadas para vedar, deslizavelmente, o pistão 200 em seu trajeto em um cilindro 202 entre a câmara de atuação 16 e a câmara de dosagem 30.

[0120] A Figura 11B mostra uma variação da modalidade da Figura 11A. Nesta modalidade, um pistão 204 tem uma primeira face de pistão 205 vedada por uma ou mais vedações 206 e uma segunda face de pistão 207 vedada por uma ou mais vedações 208. Na modalidade ilustrada, a primeira face de pistão 205 é maior em diâmetro do que a segunda face de pistão 207, mas a oposta pode ser usada também. Dessa maneira, a separação maior é alcançada e o eixo 209 do pistão serve como o separador entre as duas câmaras. As portas de ventilação 210 podem ser fornecidas para ventilar gás ou outro fluido durante o trajeto do pistão em seu cilindro.

[0121] Agora, faz-se referência à Figura 11C. Nesta modalidade, um pistão 212 é empurrado diretamente através da expansão da substância de atuação 18 na câmara de atuação 16, como na modalidade da Figura 11A. A face oposta do pistão 212 empurra a membrana de entrega de substância 213, que serve como o aparelho

de pressionamento para empurrar e entregar a substância 32 da câmara de dosagem 30.

[0122] Agora, faz-se referência à Figura 11D. Nesta modalidade, um pistão 214 é o aparelho de pressionamento disposto para empurrar a substância 32 a ser entregue a partir da câmara de dosagem 30. A face oposta do pistão 200 é empurrada por uma membrana de câmara 215, que é movida pela expansão da substância de atuação 18 na câmara de atuação 16, conforme descrito em modalidades anteriores.

[0123] Agora, faz-se referência à Figura 11E. Nesta modalidade, um pistão 216 é encaixado nas dobras ou nivelado nas mesmas (como fole) de uma membrana 217. Essa disposição possibilita uma faixa grande de movimento com mínima força de resistência (elástica). A membrana 217 pode ser a membrana de entrega de substância ou a membrana de câmara ou ambas e pode ser usada com o separador das modalidades anteriores em vez de o pistão 216.

[0124] Em todas as modalidades da invenção descritas no presente, as membranas podem ser elásticas ou podem ter dureza suficiente para aplicar forças na direção de qualquer câmara.

[0125] Agora, faz-se referência à Figura 11F. Nesta modalidade, o aparelho de pressionamento é uma arruela Belleville 218, que pode servir como a membrana de entrega de substância ou a membrana de câmara ou ambos. A arruela Belleville 218 pode ter diferentes tamanhos e formatos e pode ser feita de materiais diferentes para se adequar a qualquer necessidade de engenharia.

[0126] Agora, faz-se referência às Figuras 12A a 12D, que ilustram outra câmara de atuação 220 útil na presente invenção. Nesta modalidade, a câmara de atuação 220 é construída como um coxim fechado ou confinamento elástico e flexível, feito de qualquer material elástico ou flexível adequado como, mas sem limitação, folha metálica de múltiplas camadas (como aquela descrita acima), poliuretano,

polietileno, tecido de fibras sintéticas ou naturais e muitos outros. A câmara de atuação 220 pode ser feita de duas partes vedadas ao redor de sua periferia, como através de aglutinação adesiva, aglutinação térmica, soldagem e outros métodos de junção. A substância de atuação 18 é disposta na câmara de atuação 220 e aquecida por fonte de energia térmica 14, como antes. As Figuras 12B e 12C ilustram a câmara de atuação 220 respectivamente antes e depois de a substância de atuação 18 ser aquecida por fonte de energia térmica 14. A Figura 12D ilustra a câmara de atuação 220 em seu estado expandido, pressurizado usado para empurrar um pistão ou separador 221.

[0127] Agora, faz-se referência às Figuras 13A a 13D, que ilustram outra câmara de dosagem 230 útil na presente invenção. Nesta modalidade, a substância 32 é expelida da câmara de dosagem 230 com o uso de um separador (pistão) 231 e a membrana de câmara 232 que é atuada pela substância de atuação 18 aquecida através de fonte de energia térmica 14 na câmara de atuação 16, como antes. A câmara de dosagem 230 inclui um tubo flexível, elástico com uma entrada de substância 233 e saída de substância 234 (as paredes do tubo 230 servem como a membrana de entrega de substância). O tubo 230 é encaixado em um alojamento 235. Conforme visto na Figura 13C, o tubo 230 é substancialmente redondo (circular) antes de ser pressionado pelo separador 231. Conforme visto na Figura 13D, o tubo 230 se torna aplinado quando pressionado pelo separador 231. Para determinadas substâncias, pode ser importante garantir que o tubo 230 não fique pressionado até o ponto de ser completamente aplinado, por exemplo, de modo a não danificar moléculas grandes que podem se tornar alteradas ou cujas propriedades podem se tornar afetadas adversamente sob as forças de pressionamento excessivas. Para garantir que o tubo 230 não fique sobre pressionado, o alojamento 235 pode ter um suporte (limitador) 236, como um ressalto, que serve como

um parador contra o separador 231.

[0128] Agora, faz-se referência às Figuras 14A a 14F, que ilustram uma modalidade para uso com dispositivos da invenção que têm uma agulha e cânula, por exemplo, as modalidades das Figuras 5C a 5H. Uma agulha perfura, primeiro, a pele do usuário. A agulha corre através de uma cânula (ou a cânula é introduzida pela agulha). Depois de perfurar, a agulha é retraída e a cânula permanece como o conduto para entrega de fármaco.

[0129] Na modalidade das Figuras 14A e 14B, a cânula 119 é encaixada em um membro de encaixe flexível 170, que pode ser um membro elastomérico com uma pluralidade de dobras 172. Nas Figuras 14C a 14D, o membro de encaixe flexível 170 é mostrado para ser geralmente circular, enquanto nas Figuras 14E a 14F, o membro de encaixe flexível 170 é mostrado para ser geralmente retangular com cantos arredondados. Logicamente, a invenção não se limita a qualquer formato ou tamanho. A finalidade do membro de encaixe flexível 170 e das dobras 172 é compensar quaisquer forças laterais (contra flexionamento, estiramento e outros movimentos da superfície da pele, por exemplo) que podem ser aplicados à cânula 119, que causaria tensão à cânula 119 e desconforto para o usuário e pode até ter forçado a cânula para fora da pele. O membro de encaixe flexível 170 e as dobras 172 impulsionam a cânula 119 para baixo na pele.

[0130] Nas Figuras 14C a 14F, o membro de encaixe flexível 170 é encaixado em um emplastro 174. Alternativamente, o membro de encaixe flexível 170 pode ser parte do emplastro flexível das Figuras 5A a 5H. Em uma modalidade, o emplastro 174 é totalmente flexível e estirável, que também compensa a tensão e o movimento da pele. Em uma modalidade alternativa, o emplastro 174 é rígido ou semirrígido, em cujo caso, o membro de encaixe flexível 170 é o único compensador.

[0131] Conforme mencionado acima, uma vez que o dispositivo de

entrega pode ser orientado em todos os tipos de orientações, inclusive de cabeça para baixo, um elemento de manutenção pode ser incluído para manter a substância de atuação em contato térmico condutivo com a fonte de energia térmica em qualquer orientação gravitacional. Agora, faz-se referência às Figuras 15A a 15B, que ilustram um exemplo adicional de tal elemento de manutenção. Nesta modalidade, a fonte de energia térmica é uma pluralidade de fibras termicamente condutoras 180 (por exemplo, fibras de carbono ou tecido de carbono), que são dispostos na câmara de atuação 16. As fibras 180 podem estar na forma de um coxim de qualquer formato (por exemplo, circular), que é um coxim não tecido ou coxim de feltro e semelhantes, com as fibras dispostas de qualquer maneira, como entrelaçadas, em feltro e semelhantes. Conforme visto na Figura 15A, a periferia do coxim de fibra pode estar em contato elétrico com os contatos elétricos 182, para aquecimento com resistência elétrica das fibras 180. Um anel de aperto 184 pode fixar a periferia de coxim de fibra e garantir o bom contato elétrico com os contatos elétricos 182. Dessa maneira, as fibras 180 estão em excelente contato térmico com a substância de atuação 18 disposta na câmara de atuação 16, para que a substância de atuação 18 seja rápida e eficientemente aquecida através de aquecimento com resistência elétrica de fibras 180. A ação capilar das fibras 180 mantém contato com a substância de atuação 18 independente da orientação do dispositivo. Uma vedação 186 pode ser fornecida para vedar de maneira fluida a substância de atuação 18 disposta na câmara de atuação 16 e pressionar as fibras nos contatos 182. Dessa maneira, a fonte de energia térmica também é o elemento de manutenção. A fonte de energia térmica está em contato íntimo com a substância de atuação com área de contato substancialmente intensificada e condutividade térmica.

REIVINDICAÇÕES

1. Dispositivo de entrega (10) **caracterizado pelo fato de que** comprehende:

um dispositivo de colar (130) para vestir em um animal, o dito dispositivo de colar (130) compreendendo uma câmara de dosagem para a entrega de uma substância a partir da mesma;

um atuador para fazer com que a dita substância seja entregue a partir da dita câmara de dosagem;

um controlador para controlar a entrega da dita substância a partir da dita câmara de dosagem; e

uma sonda (132) que se projeta a partir do dito dispositivo de colar (130) em direção à pele do dito animal;

um sensor de contato com a pele (134) para detectar que o dispositivo de colar (130) está posicionado corretamente no animal, de modo que a substância seja administrada apenas quando o dispositivo de colar (130) estiver no animal.

2. Dispositivo de entrega (10), de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de que** o referido sensor de contato com a pele (134) é um sensor de temperatura que detecta o contato com a pele e pode detectar discriminadamente temperaturas mais altas do animal.

3. Dispositivo de entrega (10), de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de que** uma vedação ou válvula (133) é posicionada na ou perto da ponta da referida sonda (132).

4. Dispositivo de entrega (10), de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de que** o referido dispositivo de colar (130) comprehende porções flexíveis e articuladas (137).

5. Dispositivo de entrega (10), de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de que** o referido dispositivo de colar (130) comprehende um soquete para receber uma porção de dosagem

descartável.

6. Dispositivo de entrega (10), de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de que** o referido sensor de contato com a pele (134) é um sensor de proximidade.

7. Dispositivo de entrega (10), de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de que** a referida sonda (132) é formada com uma fenda de saída (169).

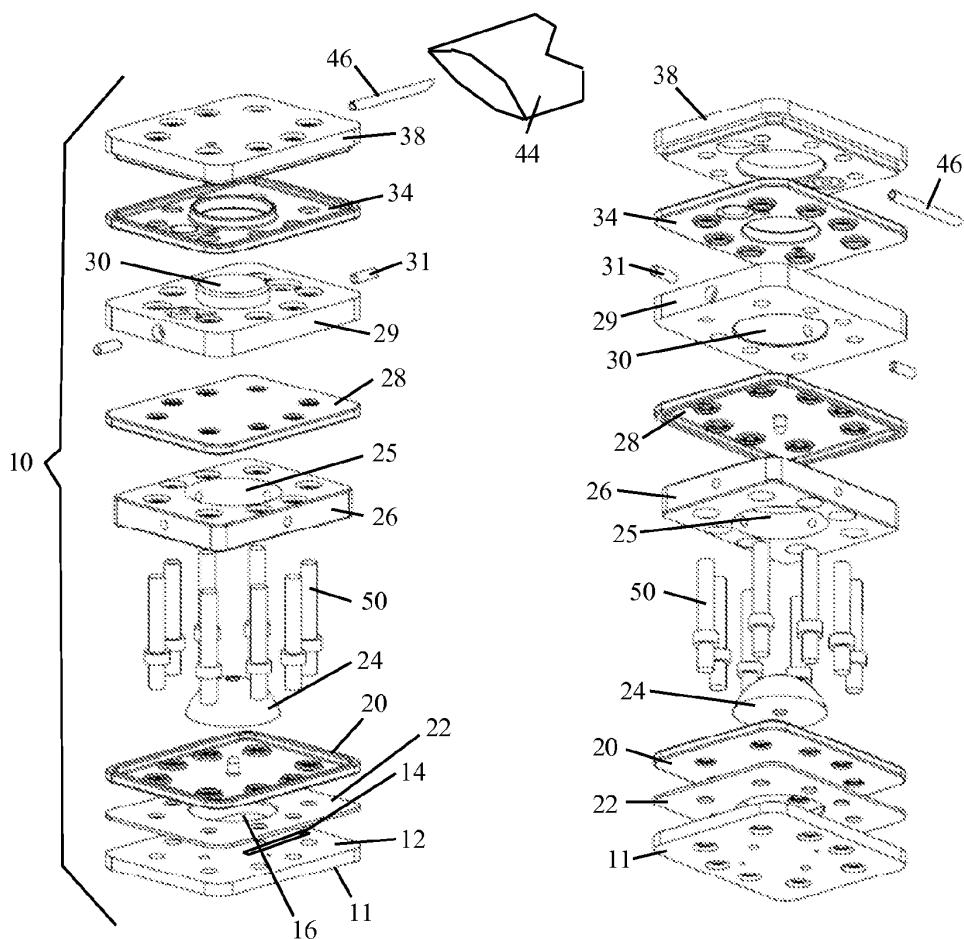


FIG. 1A

FIG. 1B

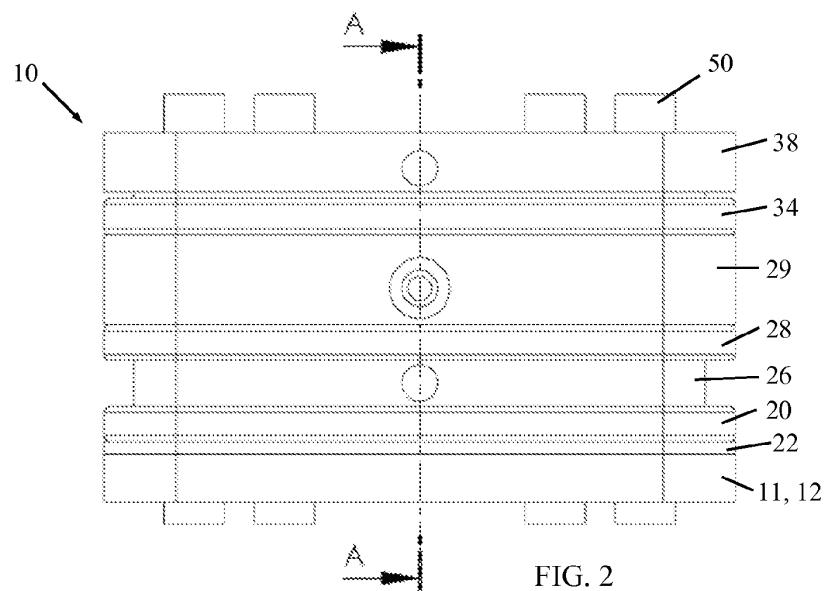


FIG. 2

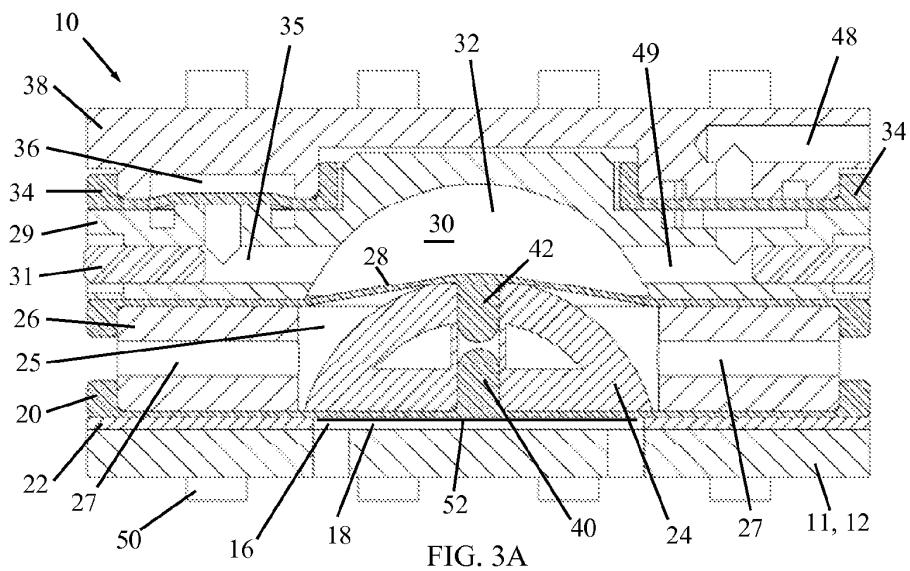
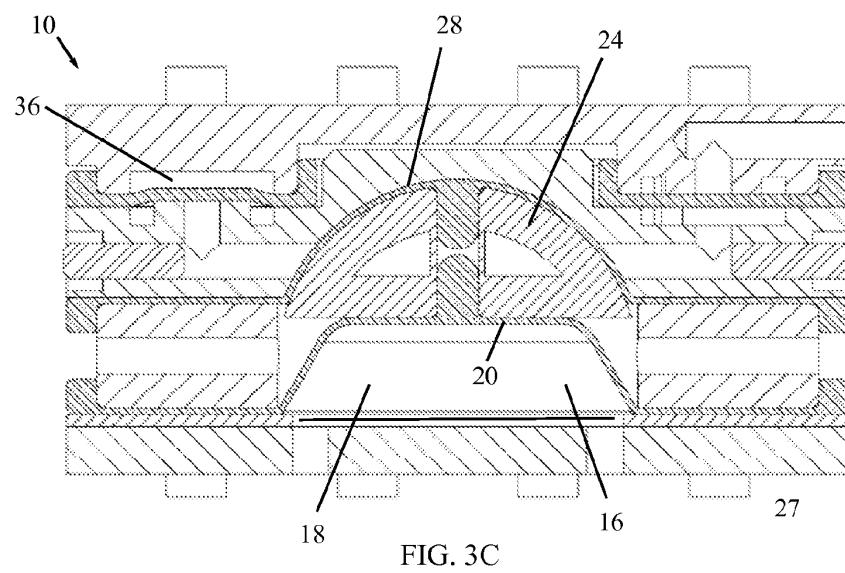
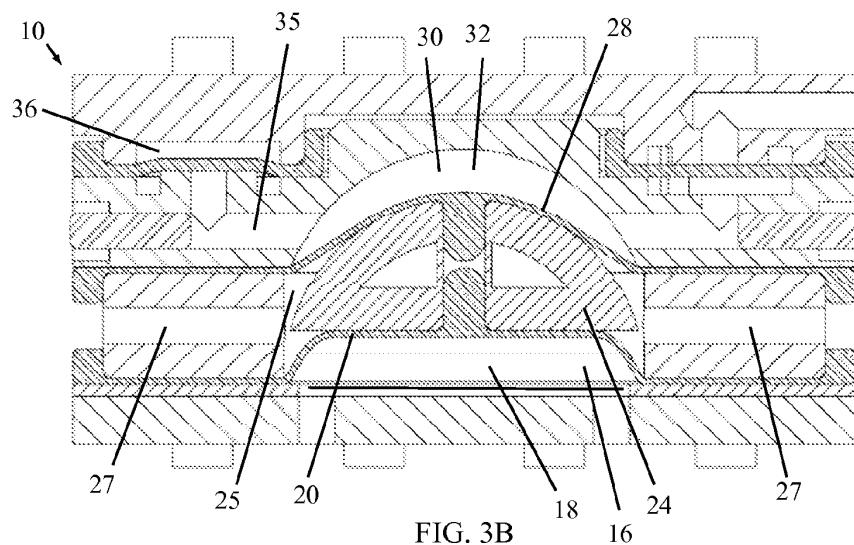


FIG. 3A



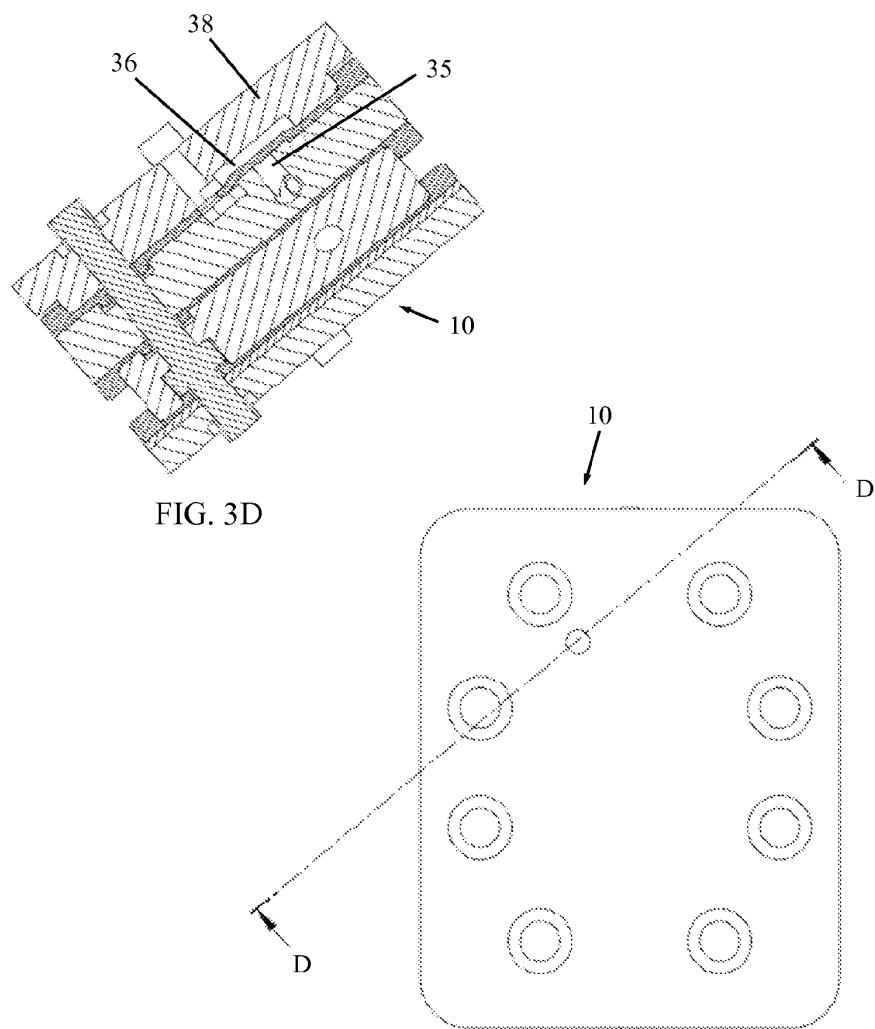


FIG. 3E

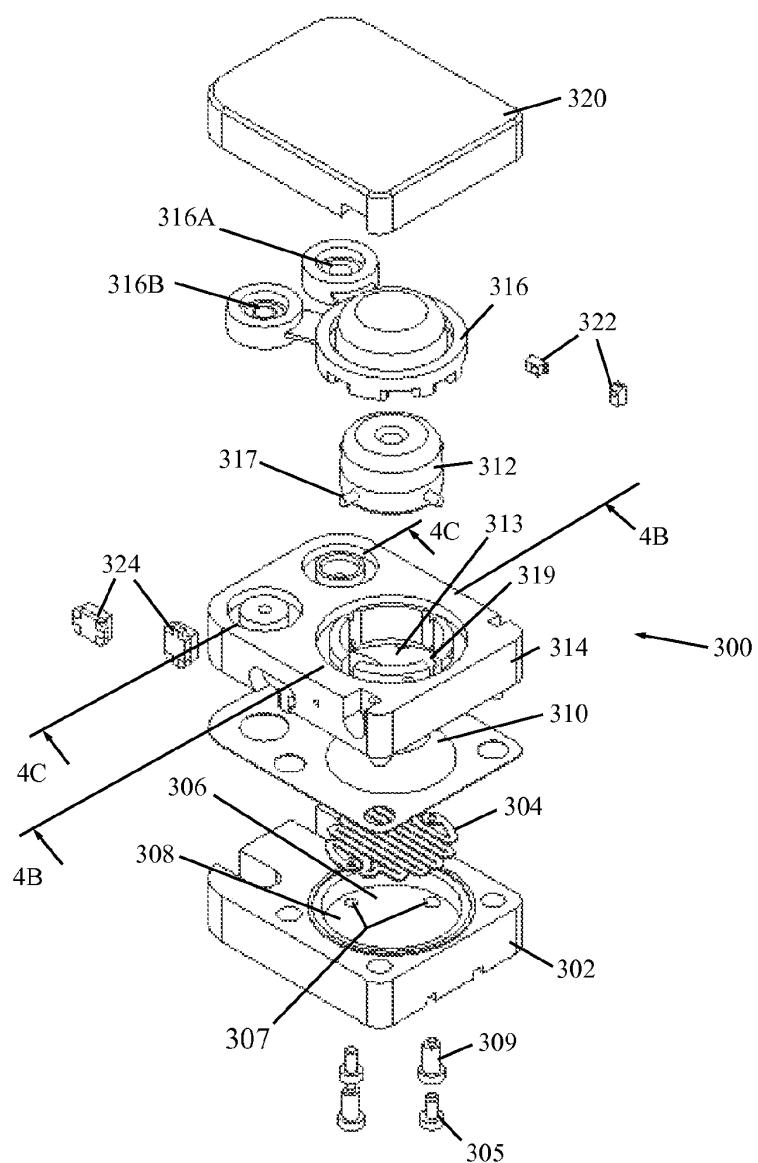
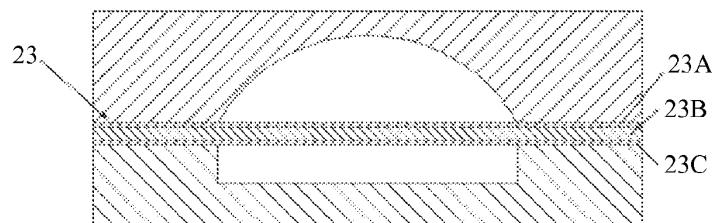
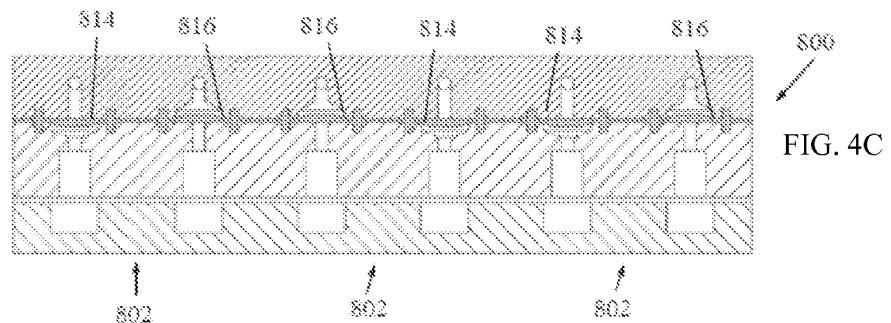
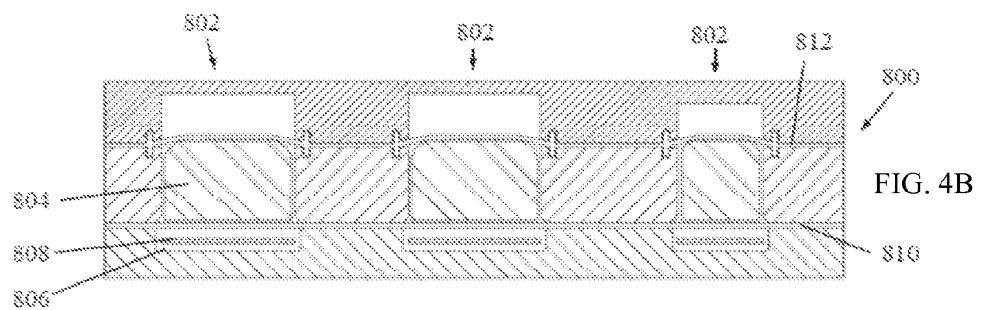


FIG. 4A



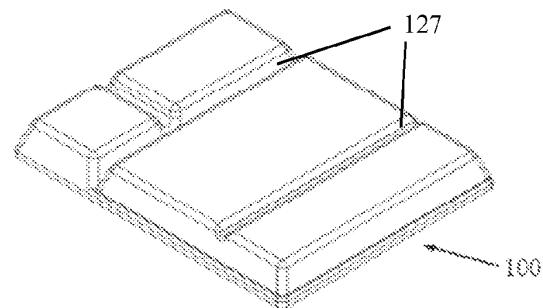


FIG. 5A

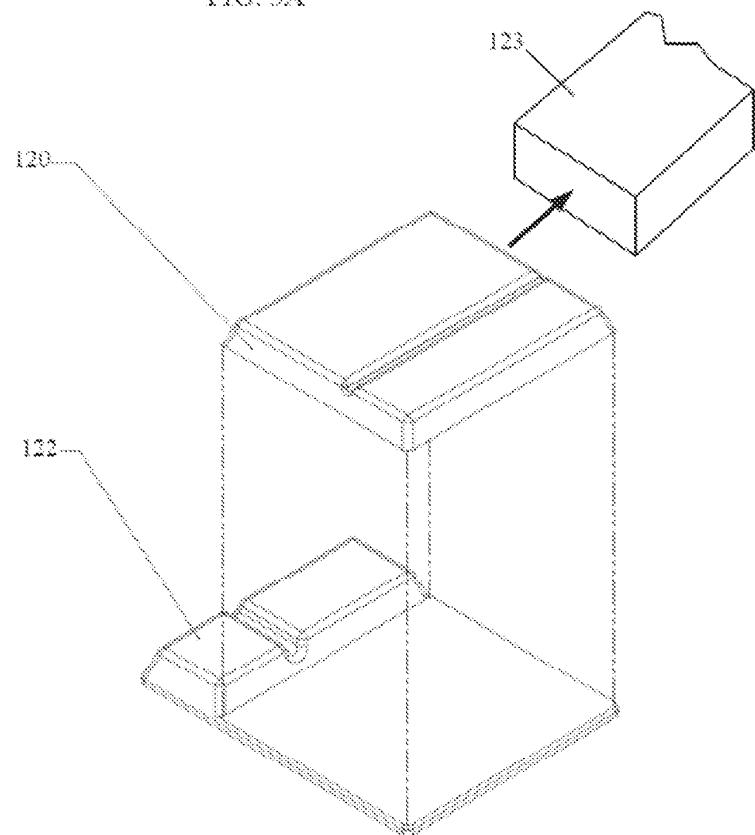


FIG. 5B

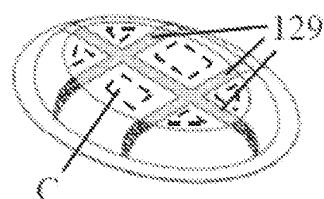


FIG. 5C

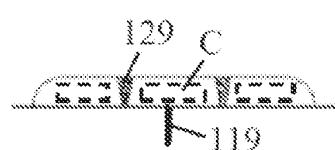


FIG. 5D

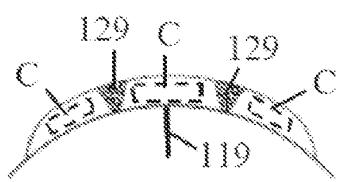


FIG. 5E

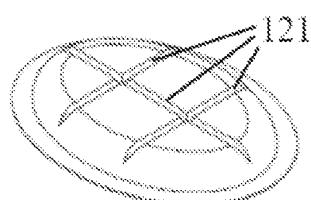


FIG. 5F

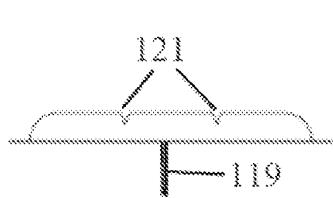


FIG. 5G

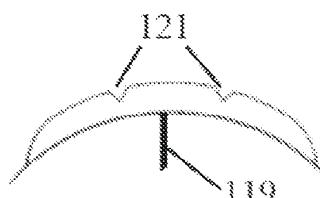


FIG. 5H

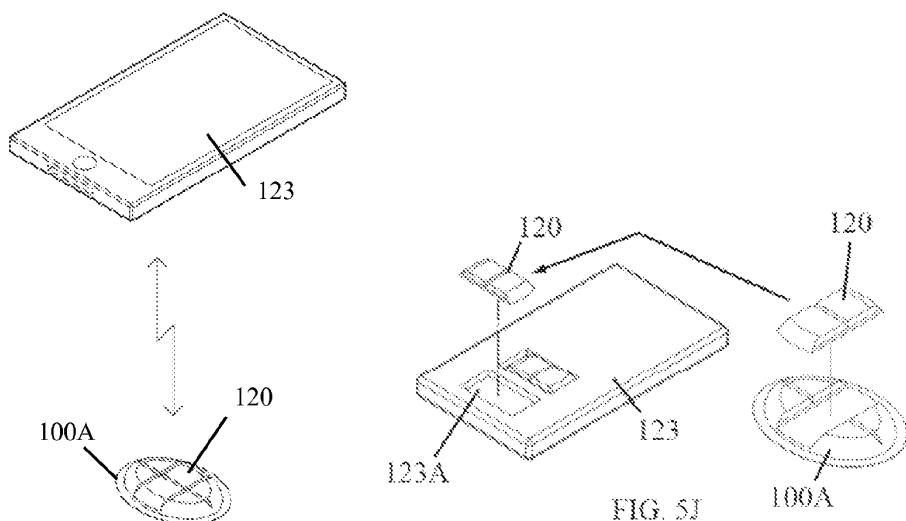


FIG. 5I

FIG. 5J

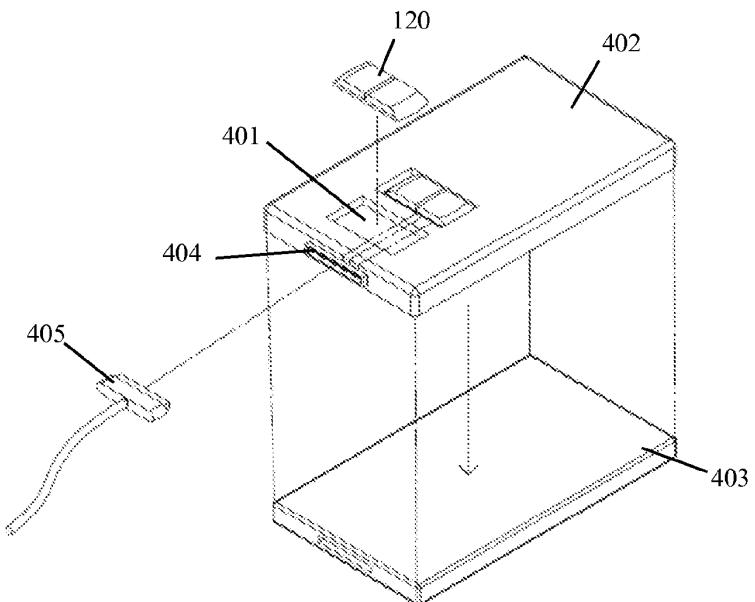


FIG. 5K

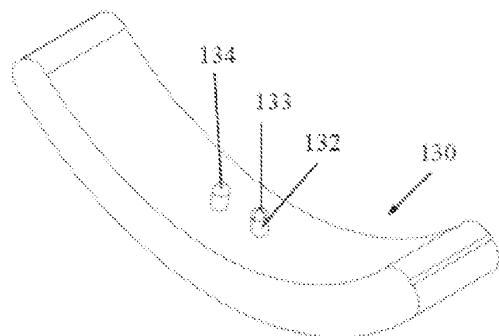


FIG. 6A

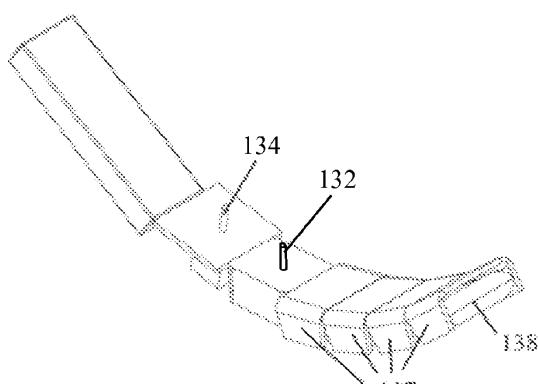


FIG. 6B

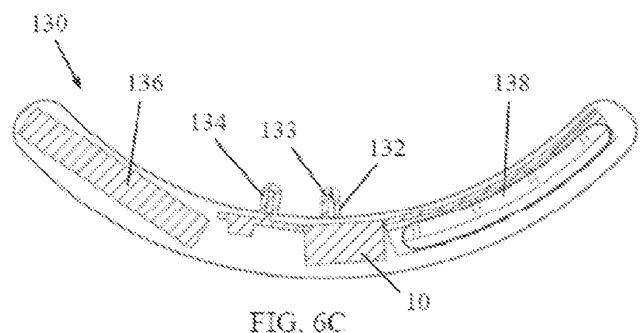
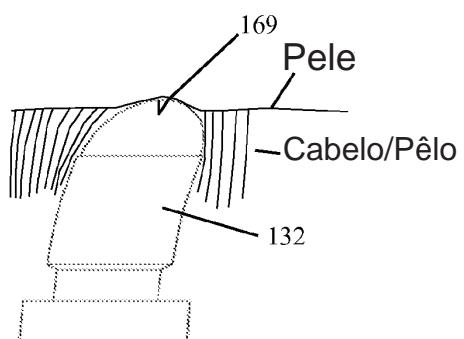
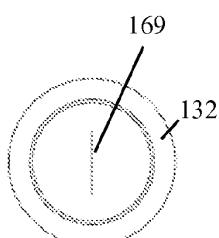
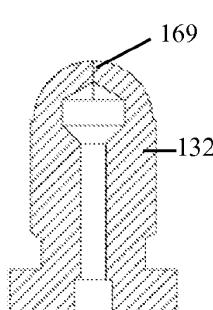
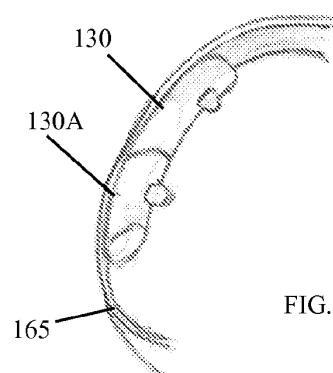
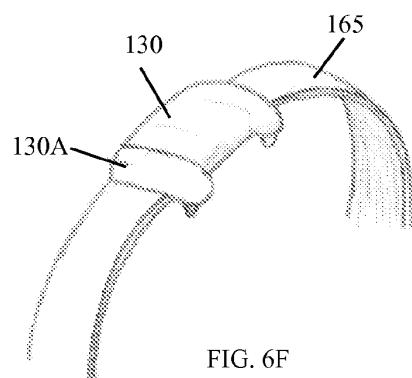
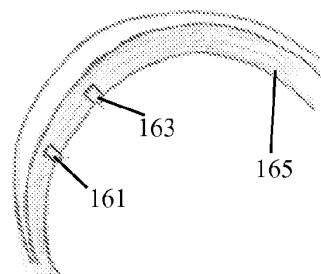
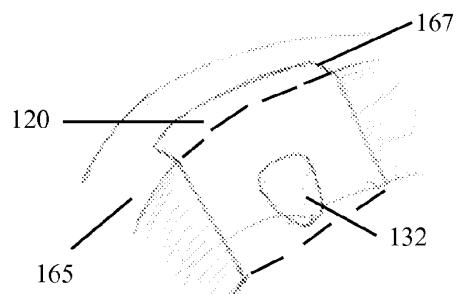
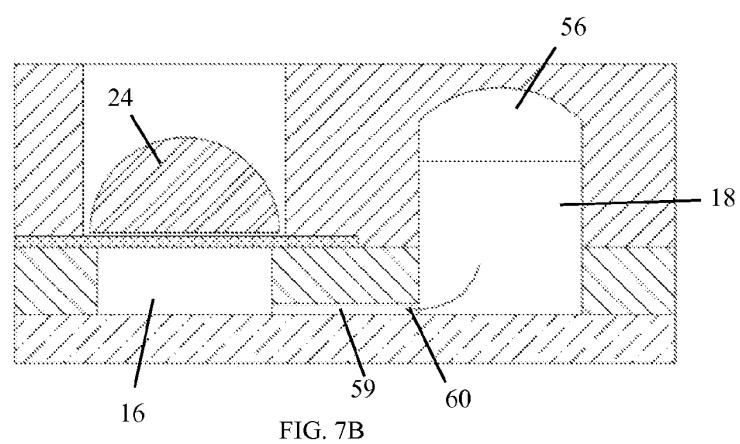
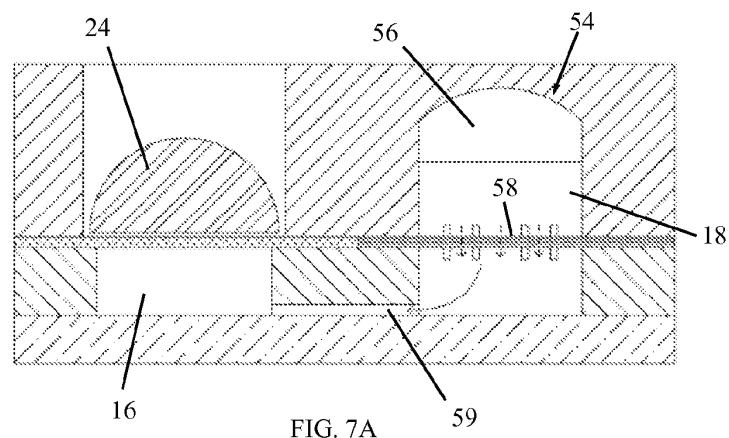


FIG. 6C





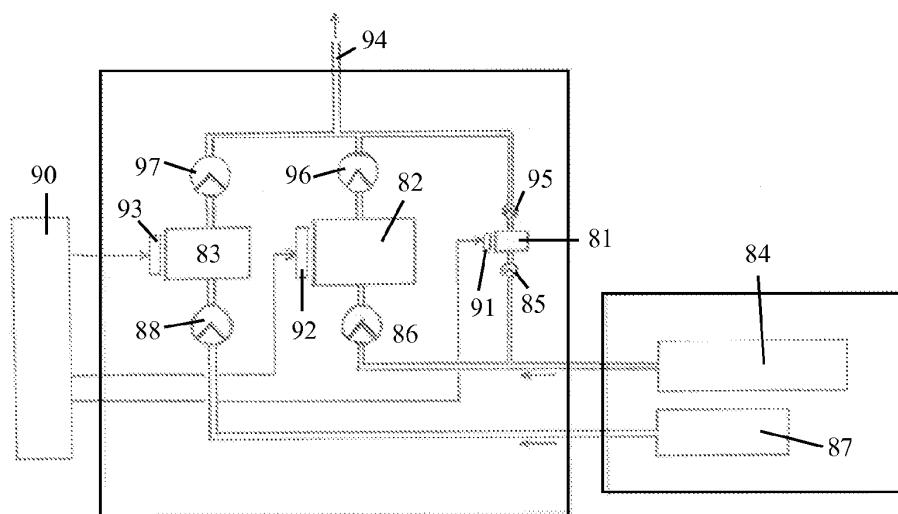


FIG. 8

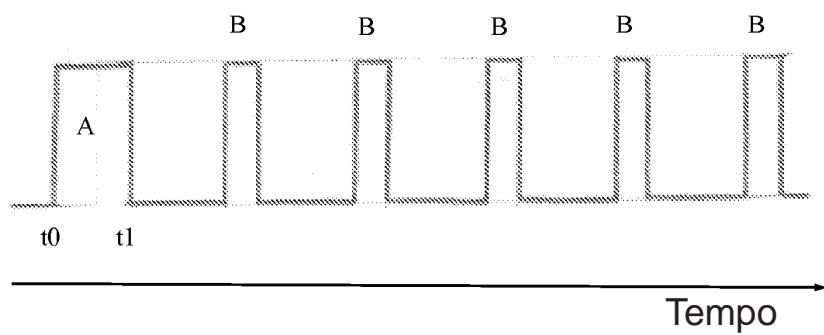
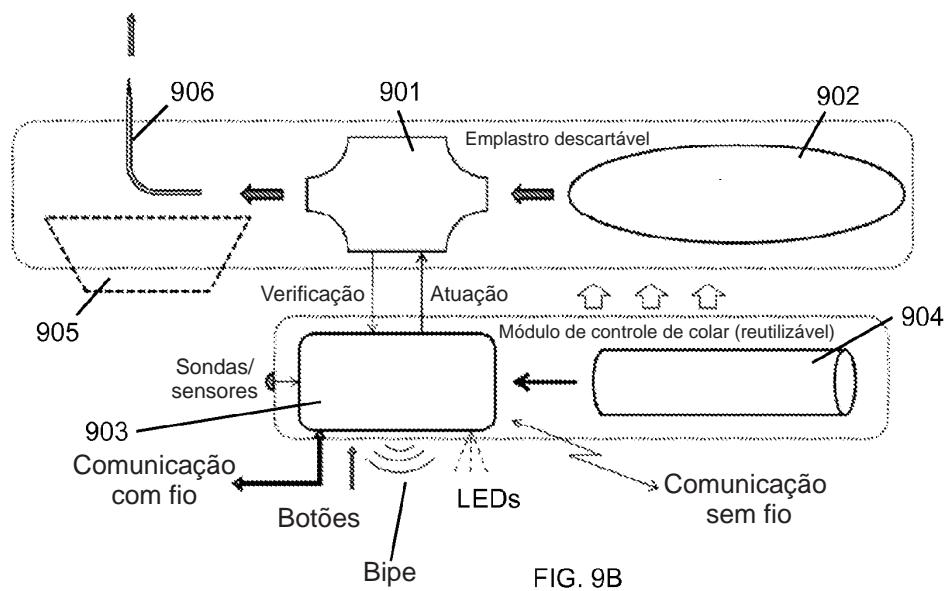
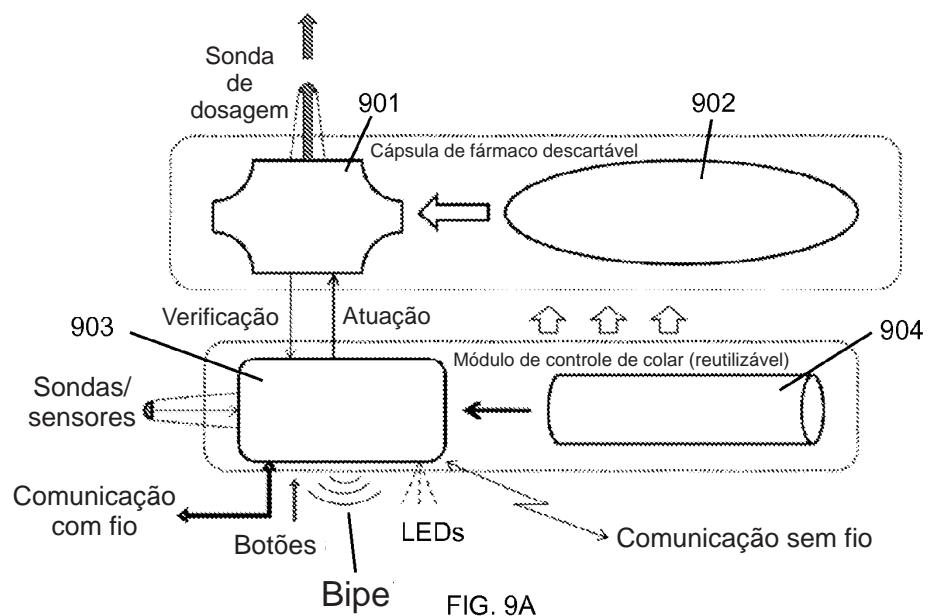


FIG. 9



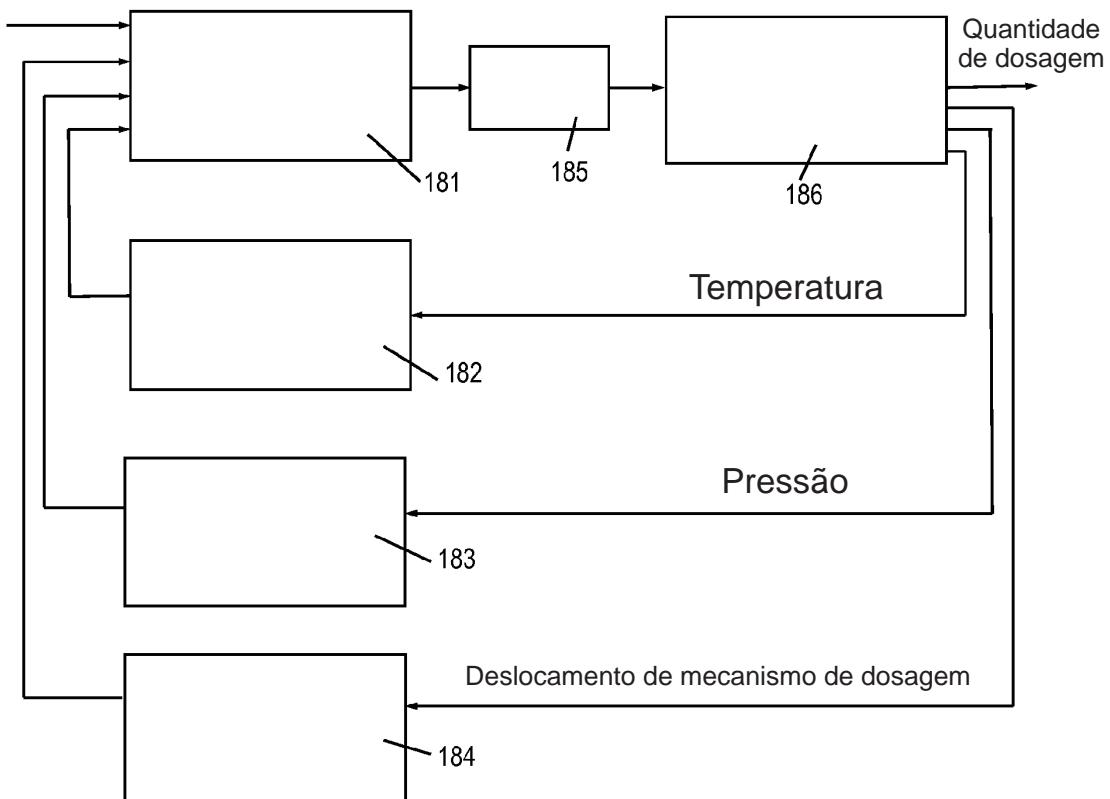


FIG. 9C

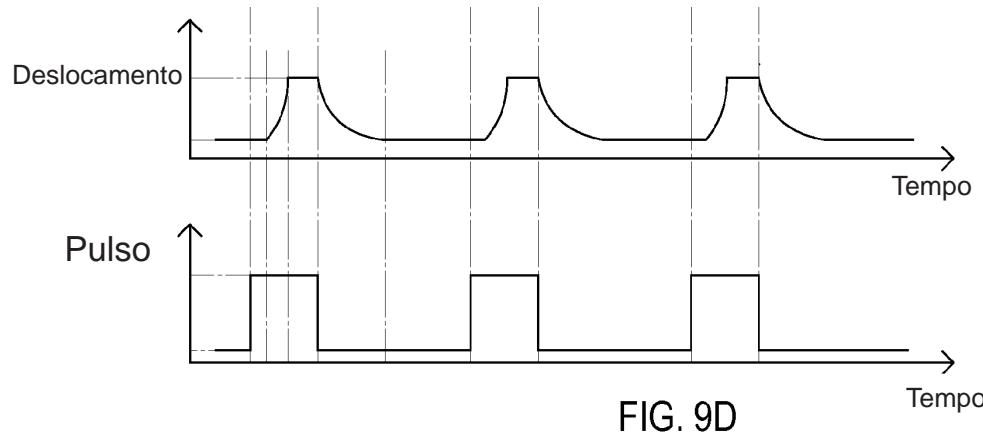


FIG. 9D

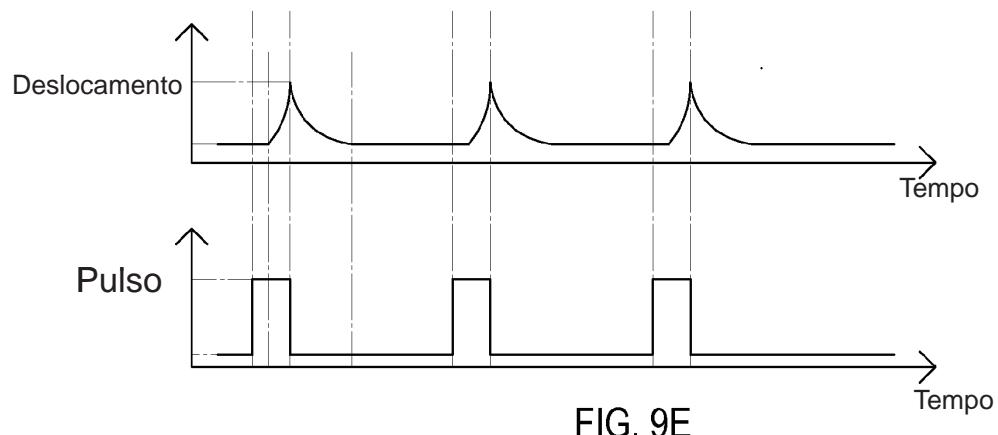


FIG. 9E

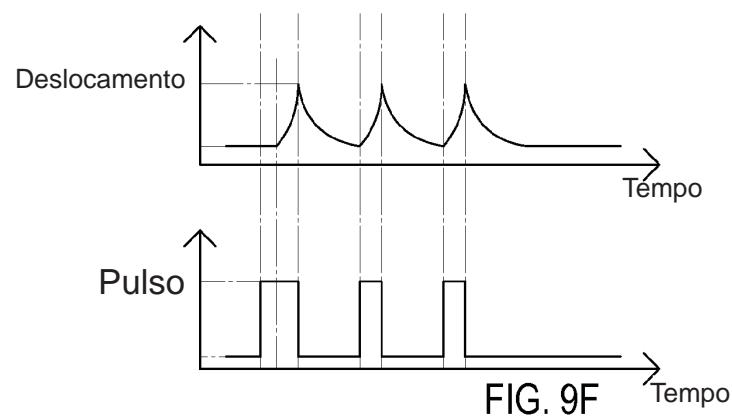
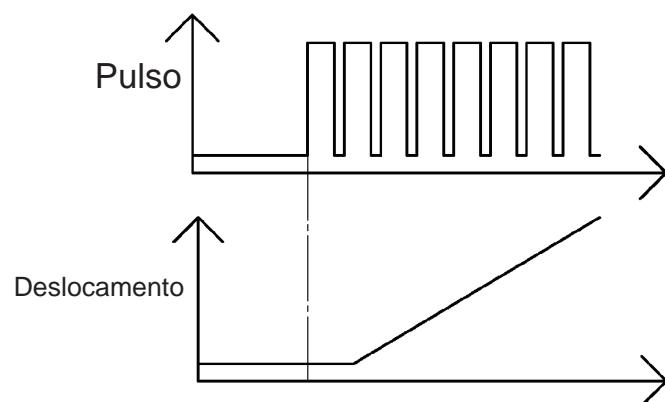
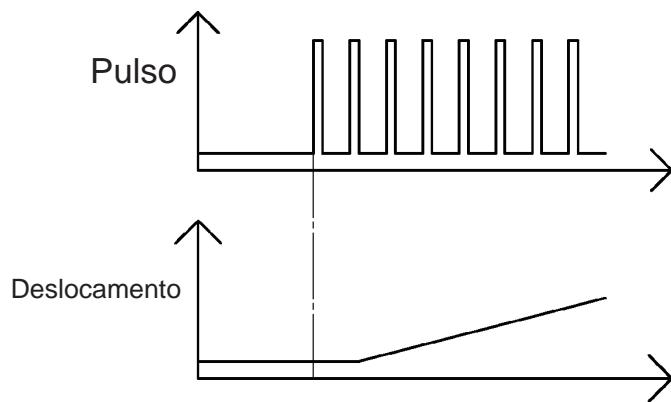


FIG. 9F



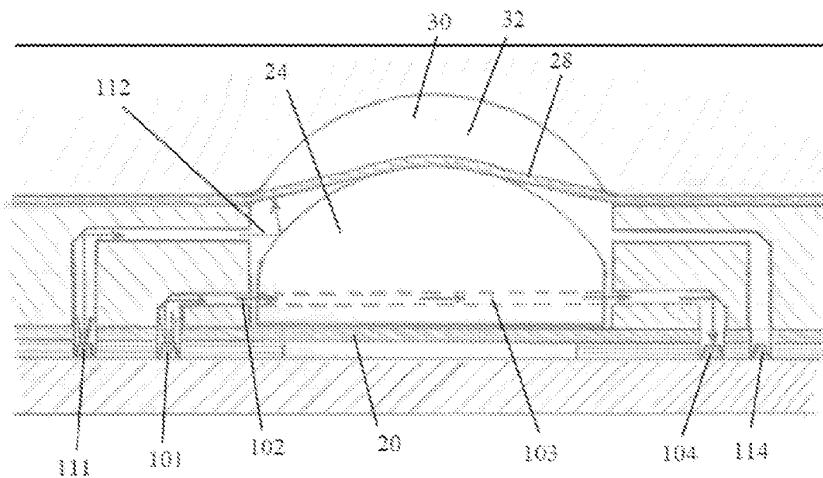


FIG. 10A

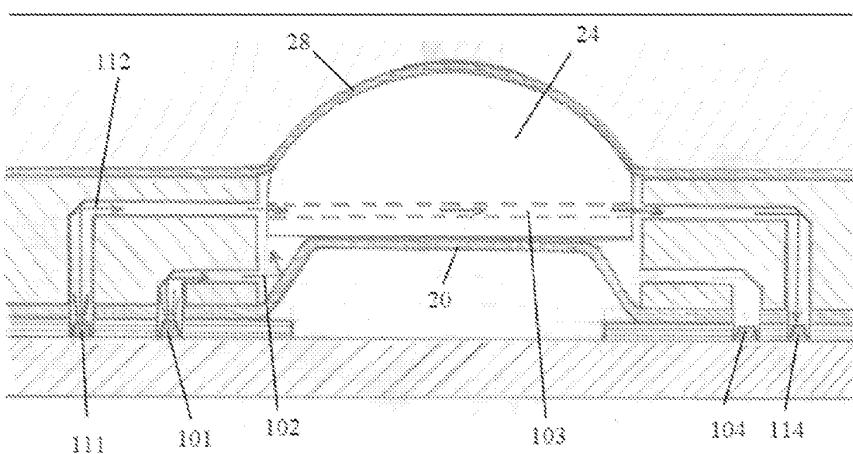


FIG. 10B

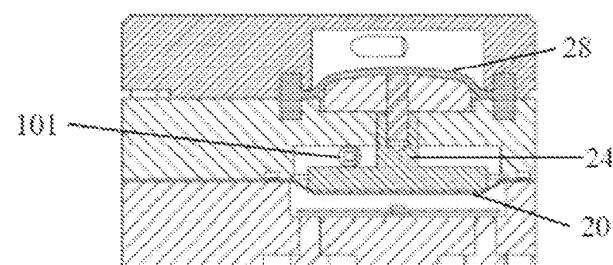


FIG. 10C

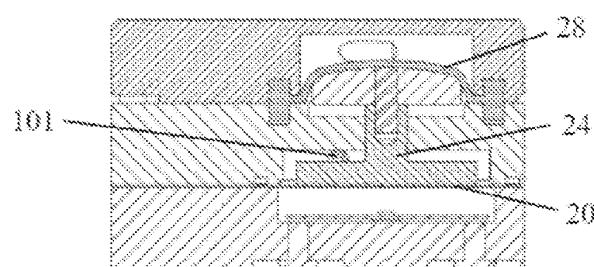


FIG. 10D

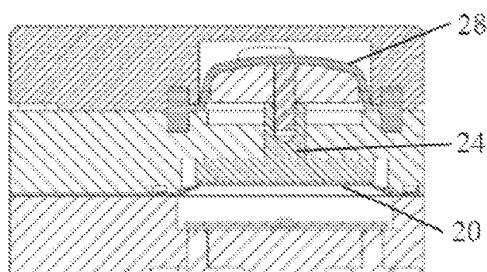


FIG. 10E

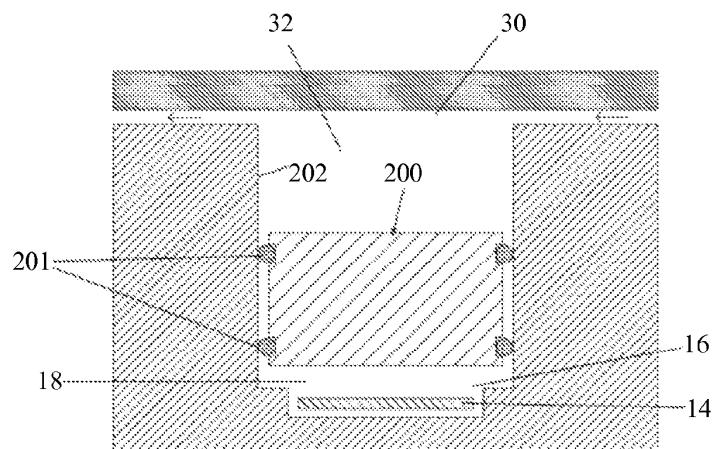


FIG. 11A

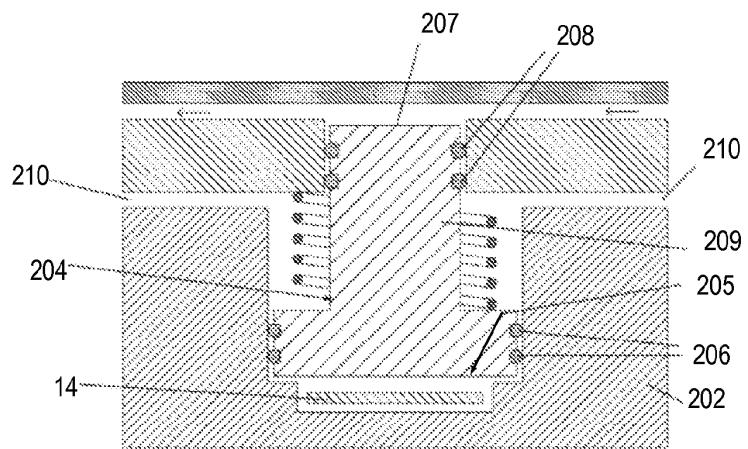
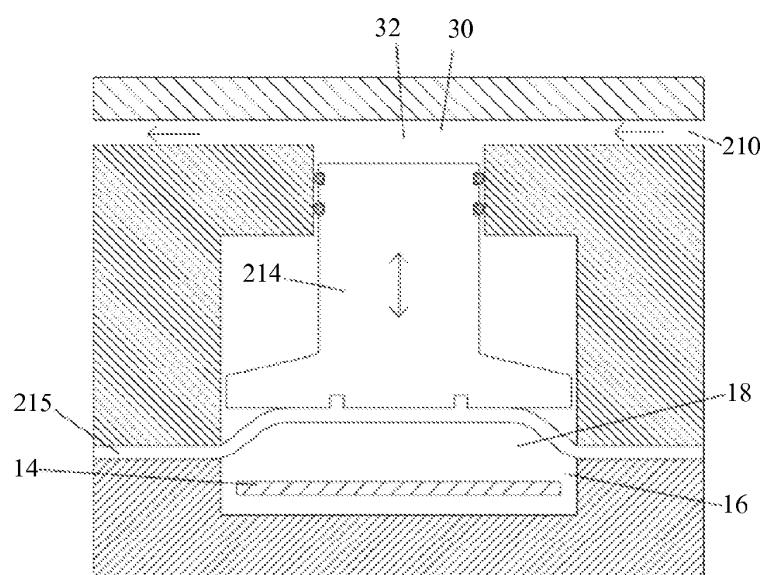
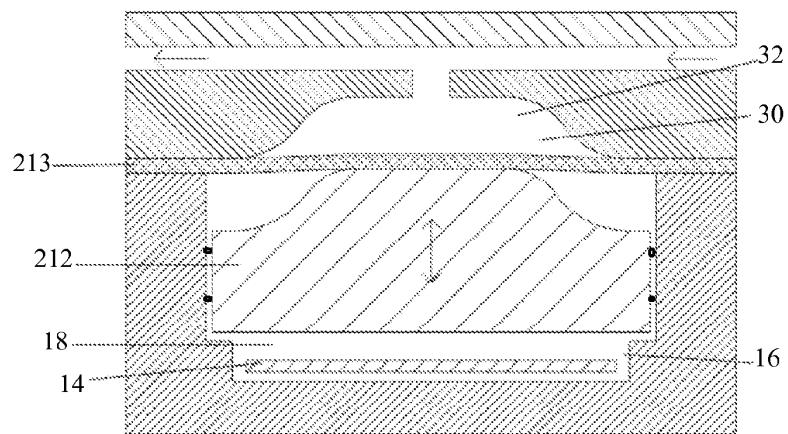


FIG. 11B



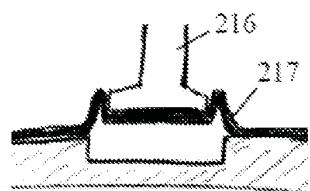


FIG. 11E

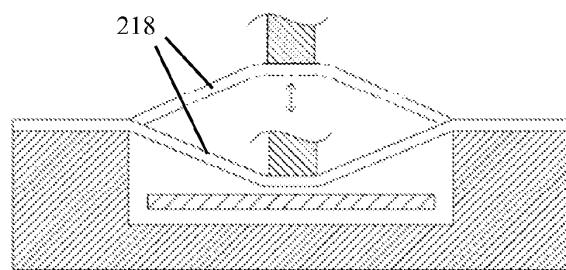


FIG. 11F

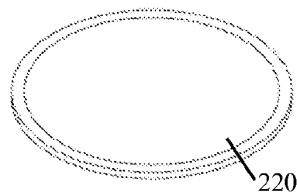


FIG. 12A

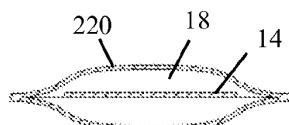


FIG. 12B

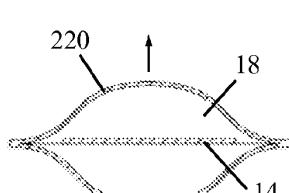


FIG. 12C

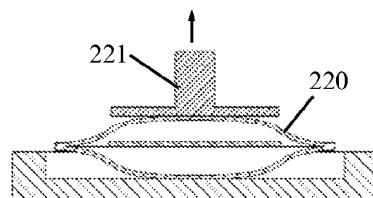


FIG. 12D

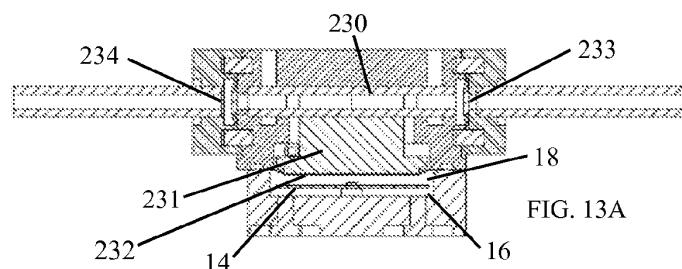


FIG. 13A

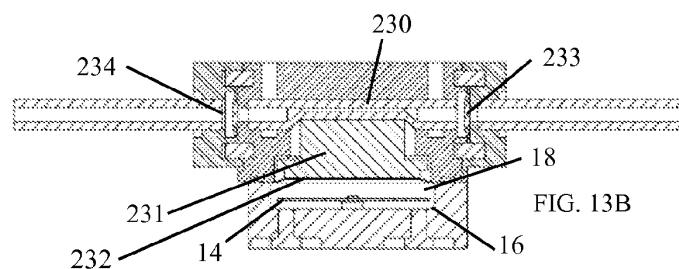


FIG. 13B

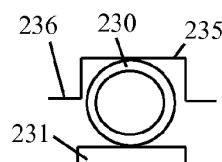


FIG. 13C

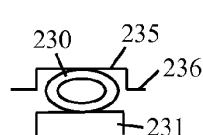


FIG. 13D

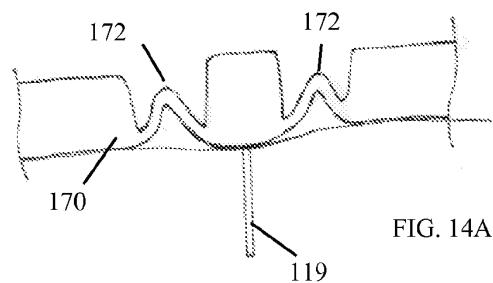


FIG. 14A

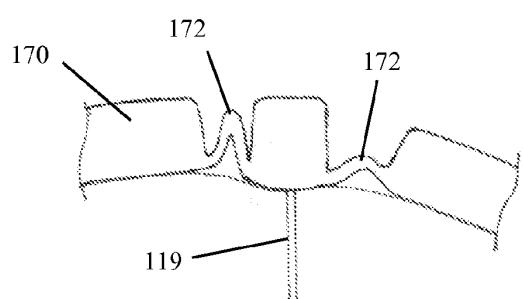


FIG. 14B

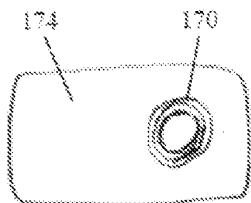


FIG. 14C

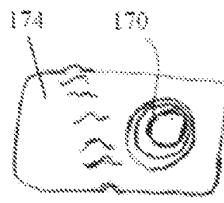


FIG. 14D

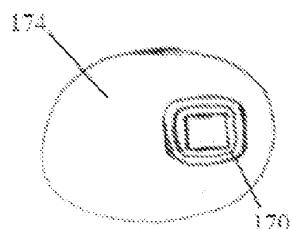


FIG. 14E

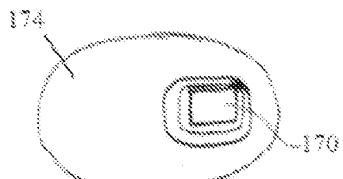


FIG. 14F

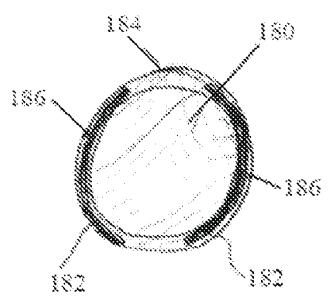


FIG. 15A

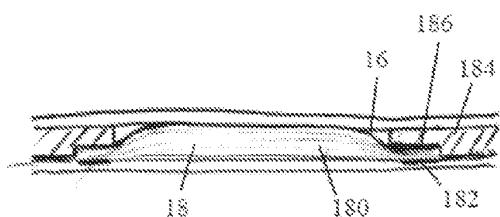


FIG. 15B