



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

**(11) BR 112012006516-5 B1**



**(22) Data do Depósito:** 21/09/2010

**(45) Data de Concessão:** 31/12/2019

**(54) Título:** CONJUNTO E INDICADOR PARA UM DISPOSITIVO DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACO

**(51) Int.Cl.:** A61M 5/145; A61M 5/315.

**(30) Prioridade Unionista:** 23/09/2009 EP 09171134.1.

**(73) Titular(es):** SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH.

**(72) Inventor(es):** DAVID PLUMPTRE; WARREN TERRY; ROBERT VEASEY; MATTHEW JONES; TIMOTHY GILES CLAUGHTON.

**(86) Pedido PCT:** PCT EP2010063842 de 21/09/2010

**(87) Publicação PCT:** WO 2011/036134 de 31/03/2011

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 22/03/2012

**(57) Resumo:** CONJUNTO E INDICADOR PARA DISPOSITIVO DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACO. A presente invenção refere-se a um conjunto para um dispositivo de liberação de fármaco (1), que compreende uma carcaça (2) possuindo uma extremidade proximal e uma extremidade distal, uma haste do pistão (8) e um indicador (13). A haste do pistão (8) é adaptada para ser deslocada de forma distal em relação à carcaça (2), distante de uma posição de partida proximal e em direção a uma posição de indicação para uma primeira condição do conjunto em uma segunda posição de indicação para uma primeira condição do conjunto. A haste do pistão (8) e o indicador (13) são configurados para interagir mecanicamente para a conversão de movimento da haste do pistão (8) em movimento do indicador (13). Um primeiro detentor (21) é fornecido, o qual é configurado para fixar de forma liberável o indicador (13) na primeira posição de indicação é permitido. Um segundo detentor (22) é fornecido, o qual é configurado para assegurar o indicador (13) na segunda posição de indicação de tal modo que o movimento para a primeira posição de indicação é impedido.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**CONJUNTO E INDICADOR PARA UM DISPOSITIVO DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACO**".

Descrição

[001] A presente invenção refere-se a um conjunto para um dispositivo de liberação de fármaco. Além disso, a invenção refere-se a um indicador para um dispositivo de liberação de fármacos.

[002] Em um dispositivo de liberação de fármacos, muitas vezes, um tampão dentro de um cartucho contendo uma pluralidade de doses de um fármaco é deslocado em relação ao cartucho em uma direção distal por uma haste do pistão. Deste modo, uma dose do fármaco pode ser expelida do cartucho.

[003] Os dispositivos de liberação de fármacos são descritos nos documentos WO 2008/031,238 A1 e U.S. 2007/0.197.976 A1, por exemplo.

[004] É um objetivo da presente invenção prover um conjunto e um indicador, facilitando a provisão de um novo, de preferência melhorado, dispositivo de liberação de fármaco.

[005] Este objetivo pode ser conseguido pelo objeto das invenção. Outras características e modalidades vantajosas são o assunto das concretizações.

[006] De acordo com um aspecto, um conjunto para um dispositivo de liberação de fármacos é fornecido. O conjunto pode compreender uma carcaça. A carcaça pode ter uma extremidade proximal e uma extremidade distal. O conjunto pode compreender uma haste do pistão. A haste do pistão pode ser adaptada para ser deslocada distalmente em relação à carcaça de distância a partir de uma posição de início proximal e para uma posição de extremidade distal para a liberação de um fármaco. O conjunto pode compreender um indicador. O indicador pode ser adaptado para indicar pelo menos duas condições

diferentes de funcionamento do conjunto. O indicador pode ser móvel em relação à carcaça a partir de uma primeira posição de indicação para uma primeira condição, por exemplo, uma condição sem primer do conjunto para uma segunda posição de indicação para uma segunda condição, por exemplo, uma condição com inicial do conjunto. A haste do pistão e o indicador podem ser configurados para interagir mecanicamente para o movimento de conversão, de preferência o movimento de rotação da haste do pistão em movimento, de preferência o movimento de rotação do indicador.

[007] O conjunto pode compreender um primeiro detentor. O primeiro detentor pode ser configurado para assegurar de forma liberável o indicador na primeira posição de indicação de tal modo que o movimento para a segunda posição de indicação é permitido. O conjunto pode compreender um segundo detentor. O segundo detentor pode ser configurado para proteger o indicador na segunda posição de indicação de tal modo que o movimento para a primeira posição de indicação é impedido.

[008] Outro aspecto refere-se a um indicador para um dispositivo de liberação de fármacos. O indicador pode compreender um membro interno. O indicador pode compreender um elemento de indicação externo. O elemento de indicação externo pode prover uma superfície de indicação. O elemento de indicação externo pode ser elasticamente ligado ao membro interno por pelo menos um membro flexível.

[009] Outro aspecto refere-se a um indicador para um dispositivo de liberação de fármacos. O indicador pode compreender um membro interno. O indicador pode compreender um elemento de indicação externo. O elemento de indicação externo pode prover uma superfície de indicação. O elemento de indicação externo pode ser elasticamente ligado ao membro interno por pelo menos um membro flexível. O indicador pode compreender pelo menos um primeiro detentor. O indica-

dor pode compreender pelo menos um segundo detentor. O primeiro detentor pode ser adaptado para permitir a rotação do indicador em uma primeira direção. O segundo detentor pode ser adaptado para impedir a rotação do indicador na direção oposta à primeira direção.

[0010] O dispositivo de liberação de fármaco de modo expedito compreende o conjunto descrito acima. O dispositivo de liberação de fármaco pode compreender um cartucho segurando um fármaco. O fármaco pode ser um medicamento líquido, compreendendo, por exemplo, o GLP-1, a insulina de ação prolongada ou de curta ação, heparina ou hormônios de crescimento. Um tampão pode ser retido no cartucho. O tampão pode selar o cartucho de forma proximal. O dispositivo para liberação do fármaco pode ser um dispositivo de injeção. O dispositivo de liberação de fármaco pode ser um dispositivo do tipo caneta, por exemplo, uma caneta do tipo injetora.

[0011] O dispositivo de liberação de fármaco e a carcaça possuem uma extremidade distal e uma extremidade proximal. O termo "extremidade distal" designa que a extremidade do dispositivo de liberação de fármacos ou um componente do mesmo, que está ou é para estar disposta mais próxima de uma extremidade de distribuição do dispositivo de liberação de fármaco. O termo "extremidade proximal" designa a extremidade do dispositivo ou um componente do mesmo, que está ou é para estar disposta mais afastada da extremidade de distribuição do dispositivo.

[0012] De acordo com uma modalidade, o indicador é configurado para ser um indicador de estado inicial. A primeira posição de indicação pode denotar uma condição sem iniciador do dispositivo. A segunda posição de indicação pode denotar uma condição inicial do dispositivo.

[0013] Quando o dispositivo não é inicial, pode haver uma lacuna entre a haste do pistão e o tampão. A lacuna pode surgir de tolerân-

cias de fabricação ou de montagem. No momento da liberação do fármaco, a lacuna pode reduzir a precisão da dose. Assim, um usuário pode liberar uma subdosagem, o que pode ter consequências fatais ou letais.

[0014] A fim de reduzir (em particular remover) a lacuna, o dispositivo pode ser iniciado. Deste modo, uma dose mínima do fármaco, por exemplo, uma dose primária, pode ser fixada e dispensada a partir do cartucho. O indicador pode ser conduzido, em particular girado, pela haste do pistão, quando o dispositivo é iniciado, por exemplo, quando o dispositivo é comutado da condição sem primer para a condição com primer. Devido ao movimento de rotação do indicador, o indicador é comutado da primeira posição de indicação, por exemplo, uma posição sem primer, para a segunda posição de indicação, por exemplo, uma posição com primer. Quando o indicador está na posição com primer, o usuário é indicado que o dispositivo foi iniciado. Desta forma, um dispositivo de liberação de fármacos fácil de utilizar é conseguido, provendo elevada segurança para o usuário. Após a iniciação do dispositivo, uma primeira dose do fármaco pode ser ajustada e entregue ao usuário.

[0015] De acordo com uma modalidade, o segundo detentor fixa de forma não liberável o indicador na segunda posição de indicação enquanto a haste do pistão viaja para a posição de extremidade distal.

[0016] De preferência, o indicador é fixado de forma liberável na primeira posição de indicação através do primeiro detentor. De preferência, o indicador é mantido de forma não liberável na segunda posição de indicação através do segundo detentor. De preferência, o segundo detentor impede a rotação da parte detrás do indicador para a primeira posição de indicação, uma vez que o dispositivo foi iniciado. Assim, o indicador pode permanecer na posição com primer, uma vez que o dispositivo foi iniciado. Desta forma, a distribuição de uma dose

primária adicional e, por conseguinte, dos resíduos de uma dose do fármaco, pode ser evitada. De preferência, o indicador compreende o primeiro detentor e o segundo detentor. O primeiro detentor e o segundo detentor podem compreender ou podem ser incorporados como um recuo respectivo.

[0017] De acordo com uma modalidade, a haste do pistão é girada em uma primeira direção de rotação com relação à carcaça. O indicador pode ser disposto e configurado para mecanicamente interagir com a haste do pistão de tal forma que o indicador seja pelo menos parcialmente girado em conjunto com a haste do pistão na primeira direção de rotação, quando o conjunto comuta da primeira posição de indicação para a segunda posição de indicação.

[0018] De preferência, a primeira direção de rotação é uma direção de liberação. A direção de liberação pode ser anti-horária, por exemplo. A haste do pistão pode conduzir o indicador na direção de liberação para comutar o indicador da primeira posição de indicação para a segunda posição de indicação quando o dispositivo é iniciado. Deste modo, a provisão de um dispositivo eficaz e facilmente manuseado de liberação do fármaco é alcançada.

[0019] De acordo com uma modalidade, o primeiro detentor compreende uma rampa. A rampa pode ser adaptada para fixar de forma liberável o indicador na primeira posição de indicação. A rampa pode subir na primeira direção de rotação.

[0020] De preferência, a rampa reduz o torque necessário para girar o indicador na direção de liberação para comutar o indicador da primeira posição de indicação para a segunda posição de indicação. Desta forma, a força necessária para a rotação do indicador é reduzida e, por conseguinte, o fornecimento de um dispositivo de liberação de fármacos fácil de utilizar é facilitado.

[0021] De acordo com uma modalidade, um membro de aciona-

mento é provido. Um botão de dosagem pode ser provido. O botão de dosagem pode ser móvel em relação à carcaça. O movimento do botão de dosagem pode ser convertido em movimento do membro de acionamento por interação mecânica do botão de dosagem e do membro de acionamento. O movimento do botão de dosagem na direção distal em relação à carcaça pode causar transição do indicador a partir da primeira posição de indicação para a segunda posição de indicação.

[0022] Para dispensar a dose primária, o usuário pode mover o botão de dosagem de forma distal em relação à carcaça. O movimento do botão de dosagem pode ser convertido em movimento de rotação do indicador para comutação do indicador na segunda posição de indicação. Desta forma, um dispositivo de liberação de fármaco facilmente manuseado é alcançado. Etapas adicionais necessárias para indicar a configuração operacional do dispositivo podem ser redundantes.

[0023] De acordo com uma modalidade, pelo menos um elemento contador é provido. O elemento contador pode ser configurado para engatar o respectivo detentor. De preferência, pelo menos um elemento contador é parte do membro de acionamento. Quando o elemento contador engata com um dos detentores, o elemento contador pode ser desengatado do outro detentor.

[0024] O elemento contador pode ser uma protrusão. De preferência, quando o dispositivo não possui primer, o elemento contador engata, de preferência de forma liberável, com o primeiro detentor. O acoplamento liberável pode permitir a rotação do indicador para a segunda posição de indicação quando o dispositivo é iniciado. Depois que o dispositivo foi iniciado, o elemento contador pode engajar, de preferência de forma não liberável, com o segundo detentor. Desta forma, a rotação do indicador da parte detrás da segunda posição de indicação para a primeira posição de indicação pode ser eficazmente

evitada.

[0025] De acordo com uma modalidade, o indicador compreende um membro interno. O indicador pode compreender um elemento de indicação externo. O membro interno e o elemento de indicação externo podem ser elasticamente ligados um ao outro de tal modo que o elemento de indicação externo é móvel com relação ao membro interno quando se muda da primeira posição de indicação para a segunda posição de indicação.

[0026] De preferência, o elemento de indicação externo é móvel no sentido proximal em relação ao membro interno quando da liberação da dose primária. De preferência, o membro interno é um cubo central. De preferência, o elemento de indicação externo é um anel externo.

[0027] De acordo com uma modalidade, o membro interno e o elemento de indicação externo são ligados por meio de pelo menos um membro flexível. Quando o primeiro detentor e o segundo detentor são desengatados do elemento contador, o membro flexível provê uma força que tende a deslocar o elemento indicador na direção distal em relação à carcaça.

[0028] Para desengatar o elemento contador do primeiro detentor quando o indicador é girado para a segunda posição de indicação, o membro flexível pode permitir que o elemento de indicação externo aumente ligeiramente na direção proximal em relação ao membro interno. Assim, o membro flexível pode ser polarizado. O membro flexível pode forçar o elemento de indicação externo de volta na direção distal em relação ao membro interno, para engatar com o segundo detentor depois de o dispositivo ter sido iniciado. Desta maneira, o membro flexível provê uma força para empurrar o segundo detentor para o elemento contador, para segurar de forma eficaz e liberável o indicador na segunda posição de indicação.



[0029] De acordo com uma modalidade, o membro flexível é preso a uma face da extremidade do elemento de indicação externo. O membro flexível pode rodar na direção radial em relação à carcaça. O membro flexível pode ser em forma de S.

[0030] Isto pode ajudar a aumentar a flexibilidade do elemento flexível e, portanto, pode reduzir a força que o usuário deve aplicar para girar o indicador, por exemplo, quando da iniciação do dispositivo.

[0031] De acordo com uma modalidade, o botão de dosagem compreende uma pluralidade de protruções dispostas em uma superfície interna do botão de dosagem. As protruções podem ser configuradas para mecanicamente interagir com pelo menos um membro flexível, tal que o movimento do indicador que se distancia da segunda posição de indicação e volta para a primeira posição de indicação é impedido.

[0032] Quando uma força externa é aplicada para trazer o elemento contador para fora do engate com o segundo detentor, o membro flexível pode encostar-se às protruções. Desta maneira, o comprimento eficaz sobre o qual o membro flexível é dobrado pode ser reduzido e, conseqüentemente, o deslocamento proximal do elemento de indicação externo pode ser evitado. Assim, o indicador pode ser impedido de forma eficaz da comutação da parte detrás da segunda posição de indicação para a primeira posição de indicação.

[0033] De acordo com uma modalidade, o membro interno é configurado para cooperar com a haste do pistão para comutação da primeira posição de indicação para a segunda posição de indicação. O membro interno pode compreender pelo menos uma primeira superfície. O movimento da haste do pistão pode ser convertido em movimento do indicador pela cooperação mecânica da primeira superfície e da haste do pistão.

[0034] De acordo com uma modalidade, o membro interno com-

preende pelo menos uma segunda superfície. A cooperação mecânica da segunda superfície e da haste do pistão pode manter o indicador na primeira posição de indicação.

[0035] De acordo com uma modalidade, a primeira superfície projeta-se radialmente para fora a partir do membro interno. A segunda superfície pode ser disposta mais perto de uma extremidade proximal da haste do pistão do que a primeira superfície. Uma distância angular entre a segunda superfície e a haste do pistão pode ser menor do que uma distância angular entre a primeira superfície e a haste do pistão.

[0036] De preferência, a segunda superfície interage mecanicamente com a haste do pistão antes de o dispositivo ser iniciado, por exemplo, em um estado inicial do dispositivo, no qual a haste do pistão está na posição de partida proximal. Devido à cooperação mecânica da segunda superfície e da haste do pistão, a rotação não intencional do indicador para a segunda posição de indicação, em que o indicador indica que o dispositivo foi iniciado, pode ser evitada. Assim, a indicação errônea da condição iniciada do dispositivo antes de o dispositivo ter iniciado é evitada.

[0037] De preferência, a primeira superfície interage mecanicamente com a haste do pistão quando o dispositivo é iniciado, em particular quando da liberação da dose primária. Desta forma, a rotação da haste do pistão pode ser eficazmente convertida em rotação do indicador para comutar o indicador da primeira posição de indicação para a segunda posição de indicação.

[0038] De acordo com uma modalidade preferida, um conjunto para um dispositivo de liberação de fármacos é fornecido. O conjunto compreende uma carcaça possuindo uma extremidade proximal e uma extremidade distal, uma haste do pistão, que é adaptada para ser deslocada de forma distal em relação à carcaça distante de uma posição de partida proximal e para uma posição de extremidade distal para a

liberação de um fármaco, e um indicador para indicar pelo menos duas diferentes condições de funcionamento do conjunto. O indicador é móvel com relação à carcaça a partir de uma primeira posição de indicação para uma primeira condição do conjunto para uma segunda posição de indicação para uma segunda condição de o conjunto. A haste do pistão e o indicador são configurados para interagir mecanicamente para a conversão de movimento da haste do pistão em movimento do indicador. Um primeiro detentor é fornecido, o qual é configurado para assegurar de forma liberável o indicador na primeira posição de indicação, tal que o movimento para a segunda posição de indicação é permitido, e um segundo detentor é fornecido, o qual é configurado para assegurar o indicador na segunda posição de indicação, tal que o movimento para a primeira posição de indicação é impedido.

[0039] O dispositivo, em particular o indicador, pode fornecer claros sinais visuais indicando ao usuário se o dispositivo está na primeira condição, por exemplo, a condição sem primer, ou na segunda condição, por exemplo, a condição com primer. Como o sinal é de preferência binário, pode ser muito difícil mal interpretá-lo. Assim, um dispositivo de liberação de fármaco facilmente manuseado e fácil de utilizar é conseguido provendo elevada segurança para o usuário.

[0040] Claro que as características descritas acima em ligação com os diferentes aspectos e modalidades podem ser combinadas umas com as outras e com as características descritas abaixo.

[0041] Características e refinamentos adicionais tornam-se evidentes a partir da seguinte descrição das modalidades exemplares em conexão com as figuras que a acompanham.

[0042] A figura 1 mostra esquematicamente uma vista seccional em perspectiva de uma modalidade exemplar de um dispositivo de liberação de fármaco,

[0043] a figura 2 mostra esquematicamente uma vista seccional em

perspectiva de uma parte do dispositivo de liberação de fármacos da figura 1,

[0044] a figura 3 mostra esquematicamente uma vista lateral em perspectiva de uma parte do dispositivo de liberação de fármacos da figura 2,

[0045] a figura 4 mostra esquematicamente uma vista seccional em perspectiva de parte do dispositivo de liberação de fármacos da figura 3,

[0046] a figura 5 mostra esquematicamente uma vista seccional em perspectiva de uma parte do dispositivo de liberação de fármacos da figura 1 em uma condição sem primer,

[0047] a figura 6 mostra esquematicamente uma vista seccional em perspectiva de uma parte do dispositivo de liberação de fármacos da figura 1 em uma condição com primer,

[0048] a figura 7 mostra esquematicamente uma vista seccional em perspectiva de uma parte do dispositivo de liberação de fármacos da figura 1,

[0049] a figura 8 mostra esquematicamente uma vista superior da parte do dispositivo de liberação de fármaco das figuras 3 e 4,

[0050] a figura 9 mostra esquematicamente uma vista seccional em perspectiva de uma parte do dispositivo de liberação de fármacos da figura 1 durante a mudança da condição sem primer para a condição com primer.

[0051] Como elementos, os elementos do mesmo tipo e os elementos que atuam de forma idêntica podem ser fornecidos com os mesmos números de referência nas figuras.

[0052] Na figura 1, um dispositivo de liberação de fármacos 1 é mostrado. O dispositivo de liberação de fármacos 1 compreende um suporte do cartucho 3. O dispositivo 1 compreende um cartucho 4. O cartucho 4 é retido no suporte do cartucho 3. O suporte do cartucho 3

estabiliza o cartucho 4 mecanicamente.

[0053] O cartucho 4 tem uma pluralidade de doses de um medicamento 31. O fármaco 31 é de preferência um medicamento líquido, compreendendo, por exemplo, GLP-1, insulina, insulina de curta ação ou longa ação, heparina ou hormônios de crescimento. O termo "fármaco", tal como aqui utilizado, de preferência significa uma formulação farmacêutica contendo pelo menos um composto farmacologicamente ativo.

[0054] Em uma modalidade em que o composto farmacologicamente ativo tem um peso molecular até 1500 Da e/ou é um peptídeo, uma proteína, um polissacarídeo, uma vacina, um ADN, um ARN, uma enzima, um anticorpo, um hormônio ou um oligonucleotídeo ou uma mistura do composto acima mencionado farmacologicamente ativo, em que:

[0055] em uma modalidade adicional, o composto farmacologicamente ativo é útil para o tratamento e/ou profilaxia da diabetes mellitus ou complicações associadas com diabetes mellitus, tais como retinopatia diabética, distúrbios tromboembólicos, tais como tromboembolismo de veia profunda ou pulmonar, síndrome coronária aguda (SCA), angina, infarto do miocárdio, câncer, degeneração macular, inflamação, febre dos fenos, aterosclerose e / ou artrite reumatoide;

[0056] em uma modalidade adicional, o composto farmacologicamente ativo compreende pelo menos um peptídeo para o tratamento e / ou profilaxia da diabetes mellitus ou complicações associadas com diabetes mellitus, tais como retinopatia diabética;

[0057] em uma modalidade adicional, o composto farmacologicamente ativo compreende pelo menos uma insulina humana ou um análogo ou derivado de insulina humana, o peptídeo tipo glucagon (GLP-1) ou um análogo ou derivado do mesmo, ou exedin-3 ou exedin-4 ou um análogo ou derivado de exedin-3 ou exedin-4.

[0058] Análogos de insulina são, por exemplo, Gly (A21), Arg (B31), insulina humana Arg (B32), Lys (B3), insulina humana Glu (B29), Lys (B28), insulina humana Pro (B29), insulina humana Asp (B28); insulina humana, em que a prolina na posição B28 é substituída por Asp, Lys, Leu, Val ou Ala e em que na posição B29 Lys pode ser substituído por Pro; insulina humana Ala (B26); insulina humana Des (B28-B30), insulina humana Des (B27) e insulina humana Des (B30).

[0059] Derivados de insulina são, por exemplo, insulina humana B29-N-miristoil-des (B30), insulina humana B29-N-palmitoil-des (B30), insulina humana B29-N-miristoil; insulina humana B29-N-palmitoil; insulina humana B28-N-miristoil LysB28ProB29; insulina humana B28-N-palmitoil-LysB28ProB29; insulina humana B30-N-miristoil-ThrB29LysB30; insulina humana B30-N-palmitoil-ThrB29LysB30; insulina humana B29-N-(N-palmitoil-Y-glutamil)-des (B30); insulina humana B29-N-(N-lithocholyl-Y-glutamil)-des (B30); insulina humana B29-N-( $\omega$ -carboxiheptadecanoil)-des (B30) e insulina humana B29-N-( $\omega$ -carboxihepta-decanoil).

[0060] Exendin-4, por exemplo, significa exendin-4 (1-39), um peptídeo da sequência H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-NH<sub>2</sub>.

[0061] Derivados de Exendin-4 são, por exemplo, selecionados a partir da seguinte lista de compostos:

[0062] H-(Lys) 4-des Pro36, des Pro37 exendin-4 (1-39)-NH<sub>2</sub>,

[0063] H-(Lys) 5-des Pro36, des Pro37 exendin-4 (1-39)-NH<sub>2</sub>,

[0064] des Pro36 [Asp28] exendin-4 (1-39),

[0065] des Pro36 [IsoAsp28] exendin-4 (1-39),

[0066] des Pro36 [Met (O) 14, Asp28] exendin-4 (1-39),

[0067] des Pro36 [Met (O) 14, IsoAsp28] exendin-4 (1-39),

[0068] des Pro36 [Trp (O2) 25, Asp28] exendin-4 (1-39),

- [0069] des Pro36 [Trp (O2) 25, IsoAsp28] exendin-4 (1-39),
- [0070] des Pro36 [Met (O) 14 Trp (O2) 25, Asp28] exendin-4 (1-39),
- [0071] des Pro36 [Met (O) 14 Trp (O2) 25, IsoAsp28] exendin-4 (1-39), ou
- [0072] des Pro36 [Asp28] Exendin-4(1-39),
- [0073] des Pro36 [IsoAsp28] Exendin-4(1-39),
- [0074] des Pro36 [Met(O)14, Asp28] Exendin-4(1-39),
- [0075] des Pro36 [Met(O)14, IsoAsp28] Exendin-4(1-39),
- [0076] des Pro36 [Trp(O2)25, Asp28] Exendin-4(1-39),
- [0077] des Pro36 [Trp(O2)25, IsoAsp28] Exendin-4(1-39),
- [0078] des Pro36 [Met(O)14 Trp(O2)25, Asp28] Exendin-4(1-39),
- [0079] des Pro36 [Met(O)14 Trp(O2)25, IsoAsp28] Exendin-4(1-39)
- [0080] em que o grupo-Lys6-NH2 pode ser ligado ao terminal-C do derivado de exendin-4;
- [0081] ou um derivado de exendin-4 da sequência
- [0082] H-(Lys)6-des Pro36 [Asp28] Exendin-4(1-39)-Lys6-NH2,
- [0083] des Asp28 Pro36, Pro37, Pro38Exendin-4(1-39)-NH2,
- [0084] H-(Lys)6-des Pro36, Pro38 [Asp28] Exendin-4(1-39)-NH2,
- [0085] H-Asn-(Glu)5des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendin-4(1-39)-NH2,
- [0086] des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
- [0087] H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
- [0088] H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
- [0089] H-(Lys)6-des Pro36 [Trp(O2)25, Asp28] Exendin-4(1-39)-Lys6-NH2,
- [0090] H-des Asp28 Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O2)25] Exendin-4(1-

39)-NH<sub>2</sub>,

[0091] H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O<sub>2</sub>)25, Asp28]  
Exendin-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,

[0092] H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O<sub>2</sub>)25, Asp28]  
Exendin-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,

[0093] des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O<sub>2</sub>)25, Asp28] Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH<sub>2</sub>,

[0094] H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O<sub>2</sub>)25, Asp28]  
Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH<sub>2</sub>,

[0095] H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O<sub>2</sub>)25, Asp28]  
Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH<sub>2</sub>,

[0096] H-(Lys)6-des Pro36 [Met(O)14, Asp28] Exendin-4(1-39)-Lys6-NH<sub>2</sub>,

[0097] des Met(O)14 Asp28 Pro36, Pro37, Pro38 Exendin-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,

[0098] H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] Exendin-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,

[0099] H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28]  
Exendin-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,

[00100] des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH<sub>2</sub>,

[00101] H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28]  
Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH<sub>2</sub>,

[00102] H-Asn-(Glu)5 des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28]  
Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH<sub>2</sub>,

[00103] H-Lys6-des Pro36 [Met(O)14, Trp(O<sub>2</sub>)25, Asp28] Exendin-4(1-39)-Lys6-NH<sub>2</sub>,

[00104] H-des Asp28 Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Trp(O<sub>2</sub>)25]  
Exendin-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,

[00105] H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28]



Exendin-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,

[00106] H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Trp(O2)25, Asp28] Exendin-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,

[00107] des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Trp(O2)25, Asp28] Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH<sub>2</sub>,

[00108] H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Trp(O2)25, Asp28] Exendin-4(S1-39)-(Lys)6-NH<sub>2</sub>,

[00109] H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Trp(O2)25, Asp28] Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH<sub>2</sub>;

[00110] ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato de qualquer um dos derivados de Exedin-4 acima mencionados.

[00111] Os hormônios são, por exemplo, os hormônios da hipófise ou hormônios do hipotálamo ou peptídeos ativos regulamentares e seus antagonistas, conforme listado no Rote Liste, ed. 2008, capítulo 50, tal como Gonadotrofina (folitropin, Lutropin, Choriongonadotrofina, menotropin), Somatropina (somatropin), desmopressin, Terlipressin, Gonadorelin, Triptorelin, leuprorrelin, buserelin, nafarelin, goserelin.

[00112] Um polissacarídeo é, por exemplo, um glucosaminoglicano, um ácido hialurônico, uma heparina, uma heparina de baixo peso molecular ou uma heparina de peso molecular ultrabaixo ou seu derivado, ou um sulfatado, por exemplo, uma forma de polissulfatados dos polissacarídeos acima mencionados, e/ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Um exemplo de um sal farmaceuticamente aceitável de uma heparina de peso polissulfatada de baixo peso molecular é sódio enoxaparin.

[00113] Os sais farmaceuticamente aceitáveis são, por exemplo, sais de adição de ácido e os sais básicos. Os sais de adição de ácido são, por exemplo, sais HCl ou HBr. Sais básicos são, por exemplo, sais possuindo um cátion selecionado a partir álcali ou alcalino, por exemplo, Na<sup>+</sup> ou K<sup>+</sup>, ou Ca<sup>2+</sup>, ou um íon amônio

$N+(R1)(R2)(R3)(R4)$ , em que R1 a R4 independentemente uns dos outros significam: hidrogênio, um grupo C1 - C6-alquila opcionalmente substituído, um grupo C2-C6-alquenila opcionalmente substituído, um grupo C6-C10-arila opcionalmente substituído, ou um grupo C6-C10-heteroarila opcionalmente substituído. Outros exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis são descritos em "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17. ed. Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company, Easton, Pa., EUA, 1985 e na Enciclopédia de Tecnologia Farmacêutica.

[00114] Solvatos farmacologicamente aceitáveis são, por exemplo, hidratos.

[00115] O cartucho 4 tem uma saída 5. O fármaco 31 pode ser dispensado a partir do cartucho 4 através da saída 5. O dispositivo 1 compreende uma tampa 14 que protege o cartucho 4 contra influências externas.

[00116] O dispositivo de liberação de fármacos 1 pode ser um dispositivo de injeção. O dispositivo de liberação de fármacos 1 pode ser um dispositivo do tipo caneta, em particular um injetor do tipo caneta. O dispositivo 1 pode ser um dispositivo descartável ou um reutilizável. De preferência, o dispositivo 1 é um dispositivo de dose fixa, em particular um dispositivo configurado para dispensar doses do fármaco 31, que não podem ser variadas pelo usuário. Alternativamente, o dispositivo 1 pode ser configurado para dispensar doses do fármaco 31 variáveis, de preferência configuráveis pelo usuário. O dispositivo de liberação de fármacos 1 pode ser um dispositivo acionado manualmente, em particular não eletricamente.

[00117] O dispositivo de liberação de fármacos 1 compreende uma carcaça 2. O dispositivo de liberação de fármacos 1 e a carcaça 2 possuem uma extremidade distal e uma extremidade proximal. O termo "extremidade distal" designa aquela extremidade do dispositivo de

liberação de fármacos 1 ou um componente seu, que é ou para ser disposto mais próximo de uma extremidade de liberação do dispositivo de liberação de fármacos 1. A extremidade distal do dispositivo 1 está indicada pela seta 15. O termo "extremidade proximal" designa aquela extremidade do dispositivo 1 ou um componente seu, que é ou é para ser disposta mais afastada da extremidade de liberação do dispositivo 1. A extremidade proximal do dispositivo 1 está indicada pela seta 16.

[00118] O dispositivo de liberação de fármacos 1 compreende um tampão 7. O tampão 7 é retido no cartucho 4. O tampão 7 é móvel com relação ao cartucho 4. O tampão 7 sela o cartucho 4 de forma proximal. O movimento do tampão 7 na direção distal em relação ao cartucho 4 faz com que o fármaco 31 seja liberado a partir do cartucho 4 através da saída 5.

[00119] O dispositivo 1 compreende uma haste do pistão 8. A haste do pistão 8 opera através da carcaça 2 do dispositivo de liberação de fármacos 1. A haste do pistão 8 é rotativa em uma direção de liberação com relação à carcaça 8 para a liberação de uma dose. A haste do pistão 8 é designada para transferir o movimento axial por meio do dispositivo de liberação de fármacos 1, por exemplo, com a finalidade de distribuir o fármaco 31. Em particular, a haste do pistão 8 é designada para transferir a força para o tampão 7, assim, empurrando o tampão 7 na direção distal em relação ao cartucho 4. Deste modo, uma dose do fármaco 31 é dispensada a partir do cartucho 4. O tamanho da dose dispensada é determinado pela distância através da qual o tampão 7 é deslocado na direção distal em relação ao cartucho 4.

[00120] O dispositivo 1 compreende um mecanismo de acionamento. O mecanismo de acionamento é disposto dentro da carcaça 2 do dispositivo de liberação de fármacos 1. O mecanismo de acionamento compreende um botão de dosagem 12. O botão de dosagem 12 pode compreender ou pode ser incorporado como uma luva. O botão de do-

sagem 12 é móvel com relação à carcaça 2. De preferência, o botão de dosagem 12 é estriado para a carcaça 2. O botão de dosagem 12 é móvel na direção proximal em relação à carcaça 2 para a fixação de uma dose do fármaco 31. O botão de dosagem 12 é móvel na direção distal em relação à carcaça 2 para a liberação da dose do fármaco 31.

[00121] A distância pela qual o botão de dosagem 12 é movido de forma proximal em relação à carcaça 2 para a fixação da dose do fármaco 31 pode determinar o tamanho da dose. Uma posição da extremidade proximal e uma posição da extremidade distal do botão de dosagem 12 com relação à carcaça 2 são determinadas por uma característica de parada respectiva (não explicitamente mostrado) limitando o movimento proximal ou distal do botão de dosagem 12 com relação à carcaça 2.

[00122] O mecanismo de acionamento compreende um membro de acionamento 11. O membro de acionamento 11 pode compreender ou pode ser incorporado como uma luva. O membro de acionamento 11 é axialmente móvel em relação à carcaça 2. O membro de acionamento 11 é impedido de girar em relação à carcaça 11. O membro de acionamento 11 é fixado contra o movimento em relação ao botão de dosagem 12. O movimento axial do botão de dosagem 12 é convertido em movimento axial do membro de acionamento 11 com relação à carcaça 2.

[00123] Uma força aplicada pelo usuário faz com que o botão de dosagem 12 a ser movido de forma distal em relação à carcaça 2 seja transferido para a haste do pistão 8 pelo mecanismo de acionamento para dispensar a dose (ver figuras 1 e 9). A haste do pistão 8 compreende uma rosca 9B. A rosca 9B é disposta na seção da extremidade proximal da haste do pistão 8. A rosca 9B é formada sobre braços flexíveis da haste do pistão 8 (ver braços 32A, 32B na figura 9). O membro de acionamento 11 compreende uma rosca de acasalamento 11A.

A rosca 11A é disposta em uma superfície interna do membro de acionamento 11. A rosca 11A compreende uma rampa de um lado. Devido à cooperação mecânica da rosca 9B e da rosca de acasalamento 11A o movimento axial do membro de acionamento 11 é convertido em rotação da haste do pistão 8 na direção de liberação para a dispensa de uma dose do fármaco 31. O eixo de rotação é um eixo principal longitudinal da carcaça 2 ou do dispositivo 1. De preferência, o eixo de rotação corre ao longo da haste do pistão 8 e, em particular, ao longo de uma direção principal de extensão da haste do pistão 8.

[00124] A haste do pistão 8 compreende uma rosca 9A adicional. Devido à cooperação mecânica da rosca 9A e da rosca de acasalamento de um componente adicional do mecanismo de acionamento (não explicitamente mostrado), a haste do pistão 8 desloca-se no sentido distal em relação à carcaça 2 para distribuir a dose do fármaco 31. Deste modo, a partir da liberação de uma dose primária, o que é explicado mais tarde com maiores detalhes, para liberação de uma última dose do fármaco 31 mantida no cartucho 4, a haste do pistão 8 viaja de forma distal em relação à carcaça 2 longe de uma posição de partida proximal e para uma posição da extremidade distal para a liberação do fármaco 31.

[00125] Em um estado inicial do dispositivo 1, por exemplo, uma condição sem primer do dispositivo 1, existe uma lacuna 33 entre a haste do pistão 8 e o tampão 7, tal como indicado na figura 1. A lacuna 33 surge a partir de tolerâncias de fabricação ou de conjunto. O tamanho da lacuna 33 pode variar. No entanto, quando da liberação do fármaco 31, a lacuna 33 entre a haste do pistão 8 e o tampão 7 reduz a precisão da dose, porque a haste do pistão 8 tem de fechar a lacuna 33 antes de o tampão 7 ser avançado e o fármaco 31 ser expelido.

[00126] A fim de reduzir (em particular para remover) a lacuna 33, o dispositivo 1 tem de ser com primer. Para a inicialização do dispositivo

1, muitas vezes, uma dose mínima do fármaco 31, por exemplo, uma dose primária, é definida e dispensada do cartucho 4. Apesar da dispensa de uma dose primária, a distância entre a haste do pistão 8 e o tampão 7 é removida e uma pequena quantidade do fármaco 31 é dispensada do cartucho 4. Depois, a haste do pistão 8 encosta-se ao tampão 7, isto é, a lacuna 33 entre a haste do pistão 8 e o tampão 7 foi removida. Depois de ter sido removida a lacuna 33, o dispositivo 1 está pronto para a fixação e a liberação de uma primeira dose do fármaco 31 para o usuário.

[00127] Muitas vezes, é difícil para o usuário perceber se o dispositivo 1 foi preparado ou não, isto é, se o dispositivo 1 está pronto para prover a primeira dose. No entanto, é crucial para o usuário saber se o dispositivo 1 foi iniciado ou não, já que caso o usuário erroneamente inicie o dispositivo 1, e este já tenha sido iniciado, o usuário pode perder uma dose do fármaco 31. Por outro lado, se o usuário dispensa a primeira dose, considerando que o dispositivo 1 já foi preparado, ele pode injetar uma subdosagem, o que pode ter consequências fatais, ou mesmo letais para o usuário.

[00128] A fim de distinguir o dispositivo 1 inicializado que está pronto para a fixação e liberar a primeira dose para o usuário, a partir do dispositivo sem primer 1, por exemplo, a fim de indicar se a dose primária foi dispensada ou não, o dispositivo 1 compreende um indicador 13 (ver em particular nas figuras 2 a 4). O indicador 13 é um indicador de status inicial. O indicador 13 é adaptado para indicar duas condições de funcionamento diferentes, a saber, a condição com primer (ver figura 6) e a condição sem primer (ver figura 5), do dispositivo 1.

[00129] O indicador 13 é disposto na seção da extremidade proximal do dispositivo 1. O indicador 13 é retido no botão de dosagem 12. O indicador 13 é girado com relação ao botão de dosagem 12 de um modo limitado. O indicador 13 é fixado contra o deslocamento proximal

em relação ao botão de dosagem 12 e, portanto, com relação ao membro de acionamento 11, por meio da cooperação mecânica, em particular, encontro de uma face de extremidade proximal do indicador 13 com uma face interna proximal 30 do botão de dosagem 12 (ver figura 2). O indicador 13 é fixado contra o deslocamento distal em relação ao botão de dosagem 12 e, portanto, com relação ao membro de acionamento 11, através da cooperação mecânica, em particular, encontro de uma face da extremidade distal do indicador 13 com uma face da extremidade proximal do o membro de acionamento 11.

[00130] O indicador 13 é configurado para mecanicamente cooperar com a haste do pistão 8 quando o dispositivo 1 é inicializado, em particular, quando a dose primária é dispensada. Quando a haste do pistão 8 é girada no sentido de liberação com relação à carcaça 2 para dispensar a dose primária, a haste do pistão 8 interage com o indicador 13 de tal modo que o indicador 13 se segue, de uma forma limitada, para girar a haste do pistão 8 na direção de liberação.

[00131] O indicador 13 compreende um membro interno 18, como mostrado na figura 2, por exemplo. O membro interno 18 é adaptado para cooperar com a haste do pistão 8. O indicador 13 compreende um elemento de indicação externo 17 (ver figura 2 e também as figuras 3 e 4). O elemento de indicação externo 17 é radialmente deslocado a partir do membro interno 18. Em particular, uma superfície externa, por exemplo, uma superfície de indicação 17A, 17B, do elemento de indicação externo 17 é disposta mais próxima da superfície interna do botão de dosagem 12 do que uma superfície externa do membro interno 18. O membro interno 18 atinge ainda na direção proximal em relação à carcaça 2 do que o elemento de indicação externo 17, a fim de permitir a cooperação mecânica do membro interno 17 com a haste do pistão 8. O membro interno 18 é parcialmente disposto no interior do elemento de indicação externo 17. O elemento de indicação exter-

no 17 pode incluir, ou pode ser incorporado como um anel externo. O membro interno 18 pode incluir ou pode ser incorporado como um cubo central.

[00132] O elemento de indicação externo 17 é ligeiramente móvel de forma axial com relação ao membro interno 18 enquanto liberando a dose principal, que é explicada em ligação com as figuras 5 e 6 em mais detalhe. O elemento de indicação externo 17 é elasticamente ligado ao membro interno 18 por meio de uma pluralidade de membros flexíveis 23 (ver figuras 3 e 4). O respectivo membro flexível 23 é uma teia flexível. Os membros flexíveis 23, o membro interior 18 e o elemento de indicação externo 17 são formados unitariamente.

[00133] Os membros flexíveis 23 são fixados à face da extremidade proximal do elemento de indicação externo 17 e o membro interno 18. Em particular, os membros flexíveis 23 elasticamente ligam a face da extremidade proximal do membro interno 18 com a face da extremidade proximal do elemento de indicação externo 17. Os membros flexíveis 23 estendem-se na direção radial em relação à carcaça 2. Os membros flexíveis 23 são em forma de S. Isto pode ajudar a aumentar a flexibilidade dos membros flexíveis 23 e, conseqüentemente, podem reduzir a força que o usuário deve aplicar para girar o indicador 13, por exemplo, quando da inicialização do dispositivo 1. Assim, um dispositivo de liberação de fármacos 1 fácil de utilizar é alcançado.

[00134] Quando o dispositivo 1 é montado, em particular quando o botão de dosagem 12 é montado sobre o indicador 13, o botão de dosagem 12 força o membro interno 18 na direção distal em relação à carcaça 2, assim deformando os membros flexíveis 23. Esta deformação tende a enviesar o elemento de indicação externo 17 na direção distal em relação à carcaça 2 e distalmente sobre o membro de acionamento 11, o que é explicado mais tarde em maiores detalhes.

[00135] O membro interno 18 compreende uma primeira superfície



de interação 20. A primeira superfície de interação 20 é disposta na seção de extremidade distal do membro interno 18. A primeira superfície de interação 20 sobressai radialmente para fora a partir do membro interno 18. A primeira superfície de interação 20 e o membro interno 18 são unitariamente formados.

[00136] Quando a haste do pistão 8 é girada para dispensar a dose primária, a haste do pistão 8, em particular o braço flexível 32A (ver figura 9) da haste do pistão 8 é movida em direção à primeira superfície de interação 20 até que o braço flexível 32A confina com a primeira superfície de interação 20. Quando a haste do pistão 8 é girada ainda mais na direção de liberação com relação à carcaça 2, o braço flexível 32A aplica uma força sobre a primeira superfície de interação 20 e, portanto, para o indicador 13. Por conseguinte, a haste do pistão 8 gira o indicador 13 na direção de liberação com relação à carcaça 2, assim comutando com o indicador 13 a partir de uma primeira posição de indicação, por exemplo, a posição do indicador 13, quando o dispositivo 1 está na condição sem primer, para uma segunda posição de indicação, por exemplo, a posição do indicador 13, quando o dispositivo 1 está na condição com primer.

[00137] Para indicar as condições de funcionamento diferentes, por exemplo, a condição com primer e a condição sem primer do dispositivo 1, o elemento de indicação externo 17 provê duas primeiras superfícies de indicação 17A. O elemento de indicação externo 17 provê duas segundas superfícies de indicação 17B. As respectivas superfícies de indicação 17a e 17b são diferentes uma da outra. Por exemplo, a primeira superfície de indicação 17A pode compreender uma cor diferente em comparação com a segunda superfície de indicação 17A. De preferência, a primeira superfície de indicação 17A compreende uma cor laranja ou vermelha para indicar que o dispositivo 1 está sem primer. A segunda superfície de indicação 17A pode compreender

uma cor verde ou branca, para indicar que o dispositivo 1 está com primer.

[00138] As duas primeiras superfícies de indicação 17 estão dispostas de forma oposta. As duas segundas superfícies de indicação 17B estão dispostas de forma oposta. O botão de dosagem 12 compreende duas aberturas 25. As duas aberturas 25 estão dispostas de forma oposta. As aberturas 25 axialmente sobrepõem-se ao elemento de indicação externo 17, em particular as respectivas superfícies de indicação 17a, 17b.

[00139] Na primeira posição de indicação, por exemplo, quando o dispositivo 1 está na condição sem primer, uma respectiva primeira superfície de indicação 17A é visível através de uma respectiva abertura 25. Quando o indicador 13 e, por conseguinte, o elemento de indicação externo 17 for girado para a segunda posição de indicação, por exemplo, quando o dispositivo 1 for comutado para a condição com inicializador, devido à distribuição da dose primária, uma respectiva segunda superfície de interação 17B está visível através de uma respectiva abertura 25. Deste modo, o usuário reconhece facilmente em qual condição de operação do dispositivo 1 está, independentemente da posição do dispositivo 1 com relação ao usuário. Assim, um dispositivo de liberação de fármacos 1 muito fácil de utilizar e seguro é alcançado.

[00140] Quando o dispositivo 1 está sem primer, isto é, quando o indicador 13 encontra-se na primeira posição de indicação, as forças aplicadas externamente, tal como as geradas por impacto de vibração ou adulteração do usuário, podem fazer com que o indicador 13 seja involuntariamente girado para a segunda posição de indicação tal que a primeira superfície de indicação 17A, por exemplo, as superfícies laranja, saem de vista e de tal forma que o usuário é erroneamente indicado que o dispositivo 1 foi iniciado. A fim de evitar que o indicador

13 seja girado na segunda posição de indicação sem ter inicializado o dispositivo, que pode ter consequências fatais para o usuário, o membro interno 18 compreende uma segunda superfície de interação 19.

[00141] A segunda superfície de interação 19 e o membro interno 18 são formados unitariamente. A segunda superfície de interação 19 é parte de uma nervura. A segunda superfície de interação 19 é disposta mais perto da seção da extremidade proximal do membro interno 18 do que a primeira superfície de interação 20. Isto facilita a interação da haste do pistão 8 e o membro interno 18, quando o dispositivo 1 está no estado inicial, isto é, quando a haste do pistão 8 está na posição de início proximal.

[00142] A segunda superfície de interação 19 tem uma menor distância angular em relação à haste do pistão 8, em particular no que diz respeito ao braço flexível 32B da haste do pistão 8 (ver figura 2 e, em particular, a seta 29 na figura 8), do que a primeira superfície de interação 20 em relação ao braço flexível 32A, quando o dispositivo 1 está no estado inicial. De preferência, o indicador 13 é estriado para a haste do pistão 8 pela cooperação mecânica da segunda superfície de interação 19 e do braço flexível 32B. A cooperação mecânica da segunda superfície de interação 19 e do braço flexível 32B impede a rotação não intencional do indicador 13 e, portanto, do elemento de indicação externo 17 na direção de liberação e, consequentemente, para a segunda posição de indicação quando o dispositivo 1 está no estado inicial. Em outras palavras, o indicador 13 é mantido na primeira posição de indicação através da cooperação mecânica da superfície de interação 19 e a haste do pistão 8. Além disso, para manter o indicador 13 na primeira ou na segunda posição de indicação, o elemento de indicação externo 17 compreende dois primeiros detentores 21, como mostrado na figura 5. O respectivo primeiro detentor 21 é um recuo. O elemento externo 17 compreende dois segundos detentores de indica-

ção 22, como mostrado na figura 6. O respectivo segundo detentor 22 é um recuo. Os respectivos detentores 21, 22 são dispostos na seção de extremidade distal do elemento de indicação externo 17.

[00143] Os dois primeiros detentores 21 são dispostos de forma oposta. Os dois segundos detentores 22 são dispostos de forma oposta. Os primeiros detentores 21 e os segundos detentores 22 são formados unitariamente com o elemento de indicação externo 17. De preferência, os detentores 21, 22 são moldados ou branqueados em um elemento de indicação externo 17.

[00144] O dispositivo 1 compreende dois elementos contadores 24. Os elementos contadores 24 são parte do membro de acionamento 11. Os elementos contadores 24 estão dispostos de forma oposta. O membro de acionamento 11 e os elementos contadores 24 são unitariamente formados. O respectivo elemento contador 24 é uma protrusão, saliente a partir do membro de acionamento 11 no sentido proximal em relação à carcaça 2.

[00145] O respectivo elemento contador 24 engata com um respectivo detentor 21 ou 22 para manter o elemento de indicação externo 17 e, por conseguinte, o indicador 13 em uma respectiva posição de indicação. Em outras palavras, na primeira posição de indicação, por exemplo, na posição sem primer, o respectivo elemento contador 24 é engatado com o respectivo primeiro detentor 21. Na segunda posição de indicação, por exemplo, na posição com primer, o respectivo elemento contador 24 é engatado com o respectivo segundo detentor 22. Em particular, quando os elementos contadores 24 estão envolvidos com os primeiros detentores 21, os segundos detentores 22 são desengatados e vice-versa.

[00146] Os primeiros detentores 21 compreendem uma rampa. A rampa sobe na direção de rotação da haste do pistão 8, isto é, na direção de liberação. A rampa é adaptada para fixar de forma móvel o in-

dicador 13 na primeira posição de indicação. A rampa reduz o binário necessário para rodar o indicador 13 na direção de liberação e para fora do engate com os elementos contadores 24, enquanto da dispensa da dose principal. Quando o indicador 13 é girado no sentido de liberação, o elemento contador 24 desliza ao longo da rampa, sendo assim levado para fora do engate com os detentores 21.

[00147] Os membros flexíveis 23 fixados à face de extremidade proximal do elemento de indicação 17 permitem que o elemento de indicação externo 17 suba ao longo dos primeiros detentores 21. Em outras palavras, os membros flexíveis 23 permitem o movimento ligeiro proximal do elemento de indicação externo 17 para desengatar com os elementos contadores 24, enquanto da dispensa da dose principal, em especial, enquanto da comutação do indicador 13 da primeira posição de indicação para a segunda posição de indicação. Os membros flexíveis 23 forçam o elemento de indicação externo 17, em particular os segundos detentores 22, em cooperação com os elementos contadores 24 quando da dispensa da dose primária.

[00148] Os segundos detentores 22 não compreendem uma rampa, mas compreendem faces laterais que correm paralelamente ao eixo principal longitudinal da carcaça 2. Isto ajuda a evitar a rotação do indicador 13 da parte detrás da segunda posição de indicação para a primeira posição de indicação. Desta forma, os segundos detentores 22 facilitam a fixação de forma liberável do indicador 13 na segunda posição de indicação enquanto a haste do pistão 8 viaja para a posição de extremidade distal quando da liberação do fármaco 31 para o usuário depois de o dispositivo 1 ter sido inicializado.

[00149] A fim de ajudar a evitar o movimento do indicador 13 da parte detrás da segunda posição de indicação para a primeira posição de indicação, o botão de dosagem 12 compreende uma pluralidade de protruções 26, que são indicadas na figura 7. As protruções são em

forma de rampa, as rampas crescem na direção de liberação. As protruções 26 são dispostas no interior do botão de dosagem 12. As protruções 26 são dispostas na face proximal interior 30 do botão de dosagem 12. As protruções 26 são axialmente alinhadas com o meio de superfícies externas dos membros flexíveis 23, quando o elemento contador 24 é engatado nos primeiros detentores 21 ou com os segundos detentores 22.

[00150] Quando uma força externa é aplicada para trazer o elemento contador 24 para fora do engate com os segundos detentores 22, por exemplo, quando o elemento de indicação externo 17 é ligeiramente deslocado de forma proximal em relação ao membro interno 18, o meio dos membros flexíveis 23 confina com as protruções 26. Desta maneira, o comprimento eficaz durante o qual os membros flexíveis 23 são dobrados é reduzido e, conseqüentemente, o deslocamento proximal do elemento de indicação externo 17 para trazer os segundos detentores 22 para fora do engate com o elemento contador 24 é minimizado ou mesmo impedido. Assim, o indicador 13 é impedido de forma eficaz de comutação da parte detrás da segunda posição de indicação para a primeira posição de indicação.

[00151] Do mesmo modo, as protruções 26 atuam para evitar a rotação do indicador 13, em uma direção oposta à direção de liberação para comutar de forma não intencional o indicador 13 da primeira posição de indicação para a segunda posição de indicação. No entanto, como as protruções 26 são em forma de rampa na direção de liberação, o deslocamento proximal do elemento de indicação externo 17 para trazer os primeiros detentores 21 para fora do engate com os elementos contadores 24 para comutar o indicador 13 da primeira posição de indicação para a segunda posição de indicação não são impedidos quando o indicador 13 é girado no sentido de liberação.

[00152] No que se segue, a operação de inicialização do dispositivo

1 é descrita, como mostrado na figura 9:

[00153] o usuário puxa o botão de dosagem 12 de forma proximal para definir a dose primária. O movimento proximal do botão de dosagem 12 é convertido em movimento proximal do membro de acionamento 11 com relação à carcaça 2. O indicador 13 move-se de forma proximal em conjunto com o botão de dosagem 12 e a luva de acionamento 11.

[00154] Após a dose primária ter sido configurada, o usuário aperta o botão de dosagem 12 e, portanto, o membro de acionamento 11 de forma distal. Deste modo, o indicador 13 é movido de forma distal tal que a primeira superfície de interação 20 sobrepõe-se axialmente com o braço flexível 32A da haste do pistão 8. O movimento distal do membro de acionamento 11 é convertido em movimento distal e rotacional da haste do pistão 8 na direção de liberação com relação à carcaça 2.

[00155] O braço flexível 32A confina com a primeira superfície de interação 20 e, assim, a rotação da haste do pistão 8 é convertida em rotação do indicador 13 na direção de liberação (ver seta 28 na figura 9); a rampa dos detentores condicionados 21 eleva assim o elemento de indicação externo 17 para fora do engate com os elementos contadores 24, como descrito anteriormente. As primeiras superfícies de indicação 17A são giradas para fora das aberturas 25 e as segundas superfícies de indicação 17B são giradas para dentro das aberturas 25.

[00156] O elemento de indicação externo 17 é polarizado de forma distal por meio dos membros flexíveis 23 e, por conseguinte, quando os segundos detentores 22 atingirem os elementos contadores 24, os segundos detentores 22 ficam envolvidos com os elementos contadores 24, impedindo a rotação adicional do indicador 13 que liga o indicador 13 a partir da segunda posição de indicação de volta para a primeira posição de indicação. Agora, o dispositivo 1 está na condição com primer e o in-

dicador 13 é fixado de forma liberável na segunda posição de indicação.

[00157] Por conseguinte, o usuário é indicado de que o dispositivo 1 tem sido preparado e, portanto, que o dispositivo 1 está pronto para a fixação e dispensa da primeira dose do fármaco 31. Quando a primeira dose é definida, a primeira superfície de interação 20 desengata com o braço flexível 32A. Assim, a cooperação mecânica da haste do pistão 8 e o indicador 13 são evitados quando a haste do pistão 8 viaja para a posição da extremidade distal para a liberação do fármaco 31. A definição e dispensa de uma dose do fármaco 31 pode ocorrer da mesma maneira como descrito para a fixação e dispensa da dose primária.

[00158] O dispositivo 1 descrito acima provê claros sinais visuais indicando ao usuário se o dispositivo 1 foi inicializado ou não. Como o sinal é binário, é muito difícil mal interpretá-lo. Assim, um dispositivo de liberação de fármaco 1 de fácil utilização e facilmente manuseado é alcançado. Devido à forma dos membros flexíveis 23, o dispositivo 1 minimiza a força necessária para a inicialização do dispositivo 1, o que é especialmente útil para usuários com mobilidade reduzida. O indicador acima descrito 13 é um componente de fácil fabricação e, portanto, o dispositivo de liberação de fármacos 1 com boa relação custo-benefício é alcançado.

[00159] Outras implementações estão dentro do âmbito das seguintes concretizações. Os elementos de implementações diferentes podem ser combinados para formar implementações não especificamente aqui descritas.

## **OS NÚMEROS DE REFERÊNCIA**

- 1 Dispositivo de liberação de fármacos
- 2 Carcaça
- 3 Suporte de cartucho
- 4 Cartucho
- 5 Saída
- 7 Tampão



- 8 Haste do pistão
- 9A Rosca
- 9B Rosca
- 11 Membro de acionamento
- 11A Rosca
- 12 Botão de dosagem
- 13 Indicador
- 14 Tampa
- 15 Extremidade distal
- 16 Extremidade proximal
- 17 elemento de indicação externa
- 17A Primeira superfície de indicação
- 17B Segunda superfície de indicação
- 18 Membro interno
- 19 Primeira superfície de interação
- 20 Segunda superfície de interação
- 21 Primeiro detentor
- 22 Segundo detentor
- 23 Membro flexível
- 24 Elemento contador
- 25 Abertura
- 26 Protrusão
- 27 Seta
- 28 Seta
- 29 Seta
- 30 Face interna
- 31 Fármacos
- 32A Braço flexível
- 32B Braço flexível
- 33 Lacuna

## REIVINDICAÇÕES

1. Conjunto para um dispositivo de liberação de fármaco (1), compreendendo:

- uma carcaça (2) possuindo uma extremidade proximal e uma extremidade distal,

- uma haste do pistão (8), que é adaptada para ser deslocada distalmente em relação à carcaça (2), distante a partir de uma posição de partida proximal e em direção a uma posição de extremidade distal para a liberação de um fármaco (31),

- um indicador (13) para indicar pelo menos duas condições diferentes de funcionamento do conjunto, o indicador (13) sendo móvel em relação à carcaça (2) a partir de uma primeira posição de indicação para uma primeira condição do conjunto para uma segunda posição de indicação para uma segunda condição do conjunto, sendo que;

- a haste do pistão (8) e o indicador (13) são configurados para interagir mecanicamente para a conversão de movimento da haste do pistão (8) em movimento do indicador (13), caracterizado pelo fato de que

- um primeiro detentor (21) é fornecido, o qual é configurado para fixar de forma liberável o indicador (13) na primeira posição de indicação tal que o movimento para a segunda posição de indicação é permitido, e

- um segundo detentor (22) é fornecido, o qual é configurado para assegurar o indicador (13) na segunda posição de indicação, tal que o movimento para a primeira posição de indicação é impedido.

2. Conjunto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o segundo detentor (22) fixa de forma não liberável o indicador (13) na segunda posição de indicação enquanto a haste do pistão (8) desloca-se para a posição da extremidade distal.

3. Conjunto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracte-

rizado pelo fato de que a haste do pistão (8) é rotativa em uma primeira direção de rotação com relação à carcaça (2) e sendo que o indicador (13) é disposto e configurado para interagir mecanicamente com a haste do pistão (8) de tal modo que o indicador (13) é pelo menos parcialmente girado em conjunto com a haste do pistão (8) na primeira direção de rotação, quando o conjunto comuta da primeira posição de indicação para a segunda posição de indicação.

4. Conjunto, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o primeiro detentor (21) compreende uma rampa para fixar de forma liberável o indicador (13) na primeira posição de indicação e sendo que a rampa sobe na primeira direção de rotação.

5. Conjunto, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que o indicador (13) compreende o primeiro detentor (21) e o segundo detentor (22).

6. Conjunto, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que compreende um membro de acionamento (11) e um botão de dosagem (12), sendo que o botão de dosagem (12) é móvel com relação à carcaça (2), com o movimento do botão de dosagem (12) sendo convertido em movimento do membro de acionamento (11) por interação mecânica do botão de dosagem (12) e do membro de acionamento (11), sendo que o movimento do botão de dosagem (12) na direção distal em relação à carcaça (2) causa a transição do indicador (13) da primeira posição de indicação para a segunda posição de indicação.

7. Conjunto, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que compreende pelo menos um elemento contador (24) para engatar o respectivo detentor (21, 22), sendo que pelo menos um elemento contador (24) faz parte do membro de acionamento (11) e sendo que quando o elemento contador (24) engata com o um dos detentores (21, 22), o elemento contador (24) é desengatado do outro

dos detentores (21, 22).

8. Conjunto, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que o indicador (13) compreende um membro interno (18) e um elemento de indicação externo (17), o membro interno (18) e o elemento de indicação externo (17) sendo elasticamente ligados um ao outro de tal modo que o elemento de indicação externo (17) é móvel com relação ao membro interno (18) quando comuta-se da primeira posição de indicação para a segunda posição de indicação.

9. Conjunto, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o membro interno (18) é configurado para cooperar com a haste do pistão (8) para comutar da primeira posição de indicação para a segunda posição de indicação e sendo que o membro interno (18) compreende pelo menos uma primeira superfície de interação (20), sendo que o movimento da haste do pistão (8) é convertido em movimento do indicador (13) através de cooperação mecânica da primeira superfície de interação (20) e da haste do pistão (8).

10. Conjunto, de acordo com a reivindicação 8 ou 9, caracterizado pelo fato de que o membro interno (18) compreende pelo menos uma segunda superfície de interação (19), com a cooperação mecânica da segunda superfície de interação (19) e da haste do pistão (18) mantendo o indicador (13) na primeira posição de indicação.

11. Conjunto, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que a primeira superfície de interação (20) fica saliente radialmente para fora a partir do membro interno (18) e a segunda superfície de interação (19) é disposta mais perto de uma extremidade proximal da haste do pistão (8) do que a primeira superfície de interação (20), e sendo que uma distância angular entre a segunda superfície de interação (19) e a haste do pistão (8) é menor do que uma distância angular entre a primeira superfície de interação (20) e a

haste do pistão (8).

12. Conjunto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 11, caracterizado pelo fato de que o membro interno (18) e o elemento de indicação externo (17) são ligados por meio de pelo menos um membro flexível (23) e sendo que quando o primeiro detentor (21) e o segundo detentor (22) são desengatados do elemento contador (24), o membro flexível (23) provê uma força que tende a deslocar o elemento indicador (17) na direção distal em relação à carcaça (2).

13. Conjunto, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o membro flexível (23) é fixado a uma face de extremidade do elemento de indicação externo (17), o membro flexível (23) se estendendo na direção radial em relação à carcaça (2) e sendo que o membro flexível (23) é em forma de S.

14. Conjunto, de acordo com a reivindicação 12 ou 13, caracterizado pelo fato de que o botão de dosagem (12) compreende uma pluralidade de protruções (26) disposta sobre uma superfície interna do botão de dosagem (12), as protruções (26) sendo configuradas para interagir mecanicamente com pelo menos um membro flexível (23) de tal modo que o movimento do indicador (13) que distancie-se da segunda posição de indicação e volta para a primeira posição de indicação é impedido.

15. Conjunto, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que o indicador (13) é configurado para ser um indicador de estado primário (13) e sendo que a primeira posição de indicação denota uma condição não preparada do conjunto e sendo que a segunda posição de indicação denota uma condição preparada do conjunto.

16. Indicador (13) para um dispositivo de liberação de fármaco (1), o indicador (13) compreendendo um membro interno (18) e um elemento de indicação externo (17), o elemento de indicação ex-

terno (17) provendo uma superfície de indicação (17A, 17B) e sendo elasticamente ligado ao elemento interno (18) por pelo menos um membro flexível (23), caracterizado pelo fato de que o indicador (13) compreende pelo menos um primeiro detentor (21) e pelo menos um segundo detentor (22), o primeiro detentor (21) sendo adaptado para permitir rotação do indicador (13) em uma primeira direção e o segundo detentor (22) sendo adaptado para impedir rotação do indicador (13) na direção oposta à primeira direção.

FIG 1

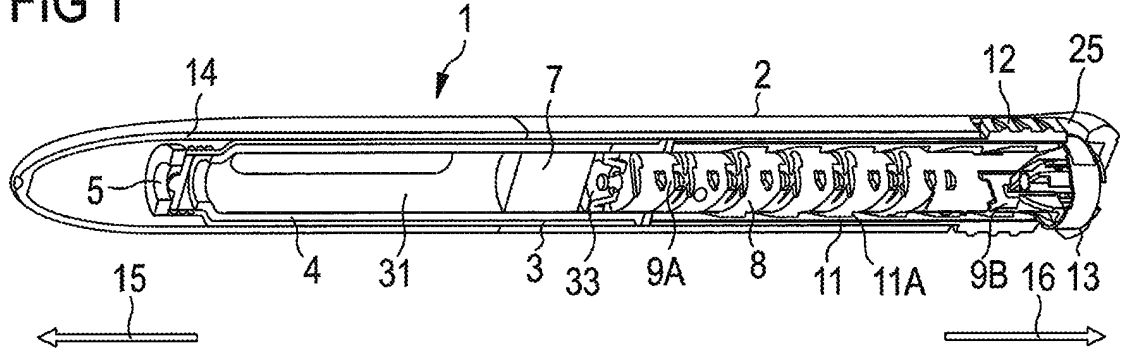


FIG 2

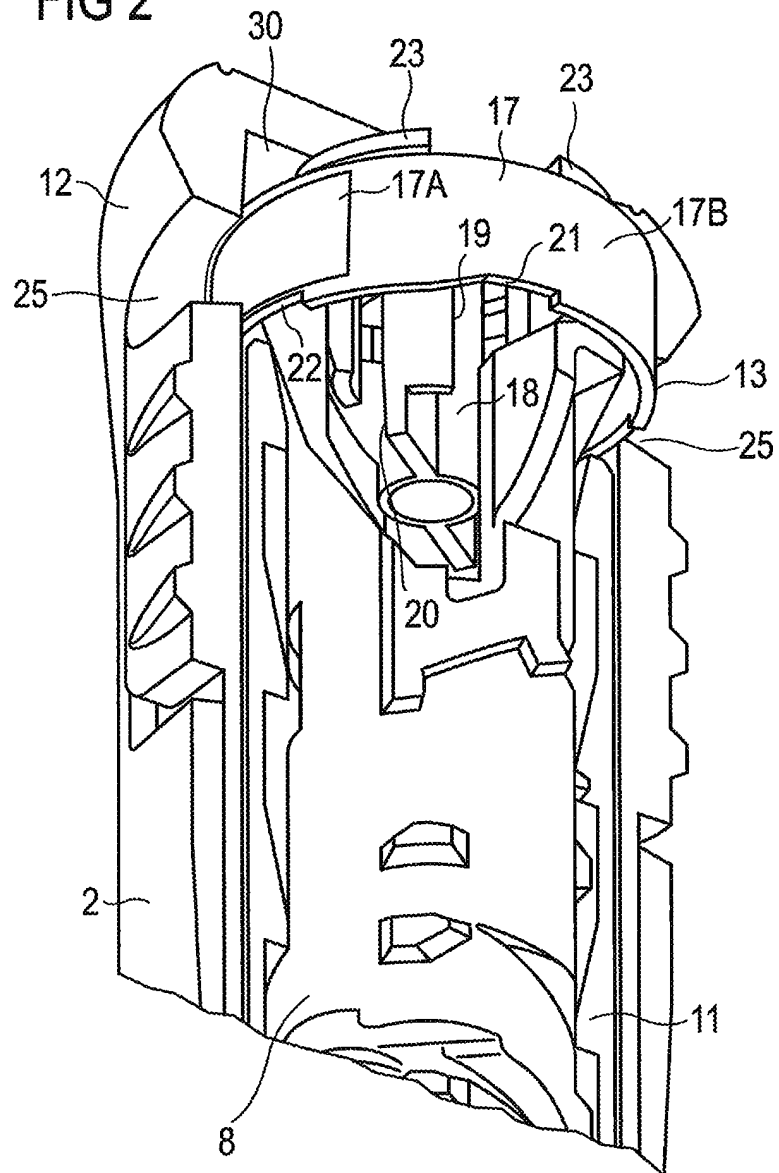


FIG 3

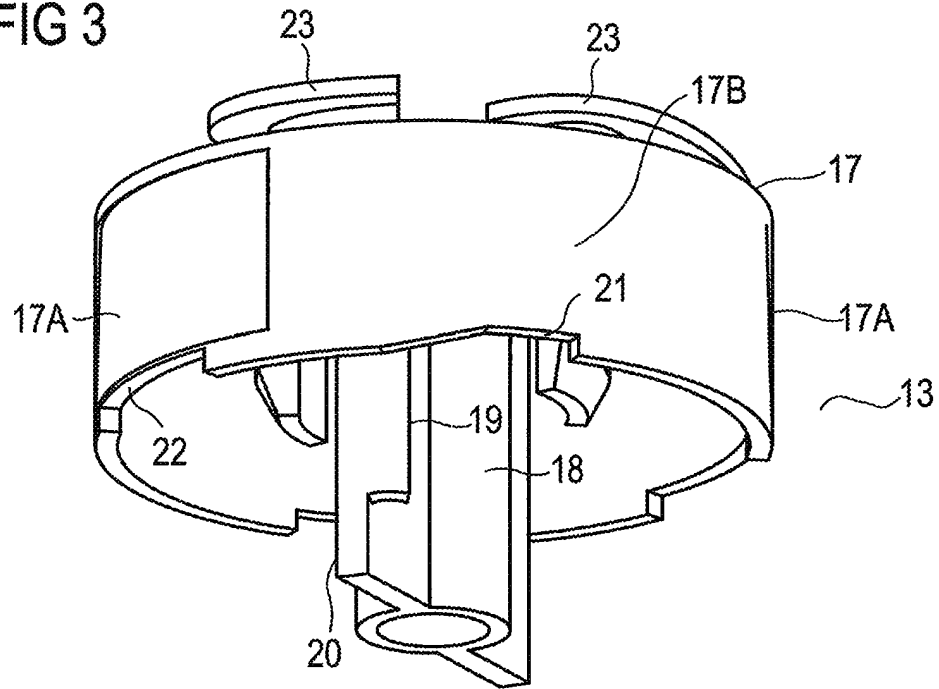


FIG 4

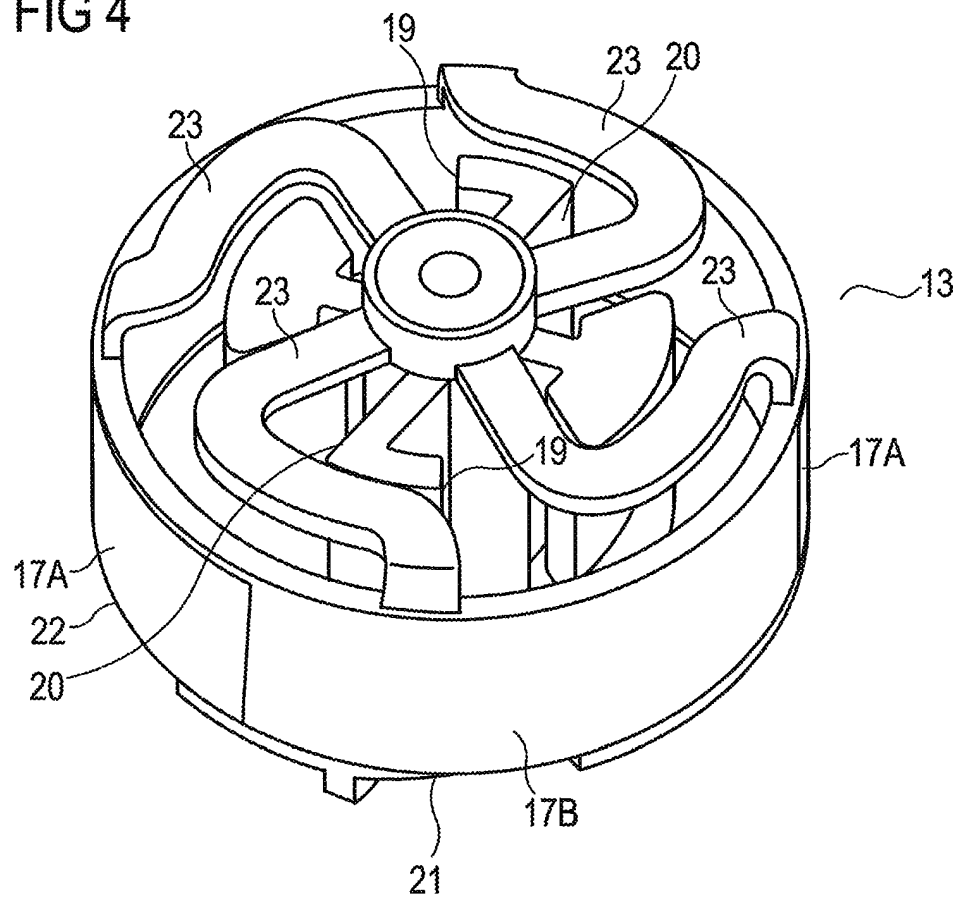




FIG 5

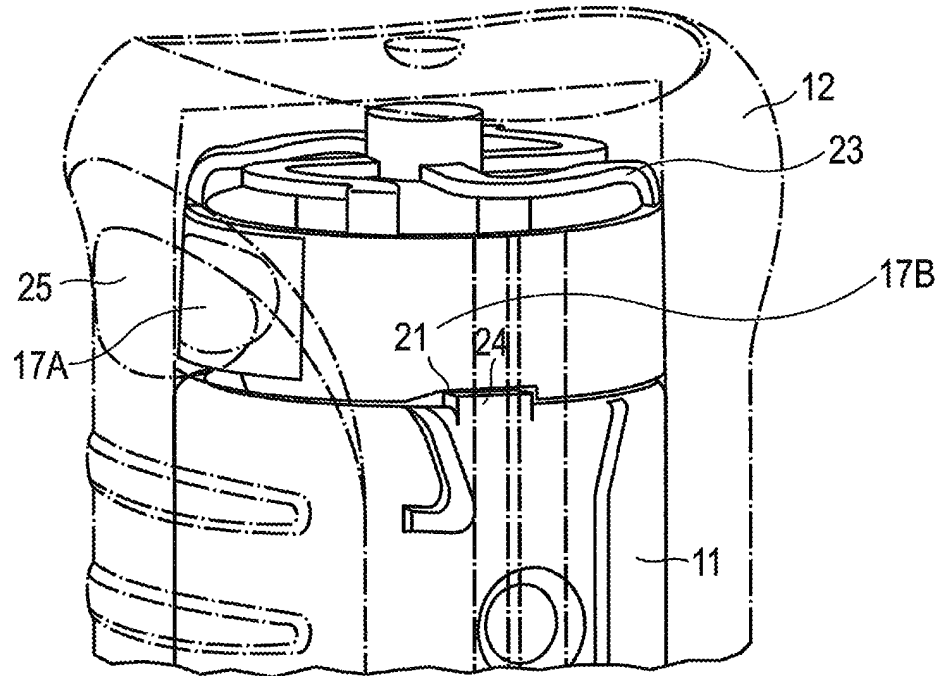


FIG 6

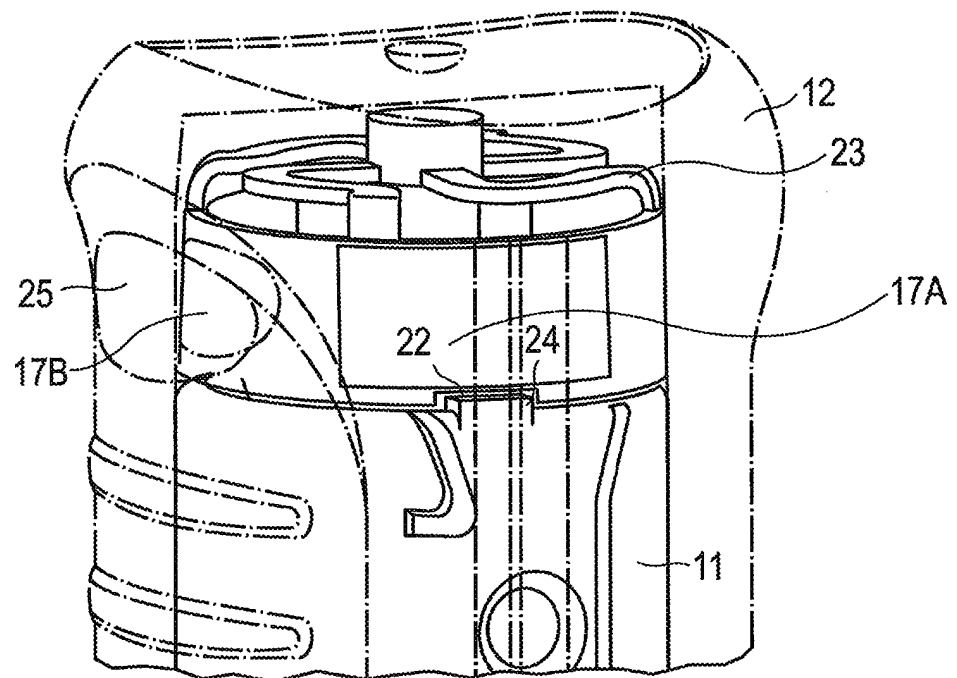


FIG 7

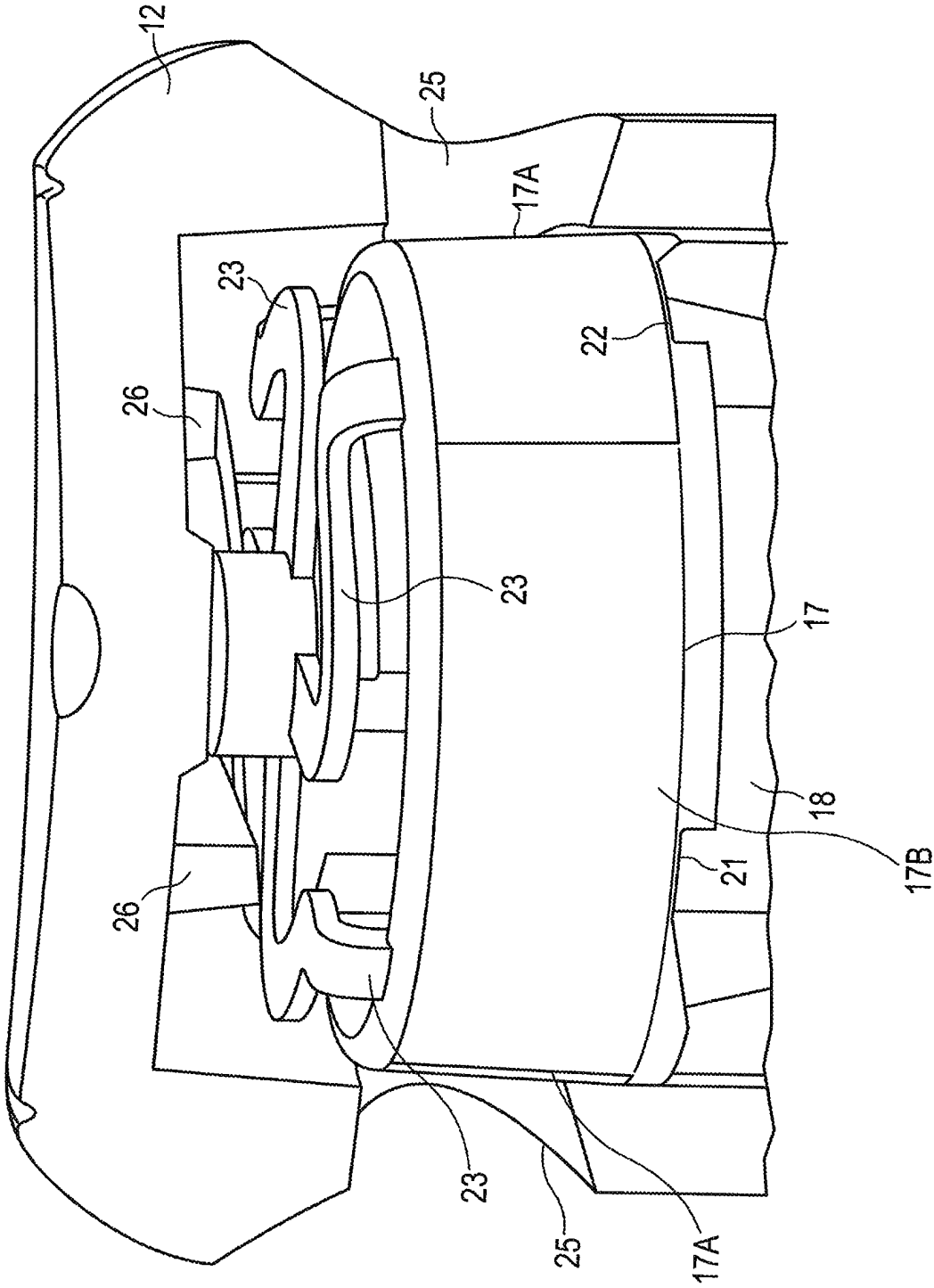


FIG 8

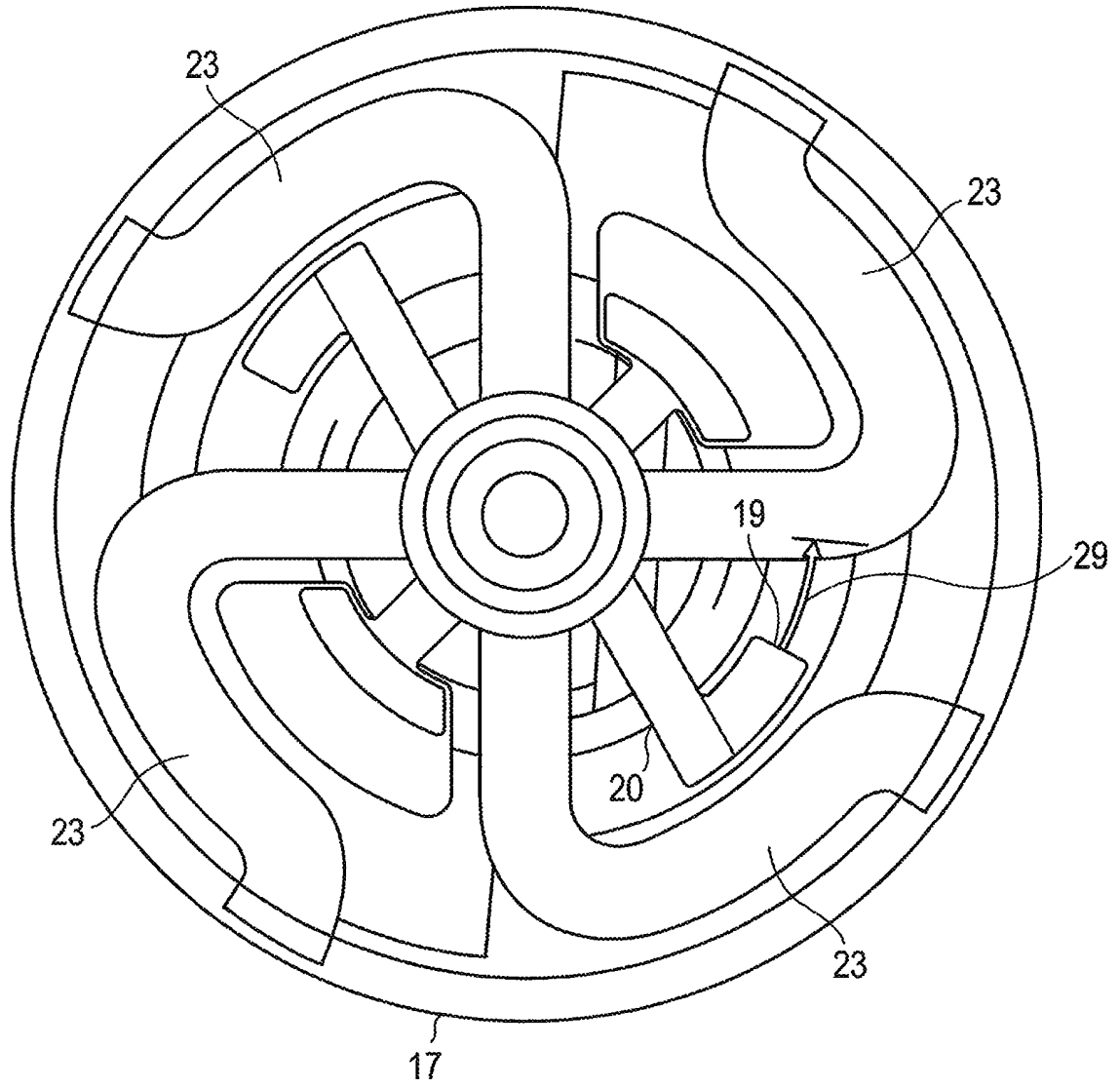


FIG 9

