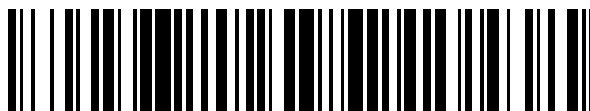


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 649 863**

51 Int. Cl.:

**A61M 5/24** (2006.01)

**A61M 5/315** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.05.2010 PCT/EP2010/057486**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.12.2010 WO10139640**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2010 E 10722098 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2017 EP 2437821**

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

30 Prioridad:

**01.06.2009 US 182856 P**  
**10.07.2009 EP 09009047**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**16.01.2018**

73 Titular/es:

**SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**  
**(100.0%)**  
**Brüningstrasse 50**  
**65929 Frankfurt am Main, DE**

72 Inventor/es:

**PLUMPTRE, DAVID**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 649 863 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Husillo para un dispositivo de administración de fármacos

**Campo de la presente solicitud de patente**

5 La presente solicitud de patente generalmente se dirige a un mecanismo de ajuste de dosis de un dispositivo de administración de fármacos. Más particularmente, la presente solicitud de patente generalmente se dirige a un husillo para utilizar con dispositivos de administración de fármacos, tales como los dispositivos de administración de fármacos tipo pluma. Dichos dispositivos facilitan la autoadministración de un producto medicinal a partir de un cartucho multidosis y permiten que el usuario fije la dosis de administración. La presente solicitud puede encontrar aplicación tanto en dispositivos de administración de fármacos de tipo desechable como reutilizable. Sin embargo, los aspectos de la invención también se pueden aplicar igualmente en otros supuestos prácticos.

**Antecedente**

10 Los dispositivos de administración de fármacos tipo pluma tienen aplicación donde se realiza inyección habitual por personas sin capacitación médica formal. Esto es cada vez más común entre los pacientes con diabetes en los que el autotratamiento permite a dichos pacientes llevar a cabo una gestión eficaz de su enfermedad.

Uno de dichos dispositivos de administración de fármacos tipo pluma de la técnica anterior se describe en el documento WO 2004/078239 y se ilustra en las Figuras 1 a 12 de la presente solicitud.

15 Según se ilustra en las Figuras 1 a 5, se muestra un dispositivo de administración de fármacos en varias posiciones de funcionamiento: para el ajuste de la dosis y para la administración o inyección de la dosis. El dispositivo de administración de fármacos comprende una carcasa que tiene una primera parte de retención de cartucho 2 y una segunda parte carcasa principal (exterior) 4. Un cartucho 8 del que se pueden dispensar varias dosis de un producto medicinal se proporciona en la parte de retención de cartucho 2. Un pistón 10 se retiene en un primer extremo del cartucho. Un capuchón extraíble 12 se retiene de forma liberable sobre un segundo extremo de la parte de retención de cartucho 2.

25 Se proporciona un inserto 16 en un primer extremo de la carcasa principal 4 y se asegura contra el movimiento giratorio o longitudinal. El inserto 16 está provisto de una abertura circular roscada 18. Una primera ranura helicoidal 19 se extiende desde un primer extremo de un husillo 20. El husillo 20 es circular generalmente en sección transversal. El primer extremo del husillo 20 (un extremo distal) se extiende a través de la abertura roscada 18 en el inserto 16. Una segunda ranura helicoidal 24 se extiende desde un segundo extremo del husillo 20 (un extremo proximal). En la disposición ilustrada, la segunda ranura helicoidal 24 comprende una serie de partes de ranura helicoidal en lugar de una ranura helicoidal completa.

30 La primera ranura helicoidal 19 y la segunda ranura helicoidal 24 se disponen opuestas, es decir, las ranuras están de la mano opuesta. El segundo extremo del husillo 20 (es decir, el extremo proximal) está provisto de un rebaje receptor. Un accionador 30 se extiende alrededor del husillo 20 y está provisto en un primer extremo de una primera pestaña 32 que se extiende radialmente. Se proporciona una segunda pestaña 34 que se extiende radialmente separada una distancia a lo largo del accionador 30 desde la primera pestaña 32. Se proporciona una ranura helicoidal intermedia 36 en una parte exterior del accionador 30 que se extiende entre la primera pestaña 32 y la segunda pestaña 34. Además, se proporciona una parte de tuerca 40 que engancha con la ranura helicoidal intermedia 36 y se fija mediante estriado a la carcasa 4 de manera que la parte de tuerca 40 no gire con respecto a la carcasa, pero pueda moverse axialmente con respecto a la carcasa 4. Una ranura helicoidal se extiende a lo largo de la totalidad de la superficie interna del accionador 30. La segunda ranura helicoidal 24 (una ranura helicoidal macho) del husillo 20 se adapta para trabajar dentro de dicha ranura helicoidal en el accionador.

40 Se forma un reborde 37 entre un segundo extremo del accionador 30 (un extremo proximal del accionador 30) y una extensión 38 proporcionada en el segundo extremo del accionador 30. La extensión 38 tiene los diámetros interno y externo reducidos en comparación con el resto del accionador 30. Un segundo extremo de la extensión 38 está provisto de una pestaña 39 orientada radialmente hacia fuera. La Figura 13 ilustra una vista de cerca del accionador 30 y el husillo 20 ilustrados en las Figuras 1-5.

45 Un embrague 60 se sitúa adyacente al segundo extremo del accionador 30. El embrague 60 es cilíndrico generalmente y se proporciona en un primer extremo (un extremo distal) con una serie de dientes de sierra 66 orientados circunferencialmente (véase, por ejemplo, la Figura 7). Cada diente de sierra comprende una superficie orientada longitudinalmente y una superficie inclinada. Hacia el segundo extremo 64 (un extremo proximal) del embrague 60 se sitúa una pestaña 62 orientada radialmente hacia dentro. La pestaña 62 del embrague 60 se dispone entre el reborde 37 del accionador 30 y la pestaña 39 orientada radialmente hacia fuera de la extensión 38.

El segundo extremo del embrague 60 está provisto de varios dientes de perro 65 (véase, por ejemplo, la Figura 8). El embrague 60 se une con una posición fija por medio de estrías (no mostradas) al manguito accionador 30 para evitar el giro relativo entre el embrague 60 y el manguito accionador 30. En una disposición preferida, se proporciona

un dispositivo marcador por clics (dispositivo marcador) 50 con dicho dispositivo marcador y el embrague 60 que se extienden cada uno aproximadamente la mitad de la longitud del manguito accionador 30. El dispositivo marcador 50 y el embrague 60 se enganchan según se muestra en las Figuras 6 y 7, por ejemplo.

5 Se proporciona un manguito de graduación de dosis 70 fuera del dispositivo marcador 50 y el embrague 60 y radialmente hacia el interior de la carcasa principal 4. El manguito de graduación de dosis 70 comprende un extremo distal y un extremo proximal. Se proporciona una ranura helicoidal 74 alrededor de una superficie exterior del manguito de graduación de dosis 70. La carcasa principal 4 está provista con una ventana 44 a través de la cual se puede ver una parte de una superficie exterior del manguito de graduación de dosis 70.

10 La carcasa principal 4 se provee además con una nervadura helicoidal 46, adaptada para asentarse en la ranura helicoidal 74 en la superficie exterior del manguito de graduación de dosis 70. En una disposición preferida, la nervadura helicoidal 46 se extiende para un barrido único de la superficie interior de la carcasa principal 4. Se proporciona un primer tope entre las estrías 42 y la nervadura helicoidal. Un segundo tope, dispuesto con un ángulo de 180° con el primer tope, se forma mediante un marco que rodea la ventana 44 en la carcasa principal 4.

15 Volviendo a las Figuras 1-5, se dispone una empuñadura de graduación de dosis 76 alrededor de una superficie exterior del segundo extremo del manguito de graduación de dosis 70. Un diámetro exterior de la empuñadura de graduación de dosis 76 corresponde preferiblemente al diámetro exterior de la carcasa principal 4. La empuñadura de graduación de dosis 76 se asegura al manguito de graduación de dosis 70 para evitar el movimiento relativo entre estos dos componentes. La empuñadura de graduación de dosis 76 está provista de una abertura central 78. Un rebaje anular 80 situado en el segundo extremo de la empuñadura de graduación de dosis 76 se extiende alrededor de la abertura 78. Se proporciona un botón 82 de sección generalmente en T en un segundo extremo del dispositivo. Un vástago 84 del botón se puede extender a través de la abertura 78 en la empuñadura de graduación de dosis 76, a través del diámetro interior de la extensión 38 del manguito accionador 30 y en el rebaje receptor 26 en el extremo proximal del vástago 20. El vástago 84 está retenido con un movimiento axial limitado en el manguito accionador 30 y contra el giro con respecto al mismo. Un cabezal 85 del botón 82 es circular generalmente. Un faldón 86 se extiende desde una periferia del cabezal 85. El faldón 86 está adaptado para asentarse en el rebaje 80 anular 10 de la empuñadura de graduación de dosis 76.

20 El funcionamiento del dispositivo de administración de fármacos se describe con referencia a las Figuras 9, 10 y 11. En las Figuras 9, 10 y 11 las flechas, A, B, C, D, E, F y G representan los movimientos respectivos del botón 82, la empuñadura de graduación de dosis 76, el manguito de graduación de dosis 70, el accionador 30, el embrague 60, el dispositivo marcador 50 y la parte de tuerca 40 en una disposición.

25 Para graduar una dosis en la disposición ilustrada en la Figura 9, un usuario gira la empuñadura de graduación de dosis 76 (flecha B). Con el dispositivo marcador 50 y el embrague 60 enganchados, el accionador 30, el dispositivo marcador 50, el embrague 60 y el manguito marcador de dosis 70 giran con la empuñadura de graduación de dosis 76. El par se transmite a través de los dientes de sierra 56, 66 entre el dispositivo marcador 50 y el embrague 60. Un brazo flexible 52 se deforma y arrastra un elemento dentado 54 sobre las estrías 42 para producir un clic. Preferiblemente, las estrías 42 se disponen de manera que cada clic corresponda a una dosis unitaria convencional o similar.

30 La ranura helicoidal 74 en el manguito de marcación de dosis 70 y la ranura helicoidal en el accionador 30 tienen el mismo avance. Esto permite que el manguito de marcación de dosis 70 (flecha C) se extienda alejándose de la carcasa principal 4 (véase también la Figura 15). De esta manera, el accionador 30 (flecha D) sube el husillo 20 a la misma velocidad. En el límite del recorrido, un tope radial 104 (véase, por ejemplo, la Figura 12) en el manguito de graduación de dosis 70 se engancha bien con un primer tope o bien con un segundo tope previsto en la carcasa principal 4 para evitar movimiento adicional. El giro del husillo 20 se evita debido a las direcciones opuestas de las roscas rectificadas y de accionamiento en el husillo 20. La parte de tuerca 40, unida con una posición fija al alojamiento principal 4, se hace avanzar a lo largo de la rosca intermedia 36 mediante el giro del manguito accionador 30 (flecha D).

35 Según se mencionó anteriormente, una primera forma ranurada helicoidal 19 se extiende desde un extremo primero o distal de un husillo 20 hacia el extremo proximal. Esta primera forma ranurada helicoidal 19 se extiende aproximadamente la mitad de la longitud del husillo 20. El husillo 20 tiene generalmente una sección transversal circular, aunque también se pueden utilizar otras disposiciones. El extremo distal del husillo 20 se extiende de forma roscada a través de la abertura roscada 18 en el inserto 16. Un pie de presión 22 se sitúa en el primer extremo o extremo distal del husillo 20 y se dispone para hacer tope con un segundo extremo del pistón del cartucho 10.

40 Una segunda forma ranurada helicoidal 24 se extiende desde un extremo proximal del husillo 20. Según se ilustra, la segunda forma ranurada helicoidal 24 comprende una serie de partes de ranura helicoidal macho en lugar de una forma ranurada helicoidal completa. El accionador 30 comprende una ranura helicoidal interna que se extiende a lo largo de una superficie interna del accionador 30. Según se ilustra, esta ranura helicoidal interna se extiende a lo largo de la totalidad de la superficie interna del accionador desde el extremo distal al proximal del accionador 30. La segunda forma ranurada helicoidal macho 24 del husillo 20 está adaptada para trabajar dentro de esta ranura helicoidal.

Aunque la disposición del husillo 20 y del accionador 30 ilustradas en las Figuras 1 - 13 tienen determinadas ventajas según se describe y analiza en el documento WO 2004/078293, esta disposición del husillo y accionador presenta determinadas limitaciones de diseño. Por ejemplo, la fabricación del husillo y el accionador presenta determinados desafíos de fabricación. Según se describió anteriormente, este diseño de la técnica anterior comprende un husillo 20 que comprende dos formas de ranura opuestas 19, 24. La primera forma ranurada 19 es una forma ranurada hembra y esta ranura hembra se acopla con el inserto roscado 16 del diámetro exterior principal de la forma cilíndrica. La segunda forma ranurada 24 comprende varios salientes machos que enganchan con la ranura continua en el accionador 30. Esta ranura continua se moldea a lo largo de la totalidad de la longitud de la superficie interna del accionador 30.

En este dispositivo de administración de fármacos de la técnica anterior, cuando el accionador 30 se gira con respecto al husillo 20 durante el ajuste de la dosis, debido a que el accionador está acoplado al manguito numerado que está roscado a la carcasa, el accionador 30 se mueve axialmente. La distancia axial que se mueve el accionador 30 dependerá del paso de la ranura del manguito numerado 74 que es generalmente similar al paso de la ranura interna continua en el accionador 30. Como tal, esta disposición de husillo 20 y accionador 30 de la técnica anterior requiere que el accionador 30 esté provisto de una ranura helicoidal interna sobre aproximadamente la totalidad de la superficie interior del accionador 30. En esta disposición, el accionador 30 no se desengancha de la ranura helicoidal 24 del husillo ni durante una etapa de ajuste de dosis ni durante una etapa de administración de dosis.

Esta disposición, por lo tanto, presenta determinados desafíos de diseño y fabricación. Por ejemplo, durante el moldeo del accionador 30 y en particular, durante el proceso de moldeo de la ranura helicoidal interna del accionador 30, esta etapa requiere hacer girar un pasador macho roscado extrayéndolo del accionador durante una etapa de desmoldeo del utillaje de moldeo de inyección. Esta etapa de procesamiento tiene una desventaja. Por ejemplo, girar el pasador macho roscado requiere mecanismos de engranaje complejos dentro de la herramienta de moldeo, con tuberías de refrigeración flexibles de agua o juntas de rotación selladas requeridas para permitir que este pasador macho roscado se refrigere. El giro del macho extiende el tiempo del ciclo del utillaje y generalmente agrega complejidad al utillaje y mayores costes de mantenimiento.

Existe, por lo tanto, una necesidad general de tener en cuenta estos problemas en el diseño y desarrollo de un husillo para determinados dispositivos de administración de fármacos, tales como los dispositivos de administración de fármacos reutilizables (es decir, reiniciables) o desechables (es decir, no reiniciables).

El documento WO 2008/116766 A1 describe un dispositivo de inyección que comprende una tuerca de bloqueo como medio de retención que evita el movimiento axial del tubo de dosificación en una dirección distal con respecto a la carcasa durante la inyección de una dosis ajustada. Además, la tuerca de bloqueo y el tubo de dosificación se conectan de forma roscada a una barra pistón que comprende una ranura longitudinal a través de una primera conexión roscada. Además, un elemento de bloqueo del giro se conecta de forma roscada a la barra pistón a través de otra conexión roscada.

Además, el documento WO 2006/114395 A1 describe un dispositivo de inyección para la inyección de una dosis ajustada de medicamento líquido a partir de un cartucho que tiene un conjunto de barra pistón/tuerca donde una tuerca se atornilla a lo largo de una barra pistón roscada que tiene una sección transversal no circular durante una operación de ajuste de dosis. La barra pistón tiene una primera rosca y una pista adicional que se extiende longitudinalmente formando una segunda rosca.

## Resumen

Es un objetivo de la presente invención proporcionar un mecanismo de ajuste de dosis mejorado adecuado para los dispositivos de administración de fármacos reutilizables (es decir, reiniciables).

Este objetivo se resuelve mediante un mecanismo según se define en la reivindicación 1. El husillo de acuerdo con la presente invención tiene dos ranuras helicoidales superpuestas. Una de dichas ranuras se puede acoplar o enganchar con un accionador de manera que cuando un usuario ajusta una dosis girando un manguito giratorio (como un manguito de marcación de dosis), dicho accionador también gira. La otra de dichas ranuras se puede acoplar o enganchar con una parte del cuerpo del dispositivo de administración de fármacos (como una carcasa interior o exterior). Preferiblemente, el husillo se fabrica con un utillaje (molde) sencillo de abrir y cerrar sin un pasador macho roscado.

De acuerdo con la presente invención, un husillo para accionar un tapón de un cartucho comprende un eje generalmente circular que tiene una superficie exterior. El eje generalmente circular se extiende desde un extremo distal hasta un extremo proximal del eje circular. Se proporciona una primera ranura helicoidal a lo largo de una primera parte de la superficie exterior. Teniendo la primera ranura helicoidal un primer paso. Una segunda ranura helicoidal proporcionada a lo largo de una segunda parte de la superficie exterior del eje generalmente circular. Superponiéndose la segunda ranura helicoidal a la primera ranura helicoidal. Teniendo la segunda ranura helicoidal un segundo paso.

La primera ranura helicoidal del husillo puede ser una ranura helicoidal hembra. Además, la segunda ranura helicoidal puede ser una ranura helicoidal hembra. Además, dicha primera ranura helicoidal y/o dicha segunda ranura helicoidal pueden extenderse a lo largo de una superficie exterior del eje desde aproximadamente dicho extremo distal de dicho husillo hasta aproximadamente dicho extremo proximal de dicho husillo.

5 Para la interacción con dicho husillo, se proporciona un mecanismo de ajuste de dosis con un accionador para accionar dicho husillo y/o un cuerpo de administración de fármacos (como una carcasa). El accionador comprende una forma ranurada helicoidal que se engancha con dicha primera ranura helicoidal de dicho husillo y el cuerpo de administración de fármacos comprende una forma ranurada helicoidal que se engancha con dicha segunda ranura helicoidal de dicho husillo. Preferiblemente, dicha ranura helicoidal en dicho accionador y/o dicha ranura helicoidal en dicho cuerpo de administración de fármacos comprende una forma ranurada parcial, como una ranura helicoidal de menos de una vuelta. La ranura helicoidal en dicho accionador y/o la ranura helicoidal en dicho cuerpo de administración de fármacos se puede diseñar como una ranura helicoidal macho.

10 En otra disposición, se proporciona un mecanismo de ajuste de dosis para utilizar con un dispositivo de administración de fármacos. Este mecanismo comprende una carcasa y un manguito giratorio con acoplamiento giratorio con respecto a la carcasa. Un accionador se acopla de forma liberable al manguito giratorio. Un husillo que tiene dos ranuras helicoidales superpuestas se acopla de forma operativa al accionador de manera que cuando un usuario ajusta una dosis girando el manguito giratorio, el accionador también gira.

15 Un mecanismo de ajuste de dosis con un husillo de acuerdo con la presente invención es un mecanismo de ajuste de dosis reinicial, en donde el accionador comprende un primer componente y un segundo componente, con dichos componentes primero y segundo que se acoplan juntos de forma operativa con el fin de que giren juntos cuando un usuario ajusta una dosis. Además, cuando un usuario reinicia dicho mecanismo de ajuste de dosis y dicho primer componente gira de nuevo a su posición original, un dispositivo limitador de dosis puede volver a su posición inicial.

20 Se prefiere además proporcionar un portacartuchos acoplado de forma liberable a dicho mecanismo de ajuste de dosis. Esto se puede lograr por medio de un acoplamiento de bayoneta. El portacartuchos generalmente comprende un cartucho extraíble.

25 Estas, así como, otras ventajas de diversos aspectos de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica leyendo la siguiente descripción detallada, con referencia apropiada a los dibujos adjuntos.

### Breve descripción de los dibujos

Las formas de realización de ejemplo se describen en la presente memoria con referencia a los dibujos, en los que:

30 La Figura 1 ilustra una vista en sección de una primera forma de realización del dispositivo de administración de fármacos conocido en una primera posición con cartucho lleno.

La Figura 2 ilustra una vista en sección del dispositivo de administración de fármacos de la Figura 1 en una segunda posición con la primera dosis máxima graduada.

35 La Figura 3 ilustra una vista en sección del dispositivo de administración de fármacos de la Figura 1 en una tercera posición con la primera dosis máxima dispensada.

La Figura 4 ilustra una vista en sección del dispositivo de administración de fármacos de la Figura 1 en una cuarta posición con la dosis final graduada;

La Figura 5 ilustra una vista en sección del dispositivo de administración de fármacos de la Figura 1 en una quinta posición con la dosis final dispensada;

40 La Figura 6 ilustra una vista en corte de un primer detalle del dispositivo de administración de fármacos de la Figura 1;

La Figura 7 ilustra una vista en corte parcial de un segundo detalle del dispositivo de administración de fármacos de la Figura 1;

45 La Figura 8 ilustra una vista en corte parcial de un tercer detalle del dispositivo de administración de fármacos de la Figura 1;

La Figura 9 ilustra un primer movimiento relativo de partes del dispositivo de administración de fármacos mostrado en la Figura 1 durante la graduación de un aumento de dosis;

La Figura 10 ilustra el movimiento relativo de partes del dispositivo de administración de fármacos mostrado en la Figura 9 durante la graduación de una disminución de dosis;

- La Figura 11 ilustra el movimiento relativo de partes del dispositivo de administración de fármacos mostrado en la Figura 9 durante la dispensación de una dosis;
- La Figura 12 ilustra una vista en corte parcial del dispositivo de administración de fármacos de la Figura 1 en la segunda posición con la primera dosis máxima graduada.
- 5 La Figura 13 ilustra una vista en sección del husillo y el accionador ilustrado en las Figuras 1-2;
- La Figura 14 ilustra una disposición de un dispositivo de administración de fármacos;
- La Figura 15 ilustra el dispositivo de administración de fármacos de la Figura 14 con un capuchón extraído;
- La Figura 16 ilustra una vista en sección de la primera disposición del dispositivo de administración de fármacos de la Figura 15 en una primera posición;
- 10 La Figura 17 ilustra una vista en sección de la primera disposición del dispositivo de administración de fármacos de la Figura 15 en una segunda posición;
- La Figura 18 ilustra una vista en sección de la primera disposición del dispositivo de administración de fármacos de la Figura 15 en una tercera posición;
- 15 La Figura 19 ilustra una primera disposición del accionador ilustrado en las Figuras 16-18 que comprende una primera parte de accionamiento y una segunda parte de accionamiento.
- La Figura 20 ilustra un extremo distal del husillo del mecanismo de ajuste de dosis ilustrado en las Figuras 16-18;
- La Figura 21 ilustra una vista en sección de una segunda disposición de un mecanismo de ajuste de dosis del dispositivo de administración de fármacos ilustrado en la Figura 14;
- 20 La Figura 22 ilustra una vista en sección parcial de la segunda forma de realización del mecanismo de ajuste de dosis ilustrado en la Figura 21;
- La Figura 23 ilustra una vista de cerca del hueco a ilustrado en la Figura 21;
- La Figura 24 ilustra una segunda disposición de un accionador que comprende una primera parte de accionamiento y una segunda parte de accionamiento.
- La Figura 25 ilustra el mecanismo de ajuste de dosis ilustrado en las Figuras 2-5 o las Figuras 6-8;
- 25 La Figura 26 ilustra el mecanismo de ajuste de dosis ilustrado en la Figura 25 en el que un usuario ha ajustado una dosis;
- La Figura 27 ilustra un accionador que se puede utilizar con un mecanismo de ajuste de dosis del dispositivo de administración de fármacos ilustrado en las Figuras 14-15;
- La Figura 28 ilustra un husillo acoplado al accionador ilustrado en la Figura 27; y
- 30 La Figura 29 ilustra una vista de cerca de un husillo de acuerdo con la presente invención que se puede utilizar con un mecanismo de ajuste de dosis de un dispositivo de administración de fármacos.

#### Descripción detallada

- Los términos "fármaco" o "medicación" o "producto medicinal" o "medicamento", según se utilizan en la presente memoria, significan una formulación farmacéutica que contiene al menos un compuesto farmacéuticamente activo,
- 35 en donde en una forma de realización el compuesto farmacéuticamente activo tiene un peso molecular de hasta 1500 Da y/o es un péptido, una proteína, un polisacárido, una vacuna, un ADN, un ARN, un anticuerpo, una enzima, un anticuerpo, una hormona o un oligonucleótido o una mezcla del compuesto farmacéuticamente activo mencionado anteriormente,
- 40 en donde en una forma de realización adicional, el compuesto farmacéuticamente activo es útil para el tratamiento y/o la profilaxis de la diabetes mellitus o complicaciones asociadas con la diabetes mellitus tales como la retinopatía diabética, los trastornos tromboembólicos tales como el tromboembolismo venoso profundo o el pulmonar, el síndrome coronario agudo (SCA), la angina de pecho, el infarto de miocardio, el cáncer, la degeneración macular, la inflamación, la fiebre del heno, la aterosclerosis y/o la artritis reumatoide,
- 45 en donde en una forma de realización adicional, el compuesto farmacéuticamente activo comprende al menos un péptido para el tratamiento y/o la profilaxis de la diabetes mellitus o complicaciones asociadas con la diabetes mellitus tales como la retinopatía diabética,

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

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

10 Los derivados de insulina son, por ejemplo, insulina humana B29-N-miristoil-des (B30); insulina humana B29-N-palmitoil-des (B30); insulina humana B29-N-miristoil; insulina humana B29-N-palmitoil; insulina humana B28-N-miristoil LysB28ProB29; insulina humana B28-N-palmitoil-LysB28ProB29; insulina humana B30-N-miristoil-ThrB29LysB30; insulina humana B30-N-palmitoil-ThrB29LysB30; insulina humana B29-N-(N-palmitoil-Y-glutamil)-des(B30); insulina humana B29-N-(N-litocolil-Y-glutamil)-des(B30); insulina humana B29-N-( $\omega$ -carboxiheptadecanoil)-des(B30) e insulina humana B29-N-( $\omega$ -carboxiheptadecanoil).

15 Exendin-4 por ejemplo significa Exendin-4(1-39), un péptido de la secuencia H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser- NH<sub>2</sub>.

Los derivados del exendin-4 se seleccionan, por ejemplo, a partir de la siguiente lista de compuestos:

- H-(Lys)4-des Pro36, des Pro37 Exendin-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,
- 20 H-(Lys) 5-des Pro36, des Pro37 Exendin-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
des Pro36 [Asp28] Exendin-4(1-39),  
des Pro36 [IsoAsp28] Exendin-4(1-39),  
des Pro36 [Met(O)14, Asp28] Exendin-4(1-39),  
des Pro36 [Met(O)14, IsoAsp28] Exendin-4(1-39),
- 25 des Pro36 [Trp(O2)25, Asp28] Exendin-4(1-39),  
des Pro36 [Trp(O2)25, IsoAsp28] Exendin-4(1-39),  
des Pro36 [Met(O)14 Trp(O2)25, Asp28] Exendin-4(1-39),  
des Pro36 [Met(O)14 Trp(O2)25, IsoAsp28] Exendin-4(1-39); o  
des Pro36 [Asp28] Exendin-4(1-39),
- 30 des Pro36 [IsoAsp28] Exendin-4(1-39),  
des Pro36 [Met(O)14, Asp28] Exendin-4(1-39),  
des Pro36 [Met(O)14, IsoAsp28] Exendin-4(1-39),  
des Pro36 [Trp(O2)25, Asp28] Exendin-4(1-39),  
des Pro36 [Trp(O2)25, IsoAsp28] Exendin-4(1-39),
- 35 des Pro36 [Met(O)14 Trp(O2)25, Asp28] Exendin-4(1-39),  
des Pro36 [Met(O)14 Trp(O2)25, IsoAsp28] Exendin-4(1-39),  
en donde el grupo -Lys6-NH<sub>2</sub> se puede unir al extremo C del derivado de Exendin-4;  
o un derivado de Exendin-4 de la secuencia  
H-(Lys)6-des Pro36 [Asp28] Exendin-4(1-39)-Lys6-NH<sub>2</sub>,
- 40 des Asp28 Pro36, Pro37, Pro38 Exendin-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
H-(Lys)6-des Pro36, Pro38 [Asp28] Exendin-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendin-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,

- des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH2,  
H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH2,  
H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH2,  
H-(Lys)6-des Pro36 [Trp(O2)25, Asp28] Exendin-4(1-39)-Lys6-NH2,  
5 H-des Asp28 Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O2)25] Exendin-4(1-39)-NH2,  
H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O2)25, Asp28] Exendin-4(1-39)-NH2,  
H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O2)25, Asp28] Exendin-4(1-39)-NH2,  
des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O2)25, Asp28] Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH2,  
H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O2)25, Asp28] Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH2,  
10 H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O2)25, Asp28] Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH2,  
H-(Lys)6-des Pro36 [Met(O)14, Asp28] Exendin-4(1-39)-Lys6-NH2,  
des Met(O)14 Asp28 Pro36, Pro37, Pro38 Exendin-4(1-39)-NH2,  
H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] Exendin-4(1-39)-NH2,  
H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] Exendin-4(1-39)-NH2,  
15 des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] Exendin-4 (1-39)-(Lys)6-NH2,  
H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] Exendin-4 (1-39)-(Lys)6-NH2,  
H-Asn-(Glu)5 des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] Exendin-4 (1-39)-(Lys)6-NH2,  
H-Lys6-des Pro36 [Met(O)14, Trp(O2)25, Asp28] Exendin-4(1-39)-Lys6-NH2,  
H-des Asp28 Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Trp(O2)25] Exendin-4(1-39)-NH2,  
20 H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] Exendin-4(1-39)-NH2,  
H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Trp(O2)25, Asp28] Exendin-4(1-39)-NH2,  
des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Trp(O2)25, Asp28] Exendin-4 (1-39)-(Lys)6-NH2,  
H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Trp(O2)25, Asp28] Exendin-4 (S1-39)-(Lys)6-NH2,  
H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Trp(O2)25, Asp28] Exendin-4 (1-39)-(Lys)6-NH2;
- 25 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los derivados de Exendin-4 anteriormente mencionados.
- Las hormonas son, por ejemplo, las hormonas de la hipófisis o las hormonas del hipotálamo o péptidos reguladores activos y sus antagonistas según se enumeran en Rote Liste, ed. 2008, Capítulo 50, tales como Gonadotropina (Foliotropina, Lutropina, Coriongonadotropina, Menotropina), Somatotropina (Somatotropina), Desmopresina, Terlipresina, Gonadorelina, Triptorelina, Leuprorelina, Buserelina, Nafarelina, Goserelina.
- 30 Un polisacárido es, por ejemplo, un glucosaminoglucano, un ácido hialurónico, una heparina, una heparina de bajo peso molecular o una heparina de ultra bajo peso molecular o un derivado de los mismos o una forma sulfatada, por ejemplo, una forma polisulfatada de los polisacáridos anteriormente mencionados y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Un ejemplo de una sal farmacéuticamente aceptable de una heparina de bajo peso molecular polisulfatada es la enoxaparina sódica.
- 35 Las sales farmacéuticamente aceptables son, por ejemplo, sales de adición de ácido y sales básicas. Las sales de adición de ácido son, por ejemplo, sales HCl o HBr. Las sales básicas son, por ejemplo, sales que tienen un catión seleccionado entre alcali o alcalino, por ejemplo Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> o Ca<sup>2+</sup> o un ion amonio N<sup>+</sup>(R1)(R2)(R3)(R4), en donde R1 a R4 independientemente uno del otro significan: hidrógeno, un grupo C1-C6-alquilo opcionalmente sustituido, un grupo C2-C6-alqueno opcionalmente sustituido, un grupo C6-C10-arilo opcionalmente sustituido o un grupo C6-C10-heteroarilo opcionalmente sustituido. Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17. ed. Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company, Easton, Pa., EE. UU., 1985 y en Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.
- 40



Los solvatos farmacéuticamente aceptables son, por ejemplo, hidratos.

Con referencia a la Figura 14, se muestra un dispositivo de administración de fármacos 201 de acuerdo con una primera disposición de la presente invención de la configuración de husillo y accionador helicoidal doble de los solicitantes. En esta disposición, el dispositivo de administración de fármacos 201 puede comprender bien un dispositivo de administración de fármacos reiniciable o no reiniciable.

El dispositivo de administración de fármacos 201 comprende una carcasa que tiene una primera parte de retención de cartucho 202 y un mecanismo de ajuste de dosis 204. Un primer extremo de los medios de retención del cartucho 202 y un segundo extremo del mecanismo de ajuste de dosis 204 se aseguran juntos por medio de características de retención. En esta disposición ilustrada, el medio de retención del cartucho 202 se asegura dentro del segundo extremo del mecanismo de ajuste de dosis 204. Un capuchón extraíble 203 se retiene de forma liberable sobre un segundo extremo o extremo distal de una parte de retención de cartucho. Según se describirá con mayor detalle, el mecanismo de ajuste de dosis 204 comprende una empuñadura de graduación de dosis 212 y una ventana o lente 214. Para ajustar una dosis de medicación contenida dentro del dispositivo de administración de fármacos 201, un usuario gira la empuñadura de graduación de dosis 212 y la ventana permite a un usuario ver la dosis graduada por medio de una disposición de escala de dosis 216.

La Figura 15 ilustra el dispositivo de administración médica 201 de la Figura 14 con la cubierta 203 extraída del extremo distal del dispositivo de administración médica. Según se ilustra, se proporciona un cartucho 220 en la carcasa del cartucho 206 a partir del cual se pueden dispensar varias dosis de un medicamento. Preferiblemente, el cartucho 220 contiene un tipo de medicamento que se debe administrar con frecuencia, tal como una o más veces al día. Uno de dichos medicamentos es la insulina. Un tapón o retenedor (no ilustrado en la Figura 14) se retiene en un primer extremo o un extremo proximal del cartucho 220.

Según se mencionó anteriormente, el mecanismo de ajuste de dosis 204 del dispositivo de administración de fármacos ilustrado en la Figura 14 se puede utilizar como un dispositivo de administración de fármacos reutilizable (y por lo tanto reiniciable). Alternativamente, el mecanismo de ajuste de dosis 204 del dispositivo de administración de fármacos ilustrado en la Figura 14 se puede utilizar como un dispositivo de administración de fármacos no reutilizable (no reiniciable).

Cuando el dispositivo de administración de fármacos 201 comprende un dispositivo de administración de fármacos reutilizable, el cartucho es extraíble de la carcasa del cartucho 206. El cartucho 220 se puede retirar del dispositivo sin destruir el dispositivo, sino simplemente desconectando el usuario el mecanismo de ajuste de dosis 4 del portacartuchos 220.

En uso, una vez que se extrae el capuchón extraíble 203, un usuario puede fijar un conjunto de aguja adecuado al extremo distal del portacartuchos. Dicha unidad de aguja se puede atornillar en un extremo distal de la carcasa o alternativamente se puede fijar a presión en este extremo distal. Un capuchón reemplazable 203 se utiliza para cubrir el portacartuchos 206 que se extiende desde el mecanismo de ajuste de dosis 204. Preferiblemente, las dimensiones exteriores del capuchón reemplazable 203 son similares o idénticas a las dimensiones exteriores del mecanismo de ajuste de dosis 204 a fin de proporcionar una impresión de un todo unitario cuando el capuchón reemplazable 203 está en la posición que cubre el portacartuchos 202.

La Figura 16 ilustra una vista en sección del mecanismo de ajuste de dosis 204 conectado de forma liberable al portacartuchos 206. El mecanismo de ajuste de dosis 204 comprende una carcasa exterior 240 que contiene un husillo 242, un manguito numerado 210, un embrague 226 y un accionador 230. Según se describirá con mayor detalle a continuación, el husillo comprende una primera ranura 219 y una segunda ranura 221 que se superpone preferiblemente con la primera ranura 219. La primera ranura helicoidal 219 se extiende desde un primer extremo del husillo 242. En una disposición, el husillo 242 es de forma circular generalmente sin embargo también se pueden ser utilizar otras disposiciones. El primer extremo del husillo 242 (un extremo distal 243) se extiende a través de una placa de presión 264. Un cojinete de husillo 250 se sitúa en el extremo distal 243 del husillo 242. El cojinete de husillo 250 se dispone para hacer tope con un segundo extremo del pistón del cartucho 218. El accionador 230 se extiende alrededor del husillo 242.

El embrague 226 se dispone alrededor del accionador 230, entre el accionador 230 y el manguito numerado 210. El embrague 226 se sitúa adyacente al segundo extremo del accionador 230. El manguito numerado 210 tiene un cuerpo tubular 224 y se proporciona fuera del embrague 226 y radialmente hacia dentro de la carcasa 240. La carcasa principal 204 está provista de una ventana 214 a través del cual se puede ver una parte de una superficie exterior 211 del manguito numerado 224/210.

Volviendo a las Figuras 14-15, una empuñadura de graduación de dosis 212 se dispone alrededor de una superficie exterior del segundo extremo del manguito numerado 210. Un diámetro exterior de la empuñadura de graduación de dosis 212 se corresponde preferiblemente con el diámetro exterior de la carcasa 240. La empuñadura de graduación de dosis 212 se asegura al manguito numerado 210 para evitar el movimiento relativo entre estos dos componentes. En una disposición preferida, la empuñadura de graduación de dosis 212 y el botón 205 comprenden un componente de una pieza que se acopla con capacidad de giro a un embrague y el manguito accionador y se acopla

axialmente al manguito numerado 210. Sin embargo, también se pueden utilizar disposiciones de acoplamiento alternativas.

Según se ilustra en las Figuras 16-18, en esta disposición, el accionador 230 comprende una primera parte accionadora 244 y una segunda parte accionadora 246 y estas partes se extienden alrededor del husillo 242. Tanto la primera y la segunda partes accionadoras 244, 246 son cilíndricas generalmente. Según puede verse en la Figura 19, la primera parte accionadora 244 se proporciona en un primer extremo con una primera pestaña 256 que se extiende radialmente. Una segunda pestaña 258 que se extiende radialmente se proporciona separada una distancia a lo largo de la primera parte accionadora 244 de la primera pestaña 256. Una ranura helicoidal intermedia 262 se proporciona en una parte exterior de la primera parte accionadora 244 que se extiende entre la primera pestaña 256 y la segunda pestaña 258. Una parte o una parte de ranura helicoidal 268 se extiende a lo largo de una superficie interna de la primera parte accionadora 244. Una de las ranuras superpuestas 219, 221 del husillo 242 se adapta para trabajar dentro de esta parte de ranura helicoidal 268.

Un limitador de dosis 238 (ilustrado en la Figura 16) se sitúa entre el accionador 230 y la carcasa 240, dispuesta entre la primera pestaña 256 y la segunda pestaña 258. En la disposición ilustrada, el limitador de dosis 238 comprende una tuerca. El limitador de dosis 238 tiene una ranura helicoidal interna que casa con la ranura helicoidal 262 del accionador 230. En una disposición preferida, la superficie exterior del limitador de dosis 238 y una superficie interna de la carcasa 240 se unen juntos con una posición fija por medio de estrías. Esto evita el giro relativo entre el limitador de dosis 238 y la carcasa 240 al tiempo que permite el movimiento longitudinal relativo entre estos dos componentes.

Con referencia de nuevo a las Figuras 15-18, esencialmente, en utilización normal, el funcionamiento del mecanismo de ajuste de dosis 204 se produce como sigue. Para graduar una dosis en la disposición ilustrada en las Figuras 14-18, un usuario hace girar la empuñadura de graduación de dosis 212. El accionador 230, el embrague 226 y el manguito numerado 210 giran junto con la empuñadura de graduación de dosis 212.

El manguito numerado 210/224 se extiende en una dirección proximal alejándose de la carcasa 240. De esta manera, el accionador 230 sube, en esencia, una de las ranuras 219, 221 proporcionada a lo largo de la superficie del husillo 242. En el límite del recorrido, un tope radial en el manguito numerado 210 se engancha bien con un primer tope o con un segundo tope proporcionado en la carcasa 240 para evitar movimiento adicional. El giro del husillo 242 se evita debido a las direcciones opuestas de las roscas rectificadas y de accionamiento en el husillo 242. El limitador de dosis 238, que en esta disposición se une con una posición fija a la carcasa 240, se hace avanzar a lo largo de la rosca 262 mediante el giro del accionador 230. También se pueden utilizar otras configuraciones de limitadores de dosis 238.

La Figura 15 ilustra una disposición preferida del dispositivo de administración medicinal de los solicitantes después de que se ha graduado una dosis deseada. En esta ilustración, se ha graduado una dosis deseada de 79 Unidades Internacionales ("UI"). Cuando esta dosis deseada ha sido graduada, el usuario puede entonces dispensar la dosis deseada de 79 UI presionando la empuñadura de graduación 212. Cuando el usuario presiona la empuñadura de graduación 212, esta desplaza el embrague 226 axialmente con respecto al manguito numerado 210, provocando que el embrague 226 se desenganche del manguito numerado 210. Sin embargo, el embrague 226 permanece unido con una posición fija para la rotación al accionador 230. El manguito numerado 210 está ahora libre para girar.

En esta disposición ilustrada, se evita que el accionador 230 gire con respecto a la carcasa principal 204. Sin embargo, el accionador 230 es libre de moverse axialmente con respecto a la carcasa principal 204. El movimiento axial longitudinal del accionador 230 provoca que el husillo 242 gire y por lo tanto haga avanzar el pistón 218 en el cartucho 220 en la dirección distal.

En uso normal, las partes primera y segunda 244, 246 del accionador 230 se acoplan juntas cuando se gira el manguito de graduación de dosis 210. Esto es, en uso normal, las partes primera y segunda 244, 246 del accionador 230 se acoplan juntas con el manguito de graduación de dosis 210 cuando un usuario ajusta una dosis girando la empuñadura para graduación de dosis 212. Después de cada dosis dispensada, el husillo 242 se empuja en una dirección distal, actuando sobre el tapón 218 del cartucho 220 para continuar a expeler una dosis graduada de medicación fuera de un conjunto de aguja fijado conectado de forma liberable al extremo distal 208 del portacartuchos 206.

Después de que un usuario utilice el dispositivo de administración de fármacos 201 para dispensar toda la medicación contenida en el cartucho 220, el usuario puede desear reemplazar el cartucho vacío en el portacartuchos 206 con un nuevo cartucho. El usuario debe entonces también reiniciar el mecanismo de ajuste de dosis 204: por ejemplo, el usuario debe entonces retraer o empujar el husillo 242 de vuelta en el mecanismo de ajuste de dosis 204.

Si el usuario decide reemplazar un cartucho vacío y reiniciar el dispositivo 201, las partes accionadoras primera y segunda 244, 246 se deben desacoplar una de la otra. Después del desacoplamiento de la primera parte accionadora 244 de la segunda parte accionadora 246, la primera parte accionadora 244 estará libre para girar, mientras que la segunda parte accionadora 246 no estará libre para girar.

5 Durante una etapa de reinicialización del dispositivo, el giro de la primera parte accionadora 244 logra al menos dos resultados. En primer lugar, el giro de la primera parte accionadora 244 reiniciará la posición axial del husillo 242 con respecto al mecanismo de ajuste de dosis 204 ya que el giro de la primera parte accionadora 244 provoca que el husillo 242 gire. El giro del husillo 242 (debido a que el husillo está enganchado de forma roscada con una tuerca 266) provoca que se mueva en una dirección proximal de vuelta en el mecanismo de ajuste de dosis. Además, la Figura 20 ilustra una disposición para conectar el husillo 242 a una guía de husillo 248. En la Figura 20, el husillo 242 comprende una primera estría 251 y una segunda estría 252 que definen las ranuras primera y segunda 219 y 212, respectivamente. La guía de husillo 248 comprende un elemento, en esencia, circular que tiene una abertura. La abertura incluye dos elementos salientes interiores 255, 257 que enganchan con las estrías primera y segunda 251, 252 respectivamente, de manera que la guía de husillo 248 se bloquea con el husillo y gira junto con el husillo durante el giro del husillo.

10 El giro de la primera parte accionadora 244 moverá también axialmente o reiniciará un limitador de dosis 238 a una posición inicial o de partida. Es decir, cuando la primera parte accionadora 244 gire de vuelta a una posición inicial de partida, puesto que el limitador de dosis 238 está enganchado de forma roscada a la ranura exterior y unido mediante estriado a una superficie interior de una parte carcasa, tal como la carcasa exterior 240. En esta configuración, se evita que el limitador de dosis 238 gire, pero se moverá a lo largo de la ranura exterior 262 de la primera parte accionadora 244 cuando esta parte se gire durante una etapa de reinicialización.

15 Con referencia a una primera disposición accionadora ilustrada en la Figura 16, las dos partes del accionador 230 se desacoplan cuando se tira de la primera parte accionadora 244 axialmente alejándola de la segunda parte accionadora 246. Esto se puede lograr mediante la utilización de un medio de desviación (tal como al menos un resorte) que interactúe junto cuando el portacartuchos 206 se extrae de la parte delantera o extremo distal del dispositivo para bloquear primero el giro relativo entre el husillo 242 y una guía de husillo 248 a través de la cual pasa el husillo, y a continuación, para empujar esta guía de husillo 248 y también la tuerca 266 axialmente una distancia fija. Debido a que el husillo 242 se bloquea para girar con esta guía de husillo 248 y se engancha de forma roscada con la tuerca 266 del husillo, el husillo 242 se moverá axialmente.

20 El husillo 242 se puede acoplar a través de una ranura enganchada con la primera parte accionadora 244. Se evita que la primera parte accionadora 244 gire mediante una conexión embragada con la segunda parte accionadora 246. En una disposición preferida, se evita que la segunda parte accionadora 246 gire mediante un dispositivo de frenado y marcador 75 (consúltese la Figura 1). El dispositivo de frenado y marcador 75 puede residir entre el embrague y la pestaña 280 en la segunda parte accionadora 246. Por lo tanto, el movimiento axial del husillo 242 desacopla las dos partes accionadoras 244, 246 de manera que la conexión embragada llega a desacoplarse.

25 Esta secuencia de funcionamiento cuando el portacartuchos 206 se extrae o desconecta del mecanismo de ajuste de dosis 204 se ilustra en las Figuras 16-18. En la Figura 16, las diversas partes componentes del dispositivo de administración de fármacos incluyen: la carcasa de ajuste de dosis 240, el cartucho 220, el husillo 242, la primera parte accionadora 244, la segunda parte accionadora 246, el cojinete de husillo 250, la guía de husillo 248, una placa de resorte 254, un resorte principal 260, la placa de presión 264, el portacartuchos 206, la tuerca de husillo 266 y un segundo resorte 270. En esta disposición preferida, la guía de husillo 248 es solidaria rotacionalmente con relación al husillo 242. Además, la placa de resorte 254, la placa de presión 264 y la tuerca de husillo 266 son solidarias rotacionalmente con respecto a la carcasa exterior.

30 En la Figura 16, el portacartuchos 206 se adapta a través de las aberturas en la placa de presión 264 y aplica una carga a la placa de resorte 254. Esto comprime el primer medio de desviación o resorte principal 260. Estas aberturas en la placa de presión 264 (no mostradas) permiten que la placa de presión 264 se mueva alejándose de la placa de resorte 254 (en una dirección distal hacia el portacartuchos 206) bajo la acción del segundo medio de desviación o segundo resorte 270. Esto abrirá un hueco "a" según se muestra en la Figura 16. El hueco "a" es un hueco creado entre la placa de presión 264 y la placa de resorte 254. Esto abrirá también un hueco "b", un hueco entre la tuerca de husillo 266 y la placa de resorte 254. Este hueco b se ilustra en la Figura 16. El hueco b en conjunto con la ligera fuerza desde el segundo resorte o medio de desviación 270 mueve la tuerca de husillo 266 hacia el extremo distal del dispositivo de administración de fármacos 201. Esto aplica una ligera presión a la guía de husillo 248.

35 En la Figura 16, el portacartuchos 206 se adapta a través de las aberturas en la placa de presión 264 y aplica una carga a la placa de resorte 254. Esto comprime el primer medio de desviación o resorte principal 260. Estas aberturas en la placa de presión 264 (no mostradas) permiten que la placa de presión 264 se mueva alejándose de la placa de resorte 254 (en una dirección distal hacia el portacartuchos 206) bajo la acción del segundo medio de desviación o segundo resorte 270. Esto abrirá un hueco "a" según se muestra en la Figura 16. El hueco "a" es un hueco creado entre la placa de presión 264 y la placa de resorte 254. Esto abrirá también un hueco "b", un hueco entre la tuerca de husillo 266 y la placa de resorte 254. Este hueco b se ilustra en la Figura 16. El hueco b en conjunto con la ligera fuerza desde el segundo resorte o medio de desviación 270 mueve la tuerca de husillo 266 hacia el extremo distal del dispositivo de administración de fármacos 201. Esto aplica una ligera presión a la guía de husillo 248.

40 La guía de husillo 248 se comprime bajo la acción del segundo resorte 270 entre la tuerca de husillo 266 y la placa de presión 264. Esta ligera fuerza junto con el coeficiente de fricción a cada lado de una pestaña de la guía de husillo 248 a través de la cual actúa esta fuerza, proporciona una resistencia al giro de la guía de husillo 248 y por lo tanto también una resistencia al giro del husillo 242. Una ventaja de esta configuración es que al final de una dosis, es ventajoso evitar que el husillo 242 retroceda en el mecanismo de ajuste de dosis 204 bajo ligeras cargas residuales que pueden permanecer desde el tapón del cartucho 218. Al evitar que el husillo 242 retroceda en una dirección proximal, un extremo distal 243 del husillo 242 (y por tanto el rodamiento del husillo 250) permanece en el tapón 218. Mantener el extremo distal 243 del husillo 242 en el tapón 218 ayuda a evitar que un usuario administre una posible dosis insuficiente.

5 Cuando el usuario administra una dosis, como la fuerza de dispensación aumenta, la carga hacia atrás en la tuerca de husillo 266 se incrementa hasta un punto en el que la tuerca de husillo 266 se desplaza hacia atrás en una dirección proximal y comprime el segundo resorte 270. Esto libera la fuerza axial que actúa sobre la guía de husillo 248. Esto elimina la resistencia al giro de la guía de husillo 248 y por lo tanto del husillo 242. Por lo tanto, esta configuración evita el retroceso del husillo 242 con las cargas bajas provocadas por el tapón del cartucho 218, pero no se suma a la fuerza de dispensación una vez que esta fuerza de dispensación ha aumentado por encima de un determinado nivel umbral.

10 La Figura 17 ilustra el mecanismo de ajuste de dosis 204 de la Figura 16 con el portacartuchos 206 girado para liberar un tipo de conexión entre la carcasa 240 del mecanismo de ajuste de dosis 204 y el portacartuchos 206. En una disposición, este tipo de conexión 222 es una conexión de tipo bayoneta. Sin embargo, aquellos expertos en la técnica reconocerán que también se pueden utilizar otros tipos de conexión 222 tales como, por ejemplo, roscas, conexiones a presión, ajustes a presión, conexiones luer y otros tipos de conexión similares. En la disposición ilustrada en las Figuras 16-18, haciendo girar el portacartuchos 206 con respecto a la carcasa 240, las características que estaban actuando inicialmente sobre la placa de resorte 254 para comprimir el medio de desviación principal 260 a través de aberturas en la placa de presión 264, giran de manera que ahora liberan esta fuerza creada por el medio de desviación principal 260. Esto permite que la placa de resorte 254 se mueva en una dirección distal hasta que la placa de resorte 254 haga contacto con la tuerca de husillo 266 en una cara interior de la tuerca de husillo 266.

20 En esta segunda condición, el anterior hueco "a" descrito (a partir de la Figura 16) se ha reducido ahora a un hueco "c" (según se ve en la Figura 17). De esta manera, la fuerza axial relativamente elevada del elemento de desviación principal 260 actúa a través de la placa de resorte 254 en la tuerca de husillo 266 y desde la tuerca de husillo 266 a través de la guía de husillo 248 en la placa de presión 264. Esta fuerza axial relativamente elevada desde el elemento de desviación principal 260 es suficiente para evitar que la guía de husillo 248, y por lo tanto el husillo 242, gire.

25 Después del giro suficiente del portacartuchos 206, el portacartuchos 206 se desengancha del tipo de conexión 222 con la carcasa 240. El portacartuchos 206 se acciona a continuación en una dirección axial alejándose de la carcasa 240 mediante el medio de desviación principal 260 (es decir, en una dirección distal). Sin embargo, durante este movimiento, el resorte principal 260 continúa para cargar el portacartuchos 206 a través de la guía de husillo 248 y por lo tanto se evita que el husillo 242 gire. Como el husillo 242 también está roscado a la primera parte accionadora 244, también se tira axialmente de la primera parte accionadora 244 en una dirección distal y de esta manera llega a desacoplarse de la segunda parte accionadora 246. La segunda parte accionadora 246 se fija axialmente y se evita de que gire. En una disposición, se evita que la segunda parte accionadora 246 gire mediante elementos marcadores y se evita que se mueva axialmente mediante su acoplamiento axial al manguito numerado.

35 La Figura 18 ilustra el mecanismo de ajuste de dosis ilustrado en la Figura 16 en una tercera posición, es decir, con el portacartuchos 206 extraído. Cuando el portacartuchos 206 se extrae de la carcasa 240, las características de bayoneta mostradas en la Figura 18, (ilustradas como clavijas redondas que se extienden radialmente hacia dentro en la carcasa interior) limitan el desplazamiento de la placa de presión 264 pero permiten que el hueco "c" (según se muestra en la Figura 17) aumente a un hueco más amplio "d" (según se muestra en la Figura 18). Como resultado, se desarrolla el hueco "e". El hueco "e" elimina la fuerza de resorte alta creada por el medio de desviación principal 260 desde la guía de husillo 248. El mecanismo de ajuste de dosis 204 en la Figura 17 ahora está listo para ser reiniciado.

45 Para reiniciar este mecanismo de ajuste de dosis 204, un usuario retrae el husillo 242 en una dirección proximal de vuelta en la carcasa 240 empujando en el extremo distal 243 del husillo 242. Por tanto, durante esta etapa de reajuste del mecanismo de ajuste de dosis 204, cuando se empuja de vuelta el husillo 242 en el mecanismo de ajuste de dosis 204, el movimiento del husillo 242 provoca que la tuerca de husillo 266 se mueva hacia atrás en contra de una ligera fuerza de resorte creada por el segundo medio de desviación 270. Este movimiento libera la carga axial y por lo tanto la resistencia al giro de la guía de husillo 248. Por lo tanto, cuando el mecanismo de ajuste de dosis 204 se reinicia girando de vuelta el husillo 242 en el mecanismo de ajuste de dosis 204, la guía de husillo 248 también gira.

50 A medida que el husillo 242 es empujado hacia atrás más allá en el mecanismo de ajuste de dosis 204, el husillo 242 gira a través de la tuerca de husillo 266 por medio de una de las ranuras helicoidales proporcionadas a lo largo de la superficie del husillo 242. A medida que la primera parte accionadora 244 se desacopla de la segunda parte accionadora 246, la primera parte accionadora 244 gira (con los elementos flexibles 302, 303 siguiendo una ranura superficial cónica 290 formada por el primer anillo anular 291 en la segunda mitad del manguito accionador 246, Figura 19). Esto acomoda el movimiento axial y de rotación del husillo 242.

55 Cuando la primera parte accionadora 244 gira durante el reinicio, la primera parte accionadora 244 también re-ajusta la tuerca de dosis. Más específicamente, cuando la primera parte accionadora 244 gira, la tuerca de dosis que no es giratoria, ya que está unida mediante estriado a una superficie interior de la carcasa 240, atraviesa a lo largo de la ranura helicoidal 262 proporcionada a lo largo de una superficie exterior de la primera parte accionadora 244 y

atraviesa de vuelta a una posición inicial o de partida. En una disposición preferida, esta posición de partida de la tuerca de dosis reside a lo largo de la primera pestaña radial 256 de la primera parte accionadora 244.

5 Después de que se haya reseteado el mecanismo de ajuste de dosis 204, el mecanismo de ajuste de dosis 204 debe ser reconectado al portacartuchos 206. Cuando se reconectan estos dos componentes, el proceso generalmente funciona a la inversa. Sin embargo, esta vez la compresión axial del resorte principal 260 provoca que la primera parte accionadora 244 se renganche con la segunda parte accionadora 246. De esta manera, los elementos flexibles se renganchan con el segundo anillo anular 294 en la segunda parte accionadora 246.

10 La Figura 19 ilustra una primera disposición de la segunda parte accionadora 246 y la primera parte accionadora 244 ilustrada en las Figuras 16. Según se muestra en la Figura 19, la segunda parte accionadora 246 tiene forma generalmente tubular y comprende una primera ranura anular 290 en un extremo distal de la segunda parte accionadora 246. La primera ranura anular 290 comprende una cara cónica 291. La segunda parte accionadora comprende además una segunda ranura anular 294 y al menos una estría 296 colocada a lo largo de una superficie de la segunda parte accionadora.

15 La primera parte accionadora 244 también tiene generalmente forma tubular y comprende un primer y un segundo elemento flexible 302, 303 varios rebajes estría 300. Los varios rebajes 300 conectan de forma liberable la estría longitudinal 296 de la primera parte accionadora 244 a la segunda parte accionadora 246 cuando ambas partes accionadoras primera y segunda 244, 246 son empujadas axialmente juntas de manera que se acoplen entre sí de forma liberable. Cuando se empujan juntas, los elementos flexibles 302, 303 de la primera parte accionadora 244 son empujados sobre la primera ranura anular 290 de la segunda parte accionadora 246 y a continuación se detienen cuando la pestaña 280 de la segunda parte accionadora hace tope con la primera pestaña axial 256 de la primera parte accionadora 244.

20 La primera parte accionadora 244 también incluye varias características trinquete 304. Estas características trinquete 304 se proporcionan en un extremo distal 306 de la primera parte accionadora 244. Estas características trinquete 304 enganchan con características trinquete similares sobre la placa de resorte 254 que se unen mediante estriado a la carcasa 240. (Véase, por ejemplo, las Figuras 16-18). Al final de la etapa de reajuste, estas características trinquete se enganchan entre sí con el fin de evitar que la primera parte accionadora 244 gire, asegurando de este modo que cuando el husillo 242 se reinicie de nuevo, la primera parte accionadora se mueva axialmente para volver a engancharse con la segunda parte accionadora 246 en lugar de girar sobre la cara cónica 290. Estas características también orientan la placa de resorte 254 con respecto a la segunda parte accionadora 244 de manera que las dos partes accionadoras 244, 246 enganchen fácilmente durante el montaje o después del reinicio. Por lo tanto, estas características trinquete también evitan que las características de acoplamiento 300, 296 choquen una con otra.

25 Según se mencionó anteriormente, la primera parte accionadora 244 también incluye un elemento helicoidal 268. Este elemento helicoidal, preferiblemente un elemento helicoidal parcial que comprende menos de una vuelta de una hélice, se engancha con una ranura helicoidal 219, 221 proporcionada a lo largo del husillo 242. Por medio de este acoplamiento, durante una etapa de ajuste de dosis, la parte accionadora 244 se puede girar mientras que el husillo no gira durante esta etapa.

30 Una segunda disposición del mecanismo de ajuste de dosis reinicial se ilustra en las Figuras 21-23. La Figura 21 ilustra una vista en sección de una segunda disposición de un mecanismo de ajuste de dosis 400. Aquellos expertos en la técnica reconocerán que el mecanismo de ajuste de dosis 400 puede incluir un mecanismo de conexión para conectarse de forma liberable a un portacartuchos, como el portacartuchos 206 ilustrado en la Figura 15. La Figura 22 ilustra una parte del mecanismo de ajuste de dosis que ilustra el funcionamiento del accionador. La Figura 23 ilustra una vista de cerca del acoplamiento entre la primera parte accionadora y la segunda parte accionadora ilustrado en la Figura 22. La segunda disposición del mecanismo de ajuste de dosis 400 funciona de una manera similar a la primera disposición del mecanismo de ajuste de dosis 204 ilustrado en las Figuras 14-15.

35 Con referencia a las Figuras 21-23, el mecanismo de ajuste de dosis 400 comprende una empuñadura de graduación de dosis 402, un resorte 401, una carcasa 404, un embrague 405, un manguito numerado 406 y una carcasa interior 408. De manera similar que el accionador 230 ilustrado en las Figuras 15-18, el accionador 409 del mecanismo de ajuste de dosis comprende una primera parte accionadora 407 y una segunda parte accionadora 412. En una disposición, la primera parte accionadora 407 comprende una primera parte componente 410 y una segunda parte componente 411. Alternativamente, la primera parte accionadora 407 es una parte componente integral.

40 Según se ilustra en las Figuras 21 y 22, el accionador 409 se desacopla del mecanismo de ajuste de dosis 400 cuando la primera parte accionadora 407 se empuja axialmente hacia la segunda parte accionadora 412 (es decir, se empuja en una dirección proximal). En una disposición, esto se puede lograr empujando axialmente en un extremo distal del husillo 414. Esto no requiere ningún mecanismo asociado con la extracción de un portacartuchos. El mecanismo también se diseña de tal manera que las partes accionadoras primera y segunda 407, 412 y el husillo 414 permanezcan bloqueados juntos rotacionalmente durante el ajuste de dosis, así como, durante la administración de la dosis.

Una fuerza axial sobre el husillo 414 provoca que el husillo 414 gire debido a su conexión roscada con la carcasa interior 408. Este movimiento de rotación y axial del husillo 414 a su vez provoca que la primera parte accionadora 407 se mueva axialmente hacia la segunda parte accionadora 412. Esto finalmente desacoplará los elementos de acoplamiento 450 entre la primera parte accionadora 407 y la segunda parte accionadora 412. Esto se puede ver a partir de las Figuras 23 y 24.

Este movimiento axial de la primera parte accionadora 407 hacia la segunda parte accionadora 412 da como resultado determinadas ventajas. Por ejemplo, una ventaja es que el resorte metálico 401 se comprimirá y por lo tanto cerrará el hueco a ilustrado en las Figuras 21-23. Esto a su vez evita que el embrague 405 se desenganche de un dispositivo marcador 420 o del manguito numerado 406. Se evita que el segundo accionador 412 gire, ya que está unido mediante estriado al embrague 405. El dispositivo marcador 420 se une mediante estriado a la carcasa 404 o a la carcasa interior 408. Por lo tanto, cuando el hueco a se reduce o se cierra, la segunda parte accionadora 412 no puede girar con relación ni a la carcasa 404 ni al manguito numerado 406. Como consecuencia, el manguito numerado 406 no puede girar con relación a la carcasa 404. Si se evita que gire el manguito numerado 406, entonces cuando el husillo 414 se retrae de vuelta en el mecanismo de ajuste de dosis 400 y se reajusta de este modo, no habrá riesgo de que el manguito numerado 406 sea empujado fuera del lado proximal del mecanismo de ajuste de dosis 400 como resultado de una fuerza que se aplica sobre el husillo 414.

De manera similar, cuando se está dispensando con el dispositivo de administración de fármacos, el usuario aplica una carga axial a un botón de dosis 416. El botón de dosis 416 está acoplado axialmente al embrague 405 y esto evita el movimiento axial relativo. Por lo tanto, el embrague 405 se mueve axialmente hacia el extremo del cartucho o el extremo distal del mecanismo de ajuste de dosis 400. Este movimiento desengancha el embrague 405 del manguito numerado 406, lo que permite el giro relativo al tiempo que se cierra el hueco a.

Según se describió anteriormente, esto evita que el embrague 405 gire con respecto al dispositivo marcador 420 y por lo tanto con respecto a la carcasa 404. Sin embargo, en este supuesto, también se evita que el acoplamiento entre la primera parte accionadora 407 y la segunda parte accionadora 412 se desenganche. Por lo tanto, cualquier carga axial sobre el husillo 414 solamente desengancha las partes accionadoras primera y segunda 407, 412 cuando el botón de dosis 416 no es cargado axialmente. Esto, por tanto, no sucede durante la dispensación.

Con el mecanismo de ajuste de dosis 400, cuando un usuario gradúa una dosis con la empuñadura de graduación de dosis 402, el resorte metálico 401 se selecciona para ser lo suficientemente fuerte como para mantener el acoplamiento de ambos acoplamientos embragados: el acoplamiento embragado entre el embrague 405 y el manguito numerado 406 y el acoplamiento embragado entre la primera parte accionadora 407 y la segunda parte accionadora 412.

La Figura 24 muestra en detalle una primera disposición de la primera parte accionadora 407 y la segunda parte accionadora 412 ilustradas en la Figura 21. Según se ilustra en la Figura 24, la segunda parte accionadora 412 tiene generalmente forma tubular y comprende al menos un perro accionador 450 situado en un extremo distal de la segunda parte accionadora 412. La primera parte accionadora 407 también tiene una forma generalmente tubular y comprende varios rebajes 452 dimensionados para engancharse con el perro accionador 450 en la segunda parte accionadora 412. La construcción del perro accionador y los rebajes permite el desacoplamiento con el perro accionador 450 cuando las partes accionadoras primera y segunda se empujan axialmente juntas. Esta construcción también crea un acoplamiento rotacional cuando estos componentes se desvían separándose. Se proporciona un limitador de dosis 418 en la primera parte accionadora 407 y funciona de manera similar al limitador de dosis 128 ilustrado en la Figura 3.

En esta disposición, la primera parte accionadora 407 comprende una primera parte (primera parte componente) 411, que se sujeta de forma permanente a una segunda parte (segunda parte componente) 410. En esta disposición, la primera parte componente 411 comprende los perros de accionamiento 452 y la segunda parte componente 410 incluye la ranura exterior para la última tuerca de dosis 418, así como una ranura interna 454. Esta ranura interna 454 se utiliza para conectar con el husillo 414 y accionar el husillo 414 durante la administración de la dosis.

En la disposición ilustrada, la ranura interna 454 comprende una parte de ranura helicoidal en lugar de una ranura helicoidal completa. Una ventaja de esta disposición es que por lo general es más fácil de fabricar.

Según puede verse a partir de la disposición ilustrada en las Figuras 21-22 hay, además, determinadas mejoras de características sobre el mecanismo de ajuste de dosis 204 ilustrado en las Figuras 16-18. Estas se pueden añadir independientemente de la capacidad de reajustar el dispositivo para remplazar un cartucho vacío con un cartucho nuevo. Estas mejoras, por lo tanto, son relevantes tanto para un mecanismo de ajuste de dosis reajutable como no reajutable.

Una de las ventajas de ambas disposiciones ilustradas pero quizás, en particular, en la disposición ilustrada en las Figuras 21-22 es que el mecanismo de ajuste de dosis 400 tiene un número reducido de componentes con respecto a otros mecanismos de ajuste de dosis conocidos. Además, aparte del resorte helicoidal metálico 401, todos estos componentes que constituyen el mecanismo de ajuste de dosis 400 se pueden moldear por inyección utilizando

utilajes de bajo coste y no sofisticados. Como sólo un ejemplo, estos componentes que constituyen el mecanismo de ajuste de dosis 400 se pueden moldear por inyección sin el gasto y la complejidad de un macho giratorio.

Otra ventaja de un mecanismo de ajuste de dosis 400 que comprende una carcasa interior 408 es que el mecanismo de ajuste de dosis 400 se puede diseñar, con una ligera modificación, como una plataforma de dispositivos de administración de fármacos que ahora es capaz de soportar tanto dispositivos de administración de fármacos reajustables y no reajustables. Como sólo un ejemplo, para modificar el mecanismo de administración de dosis reajustable 400 variable ilustrado en las Figuras 21-22 en un dispositivo de administración de fármacos no reajustable, la primera parte accionadora 411 y 410 y la segunda parte accionadora 412 se pueden moldear como una parte unitaria. Esto reduce el número total de componentes del dispositivo de administración de fármacos por dos. De lo contrario, el dispositivo de administración de fármacos ilustrado en las Figuras 21-22 podría permanecer sin cambios. En un dispositivo desechable de este tipo, el portacartuchos se fija a la carcasa o, alternativamente, se fabrica como un único cuerpo y portacartuchos de una pieza.

La ilustración en las Figuras 21-22 muestra una carcasa interior 408 que tiene una longitud "L" 430 generalmente similar en longitud total al mecanismo de ajuste de dosis 400. Según se describirá, proporcionar a la carcasa interior 408 una longitud "L" 430 tiene una serie de ventajas sobre otros mecanismos de ajuste de dosis conocidos que no utilizan un cuerpo interior o un cuerpo interior que tiene una longitud generalmente igual a la de la longitud de un mecanismo de ajuste de dosis.

La carcasa interior 408 comprende una ranura 432 proporcionada a lo largo de una superficie externa 434 de la carcasa interior. Una guía de ranura 436 proporcionada en una superficie interior 438 del manguito numerado 406 se engancha con capacidad de giro con esta ranura 432.

Una ventaja de este mecanismo de ajuste de dosis 400 que utiliza la carcasa interior 408 es que la carcasa interior 408 se puede fabricar de un plástico de ingeniería que minimice la fricción con relación al manguito numerado 406, la guía de ranura 436 y la ranura 432. Por ejemplo, un plástico de ingeniería de este tipo podría comprender Acetal. Sin embargo, aquellos expertos en la técnica reconocerán que también se podrían utilizar otros plásticos de ingeniería comparables con un bajo coeficiente de fricción. La utilización de un plástico de ingeniería de este tipo permite que el material para la carcasa exterior 404 se elija por razones estéticas o táctiles sin requisitos relacionados con la fricción puesto que la carcasa exterior 404 no se engancha con ninguno de los componentes móviles durante el funcionamiento normal.

El alojamiento interno 408 también permite que el manguito numerado 406 esté provisto de una ranura helicoidal en una superficie interior 438 del manguito numerado 406, en lugar de proporcionar una ranura helicoidal de este tipo en una superficie externa 440 del manguito numerado 406. Proporcionar una ranura interna de este tipo da como resultado una serie de ventajas. Por ejemplo, esto da como resultado la ventaja de proporcionar más área superficial a lo largo de la superficie exterior 440 del manguito numerado 406 a fin de proporcionar la disposición escalada 442. Más área superficial del manguito numerado 406 se puede utilizar para fines de identificación de dispositivos o fármacos. Otra ventaja de proporcionar la ranura helicoidal 436 en la superficie interior 438 del manguito accionador 406 es que esta ranura interior 436 está ahora protegida contra la entrada de suciedad. En otras palabras, es más difícil para la suciedad llegar a alojarse en esta interfaz ranurada interior que si la ranura se proporcionase a lo largo de la superficie exterior 440 del manguito numerado 406. Esta característica es particularmente importante para un dispositivo de administración de fármacos reajustable que tendrá que funcionar durante un período de tiempo mucho más largo en comparación con un dispositivo no reajustable.

El diámetro de conducción efectivo (representado por 'D') de la interfaz ranurada entre el manguito numerado 406 y la carcasa interior 408 se reduce en comparación con determinados dispositivos de administración de fármacos conocidos para el mismo diámetro de cuerpo exterior. Esto mejora la eficiencia y permite que el dispositivo de administración de fármacos funcione con un paso inferior (representado por 'P') para esta ranura y conexión de guía ranurada. En otras palabras, según el ángulo helicoidal de la rosca se determina si cuando se empuje axialmente, el manguito numerado girará o se bloqueará al cuerpo interior en donde este ángulo helicoidal es proporcional a la relación de P/D.

El manguito numerado 406 se puede fabricar con la longitud del mecanismo "L" 430 en lugar de tener que dividir esta longitud en el espacio requerido para el manguito numerado 406 y un espacio requerido para un dispositivo marcador y un limitador de dosis. Una ventaja de esta configuración es que asegura un buen acoplamiento axial entre el manguito numerado 406 y la carcasa exterior 404. Esto mejora la funcionalidad (y la calidad percibida) del mecanismo de ajuste de dosis cuando un usuario utiliza el dispositivo de administración de fármacos para graduar una dosis ajustable máxima. La Figura 26 ilustra el mecanismo de ajuste de dosis 400 graduado a una dosis ajustable máxima de 80 Unidades Internacionales ("UI").

Otra ventaja es que permite la disposición escalada 442 sea ocultada dentro de la carcasa exterior 404 incluso cuando el manguito numerado 406 está graduado al máximo según se puede ver en la Figura 26. Sin embargo, el diseño no limita la posición de la ventana 444, sino que permite que esta ventana 444 sea posicionada en la proximidad de la empuñadura de graduación de dosis 402 del dispositivo. Sin embargo, en las disposiciones ilustradas en las Figuras 25 y 26, la disposición escalada 442 sólo será visible por medio de la ventana 444.

Además, el accionador 409 (ya sea fabricado en dos partes o sólo un componente unitario) se puede fabricar con un interior liso a través del agujero más una forma roscada que se puede moldear con pasadores macho que se mueven axialmente. Esto evita la desventaja de un accionador que tiene una rosca interna con más de una vuelta y por lo tanto requiere que un pasador macho se gire varias vueltas durante un proceso de desmoldeo.

- 5 Una posible desventaja de utilizar un mecanismo de ajuste de dosis que comprende la carcasa interior 408 es que la utilización de la carcasa interior 408 añade una parte componente al mecanismo de ajuste de dosis 400 global. En consecuencia, esta carcasa interior 408 tenderá a aumentar el espesor total de la pared que se debe diseñar para encajar entre el embrague 405 y el manguito numerado 406. Una forma de evitar este problema de diseño, es reducir el diámetro del embrague 405. Esto a su vez se puede lograr debido a que la forma roscada entre el  
10 accionador 409 y el husillo 414 comprende una característica interna macho 454 en el accionador 409 y una forma ranurada externa hembra en el husillo 414 que se solapa con (en un diámetro similar con) la forma ranurada del husillo que interactúa con la ranura a lo largo de la superficie interior de la carcasa interior 408 o parte cuerpo 516.

- 15 El solapamiento de las formas ranuradas en el husillo 414 reduce el diámetro efectivo de la interfaz roscada con el accionador 409. Esto también reduce el posible diámetro exterior del accionador 409 lo que permite la adición de la carcasa interior 408 sin aumentar el diámetro exterior general del mecanismo de ajuste de dosis 400. Otro beneficio añadido del diámetro efectivo reducido de la interfaz roscada con el accionador 409 es que mejora la eficiencia del dispositivo de administración de fármacos durante la dispensación según se explicó anteriormente.

- 20 La ventana 444 a través de la cual se puede ver la disposición escalada 442 puede ser o bien simplemente una abertura en la carcasa exterior 404 o bien puede incluir una lente transparente o ventana diseñada para aumentar la disposición escalada (es decir, los números de dosis impresos o marcados con láser) a lo largo de una parte de la superficie exterior 440 del manguito numerado 406.

- 25 La conexión de un portacartuchos en la carcasa exterior 404 se puede lograr utilizando o bien una conexión tipo tornillo o bayoneta. Alternativamente, se podría utilizar también cualquier diseño robusto similar utilizado en dispositivos de administración de fármacos que requieren principalmente una parte cilíndrica para ser extraída y vuelta a fijar a continuación.

- Según se describió anteriormente, la primera disposición del dispositivo de administración de fármacos ilustrada en las Figuras 16-20 y la segunda disposición del dispositivo de administración de fármacos ilustrada en las Figuras 21-24 comprenden un husillo que tiene dos ranuras helicoidales. Específicamente, este husillo tiene dos formas ranuradas superpuestas en lados opuestos que se extienden preferiblemente sobre al menos una mayoría de una longitud del husillo. Cada forma ranurada es efectivamente continua durante un número de vueltas. En una  
30 disposición preferida, cada ranura del husillo se engancha ya sea con una forma ranurada helicoidal no continua en una parte cuerpo o un accionador. Preferiblemente, cualquiera o ambas formas roscadas no continuas sobre un cuerpo y un accionador se componen de menos de una vuelta completa de rosca.

- 35 La configuración del husillo y accionador de estas disposiciones preferidas se pueden utilizar en un dispositivo de administración de fármacos, tal como un dispositivo de inyección tipo pluma. Con determinados dispositivos de inyección tipo pluma, el diseño robusto de la herramienta es un tema muy importante para reducir los costes generales de fabricación y proporcionar también una buena precisión de dosis. Como tal, el diseño del husillo y el accionador de la solicitud de los solicitantes también se puede utilizar en varios tipos de dispositivos de administración de fármacos, tales como dispositivos de inyección tipo pluma reutilizables o desechables.

- 40 El avance de ambas formas ranuradas en el husillo ayuda a controlar la precisión de la dosis dispensada. Esto está en contraste con determinados dispositivos de la técnica anterior en los que la precisión de la dosis depende tanto de la forma ranurada en el husillo como de la forma ranurada en el accionador. Una disposición de ejemplo de la disposición de husillo y accionador de los solicitantes se ilustra en las Figuras 27 y 28. La Figura 27 ilustra un accionador 530 y una parte cuerpo 516 que se pueden utilizar en un dispositivo de administración de fármacos, tal  
45 como el dispositivo de administración de fármacos ilustrado en las Figuras 14- 26. En la Figura 27, el accionador 530 se ilustra como un único componente. Sin embargo, de manera similar al accionador 230 ilustrado en las Figuras 15-18, el accionador 530 puede comprender alternativamente una primera parte accionadora y una segunda parte accionadora.

- 50 Según se ilustra en las Figuras 27-28, el accionador 530 comprende un elemento generalmente tubular que se extiende entre un extremo distal 531 y un extremo proximal 532. El accionador 530 tiene una primera forma ranurada 568 en el extremo distal. Preferiblemente, la primera forma ranurada 568 comprende una forma ranurada macho parcial que se engancha con una de las ranuras helicoidales a lo largo de la superficie 560 del husillo 542.

También se ilustra en la Figura 27 un inserto carcasa 516. El inserto carcasa 516 comprende una parte ranurada 520 que se engancha con una ranura helicoidal prevista en el husillo 542.

- 55 En una disposición de ejemplo del diseño de un husillo y accionador según se ilustra en las Figuras 27-28, el accionador 530 comprende una forma ranurada macho 568 situada en un extremo distal 531 del accionador. Esta forma ranurada macho 568 reside en una superficie interna 571 del accionador 530 y preferiblemente comprende



una forma ranurada de menos de una vuelta. Esta forma ranurada se engancha con una primera ranura 519 proporcionada a lo largo de una superficie del husillo 542. En una disposición preferida, esta primera ranura del husillo 519 es efectivamente continua no sólo para una parte de la superficie del husillo 560, sino para una mayoría de la longitud del husillo según se ilustra. En este caso, si el accionador 530 se gira durante el ajuste de dosis con respecto al husillo 542 (según se discutió anteriormente), entonces el desplazamiento axial del husillo 542 con respecto a la carcasa durante la dispensación de dosis dependerá del paso de las ranuras helicoidales 519 y 521 en el husillo 542 y no será dependiente del paso de la forma ranurada macho 568 en el accionador. Esto está en contraste con lo que ocurre en el dispositivo de administración de fármacos de la técnica anterior ilustrado en las Figuras 1-13 y descrito anteriormente.

La Figura 28 ilustra el husillo 542 enganchado al accionador 530 y al inserto 516. En una disposición, los dos pasos del husillo son determinadas proporciones distintas de uno al otro, tal como el mismo paso de 1:1 o relaciones tales como 2:1, 1,66:1. Sin embargo, si las ranuras no se superponen como con la técnica anterior no hay limitaciones a las relaciones de los dos pasos y el husillo se puede igualmente moldear con una construcción de herramienta abierta y cerrada. En contraste con el husillo del dispositivo de administración de fármacos de la técnica anterior ilustrado en las Figuras 1-13, donde el moldeo del accionador 30 requiere de un pasador macho que se debe extraer girándolo del molde, el accionador 530 ilustrado en la Figura 27, (porque tiene menos de una vuelta de ranura), se puede moldear ventajosamente utilizando dos machos, ninguno de los cuales gira durante la liberación del molde. Por ejemplo, durante el proceso de moldeo de este accionador 530, estos dos machos se pueden simplemente mover axialmente durante una etapa de expulsión de la pieza. En consecuencia, la utilización de dos moldes de este tipo puede reducir significativamente el coste, el mantenimiento, y el tiempo de ciclo del utillaje de moldeo utilizado para moldear esta configuración del accionador preferida.

El diseño preferido de este husillo 542 que tiene dos ranuras superpuestas se puede realizar de varias maneras. Según se ha mencionado anteriormente, una ventaja clave de una construcción husillo de este tipo es que la disposición de husillo 542 y el accionador 530 se puede moldear por medio de un método menos complejo. Además, el avance del husillo 542 en la dirección distal cuando el accionador 530 se hace avanzar durante la administración de dosis depende de la magnitud del paso de las formas ranuradas primera y segunda 519, 521 del husillo 542. Por lo tanto, la dosis dispensada está ligado únicamente a las dimensiones del husillo y ningún otro componente. Por lo tanto, este husillo se podría fabricar de un material que tenga una contracción muy baja o constante para mejorar la precisión de la dosis.

Adicionalmente sin embargo, como la forma ranurada helicoidal 568 del accionador 530 es una forma macho y radialmente sobresale hacia el interior según se ilustra en la Figura 27, en lugar de una forma hembra que corte radialmente hacia el exterior en un cuerpo tubular del accionador, como el accionador de la técnica anterior ilustrado en las Figuras 1-12. Con una forma macho de este tipo según se ilustra en la Figura 27, el diámetro exterior D1 570 del accionador 530 se puede reducir con respecto a otros dispositivos tipo de la técnica anterior. Una ventaja de reducir el diámetro exterior D1 570 del accionador 530 es que este diámetro reducido permite que el diámetro total del dispositivo de administración de fármacos sea más compacto. Una ventaja de un dispositivo de administración de fármacos más compacto es que aporta el aspecto visual del dispositivo de administración de fármacos más próximo al de las plumas típicas de escritura. Sólo a modo de ejemplo, el diámetro exterior D2 del dispositivo de administración de fármacos 201 ilustrado en la Figura 14 se puede hacer más pequeño que el diámetro exterior D3 del dispositivo de administración de fármacos ilustrado en la Figura 1.

Además, si el accionador 530 se engancha con la ranura del husillo 519 solamente en el extremo distal 531 del accionador (en contraste a donde el que el accionador 30 se engancha con la hélice del husillo sobre una parte mayor del husillo, según se ilustra en la disposición de husillo y accionador de las Figuras 1-13), el husillo 542 puede extenderse en una dirección proximal más allá del extremo del accionador 530. Una ventaja de una disposición de accionador y husillo de este tipo es que permite que la longitud total del dispositivo de administración de fármacos se reduzca. Sólo como un ejemplo de esta ventaja es que la longitud total L2 11 del dispositivo de administración de fármacos de la técnica anterior ilustrado en las Figuras 1-13 se puede reducir a una longitud total más corta L3 120 del dispositivo de administración de fármacos 201 ilustrado en la Figura 14.

En la disposición de accionador y husillo ilustrada en las Figuras 27-28, esta disposición se puede utilizar en un dispositivo de administración de fármacos desechable o no reajutable. En una disposición alternativa, el accionador se puede dividir en múltiples partes (por ejemplo, dos o más) que estén separados axialmente. En una disposición de este tipo, una primera parte accionadora (la más cercana al cartucho) se engancharía con la hélice del husillo y en acoplamiento con un mecanismo limitador de dosis, similar al mecanismo de dosis 238 ilustrado en la Figura 16. La forma roscada no continua corta 568 en la primera parte accionadora y forma ranurada continua 519 en el husillo permiten un diseño para un dispositivo de administración de fármacos donde sólo esta primera parte accionadora gira a medida que el husillo se empuja de vuelta en la segunda parte accionadora. No hay necesidad de que las dos partes accionadoras se dispongan concéntricamente. Una configuración de este tipo aumentaría el diámetro exterior global del dispositivo de administración de fármacos.

Otra ventaja de utilizar el husillo 542 con dos formas ranuradas solapadas 519, 521 es que una disposición de este tipo crea un espacio radial dentro del dispositivo de administración de fármacos. En una disposición, este espacio

radial se puede utilizar para introducir un componente cuerpo interior dentro del dispositivo de administración de fármacos, tal como el cuerpo interior 208 ilustrado en la Figura 21 y según se describió en detalle anteriormente.

5 Sin embargo, como se puede ver a partir del husillo 542 ilustrado en la Figura 28, es ventajoso tener un paso de interfaz roscada con el accionador 530 que sea un múltiplo específico de un paso de una forma ranurada 520 con el husillo 542. Una razón para esto es que se puede asegurar que ambas formas ranuradas 519, 521 se entrecruzan una sobre otra en determinados planos angulares definidos que se giran alrededor del eje del husillo 542.

10 Sólo como un ejemplo, en el caso del husillo ilustrado en la Figura 28, el paso del accionador 530 en la forma ranurada del husillo 519 es igual a aquel de la ranura del husillo 521 en la forma ranurada de la parte carcasa 516. Una ventaja de esta configuración es que asegura que con dos comienzos igualmente espaciados para cada forma ranurada, las formas ranuradas se entrecruzan una sobre otra cada  $90^\circ$ . Con los pasos típicos de ranura utilizados, esto permite que el husillo 542 sea moldeado con una construcción de dos utillajes abierto y cerrado deslizantes. Por supuesto también se pueden utilizar otras relaciones. Sin embargo, como un experto en la técnica reconocerá, existe un determinado número limitado de gama de relaciones que permitirán que el husillo sea moldeado fácilmente con el utillaje de molde de inyección. Alternativamente si la relación es 2:1, las ranuras se entrecruzan cada  $60^\circ$  y con formas roscadas cuidadosamente diseñadas esta relación todavía se puede moldear con una construcción de utillaje de molde abierto y cerrado.

20 En una de las disposiciones husillo y accionador preferida del dispositivo de administración de fármacos de los solicitantes, la relación de estos dos pasos de formas ranuradas de husillo define una cierta ventaja mecánica del dispositivo de administración de fármacos. En una disposición, esta ventaja mecánica se puede definir por la fórmula  $(A + B)/A$ . En esta fórmula, A puede definir el paso de ranura entre el husillo 519 y parte carcasa 516 y B puede definir el paso de ranura entre la ranura helicoidal del husillo 521 y la parte ranurada del accionador 568. Como tal, la ventaja mecánica a su vez define una distancia máxima de graduación de salida para un valor de dosis máximo dado. Sólo como un ejemplo, una ventaja mecánica de tres a uno ("3:1") y una dosis máxima de 80 unidades internacionales ("UI") daría como resultado una distancia de graduación de salida de 33,12 milímetros (mm) para un diámetro interno nominal del cartucho de 9,6 mm.

25 Esta distancia de graduación de salida puede afectar a una longitud total de un dispositivo de administración de fármacos. En particular, afecta significativamente la longitud del dispositivo de administración de fármacos, si los números en el manguito numerado deben permanecer ocultos dentro de la carcasa cuando se gradúa la dosis máxima, según se ilustra en las Figuras 25-26.

30 La Figura 29 muestra en una vista de cerca de un husillo 642 de acuerdo con la presente invención que se puede utilizar con un mecanismo de ajuste de dosis según se describió anteriormente. El husillo 642 tiene una primera ranura helicoidal 619 y una segunda ranura helicoidal 621 proporcionadas a lo largo de la superficie exterior del eje. La primera ranura helicoidal 619 es una ranura con forma de manguito accionador y la segunda ranura helicoidal 621 es una ranura con forma de cuerpo (carcasa). Según se indica por el número de referencia 622 se proporcionan cortes en la forma exterior del husillo para proporcionar un utillaje (molde) abierto y/o cerrado para la fabricación de dicho husillo 642.

35 Se han descrito formas de realización de ejemplo de la presente invención. Aquellos expertos en la técnica entenderán, sin embargo, que se pueden realizar cambios y modificaciones a estas formas de realización sin apartarse del verdadero alcance de la presente invención, que se define mediante las reivindicaciones.

40

**REIVINDICACIONES**

Reivindicaciones modificadas

1. Un mecanismo de ajuste de dosis para utilizar con un dispositivo de administración de fármacos reajutable que comprende:
  - 5 un cuerpo de administración de fármacos (240; 404, 408; 516) que es una carcasa interna o externa; un manguito giratorio (210; 406) en acoplamiento giratorio con respecto a dicha carcasa; un accionador (230; 409; 530) acoplado de forma liberable a dicho manguito giratorio; y un husillo (242; 414; 542; 642) para accionar un tapón (218) de un cartucho (220), el cual husillo se acopla operativamente a dicho accionador, de tal manera que cuando un usuario ajusta una dosis girando dicho manguito giratorio, dicho accionador también gira, en donde dicho husillo comprende
    - 10 un eje generalmente circular que tiene una superficie exterior (560), extendiéndose dicho eje generalmente circular desde un extremo distal hasta un extremo proximal de dicho eje circular; una primera ranura helicoidal (219; 519; 619) proporcionada a lo largo de una primera parte de dicha superficie exterior (560) de dicho eje generalmente circular, teniendo dicha primera ranura helicoidal un primer paso; y una segunda ranura helicoidal (221; 521; 621) proporcionada a lo largo de una segunda parte de dicha superficie exterior (560) de dicho eje generalmente circular, solapando dicha segunda ranura helicoidal (221; 521; 621) dicha primera ranura helicoidal (219; 519; 619), teniendo dicha segunda ranura helicoidal un segundo paso; en donde el accionador (230; 409; 530) para accionar dicho husillo comprende una forma ranurada helicoidal que se engancha con dicha primera ranura helicoidal (219; 519; 619) de dicho husillo,
    - 20 y en donde el cuerpo de administración de fármacos (404, 408; 516) tiene una forma ranurada helicoidal que engancha con dicha segunda ranura helicoidal (521; 621) de dicho husillo, en donde un movimiento axial longitudinal del accionador provoca que el husillo gire caracterizado por que dicho accionador (230; 409) comprende un primer componente tubular (244; 412) y un segundo componente tubular (246; 407), en donde uno de dichos componentes primero y segundo comprende al menos una estría (296, 450) y el otro de dichos componentes primero y segundo comprende varios rebajes (300, 452) conectables de manera liberable a la al menos una estría (296, 450) con dichos componentes primero y segundo estando acoplados operativamente juntos por la al menos una estría (296, 450) y los varios rebajes (300, 452) de manera que giren juntos cuando dicho usuario ajusta dicha dosis, en donde los componentes accionadores primero y segundo (244, 246) se pueden desacoplar una de otro para reiniciar el dispositivo .
  - 30 2. El mecanismo de ajuste de dosis de la reivindicación 1 en donde dicha ranura helicoidal en dicho accionador y/o en dicho cuerpo de administración de fármacos comprende una forma ranurada parcial, preferiblemente una ranura helicoidal de menos de una vuelta.
  3. El mecanismo de ajuste de dosis de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 en donde dicha ranura helicoidal en dicho accionador y/o en dicho cuerpo de administración de fármacos comprende una ranura helicoidal macho.
  - 35 4. El mecanismo de ajuste de dosis de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicha forma ranurada helicoidal en dicho cuerpo del dispositivo de administración de fármacos comprende un cuerpo interior (408) y/o un cuerpo exterior (404; 516).
  5. El mecanismo de ajuste de dosis de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicha primera ranura helicoidal (219; 519; 619) comprende dicho primer paso a una primera mano; y
    - 40 dicha segunda ranura helicoidal (221; 521; 621) comprende dicho segundo paso de una mano opuesta a dicho primera mano de dicha primera ranura helicoidal (219; 519; 619).
  6. El mecanismo de ajuste de dosis de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicho primer paso de dicha primera ranura helicoidal (219; 519; 619) es equivalente a dicho segundo paso de dicha segunda ranura helicoidal (221; 521; 621).
  - 45 7. El mecanismo de ajuste de dosis de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicha segunda ranura helicoidal (221; 521; 621) proporcionada a lo largo de dicha segunda parte de dicha superficie exterior (560) de dicho eje generalmente circular se superpone, en esencia, con la totalidad de dicha primera ranura helicoidal ( 219; 519; 619).

8. El mecanismo de ajuste de dosis de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicha primera ranura helicoidal (219; 519; 619) y/o dicha segunda ranura helicoidal (221; 521; 621) comprende una ranura hembra helicoidal.
- 5 9. El mecanismo de ajuste de dosis de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde dicha primera ranura helicoidal (219; 519; 619) y/o dicha segunda ranura helicoidal (221; 521; 621) se extiende a lo largo de dicha superficie exterior (560) de dicho generalmente eje circular desde aproximadamente dicho extremo distal de dicho husillo (242; 414; 542; 642) hasta aproximadamente dicho extremo proximal de dicho husillo.
10. El mecanismo de ajuste de dosis de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde dicho primer paso de dicha primera ranura helicoidal (219; 519; 619) proporcionada a lo largo de dicha primera parte de dicha superficie exterior (560) tiene un primer diámetro y
- 10 dicho segundo paso de dicha segunda ranura helicoidal (221; 521; 621) proporcionada a lo largo de dicha segunda parte de dicha superficie exterior (560) tiene un segundo diámetro,
- en donde dicho primer diámetro es generalmente igual a dicho segundo diámetro.
- 15 11. Un dispositivo de administración de fármacos que comprende un mecanismo de ajuste de dosis de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, estando acoplado un portacartuchos (206) de manera liberable al mecanismo de ajuste de dosis (204), comprendiendo dicho portacartuchos un cartucho (220) que contiene un medicamento.

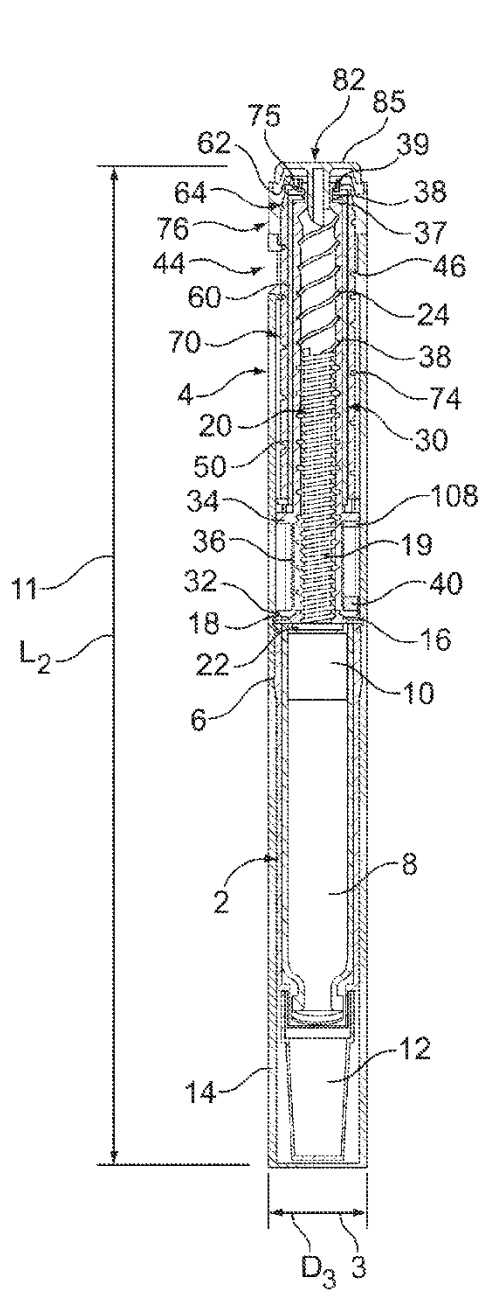


FIG. 1

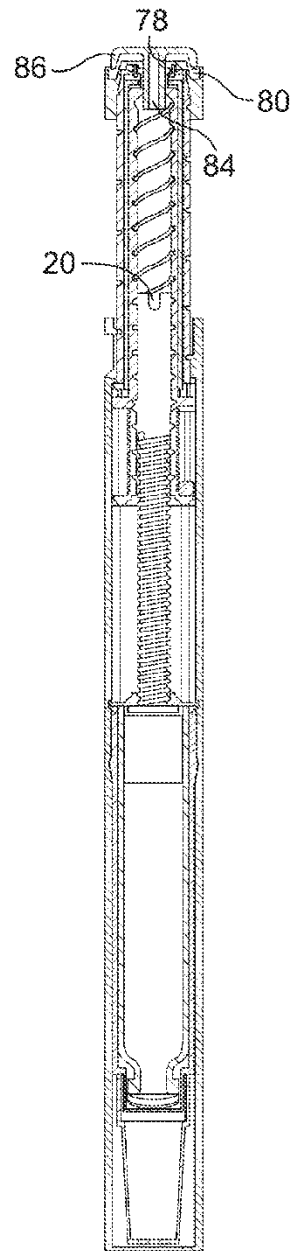


FIG. 2

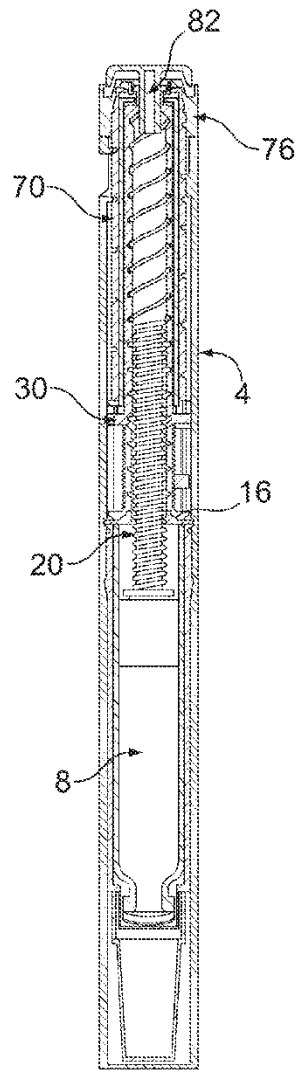


FIG. 3

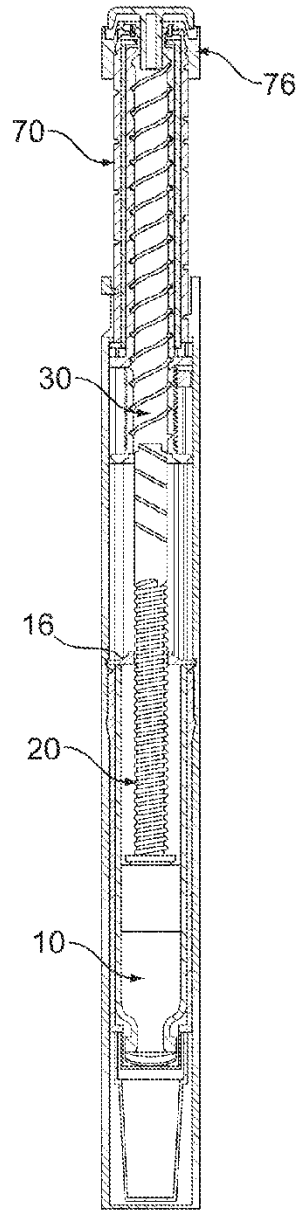


FIG. 4

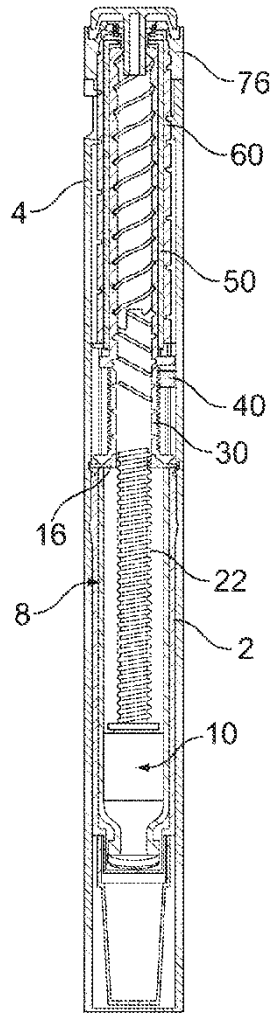


FIG. 5

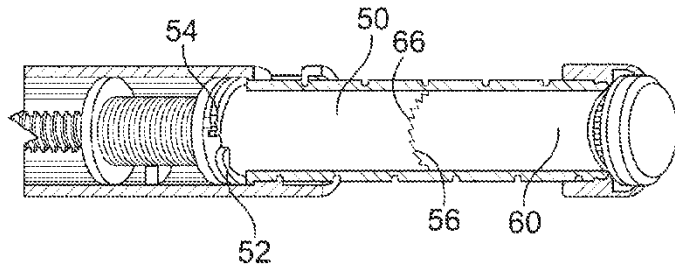


FIG. 6

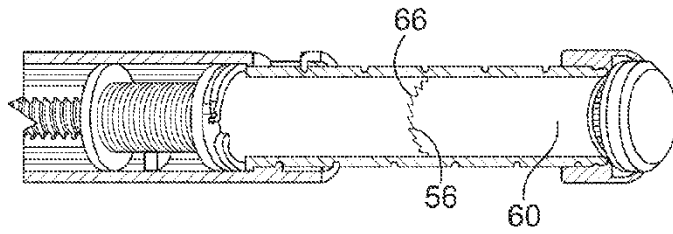


FIG. 7

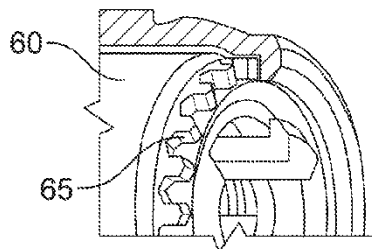


FIG. 8



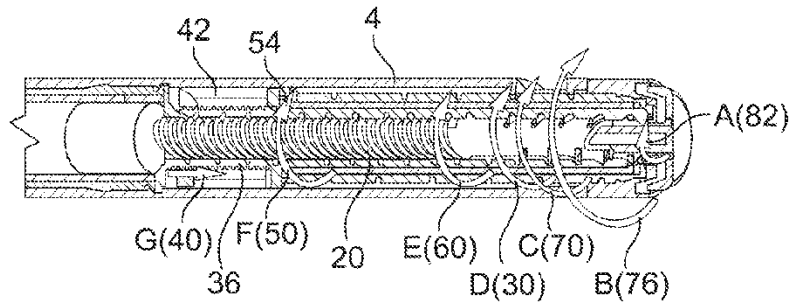


FIG. 9

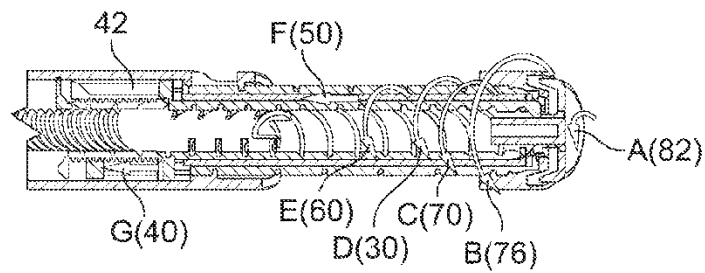


FIG. 10

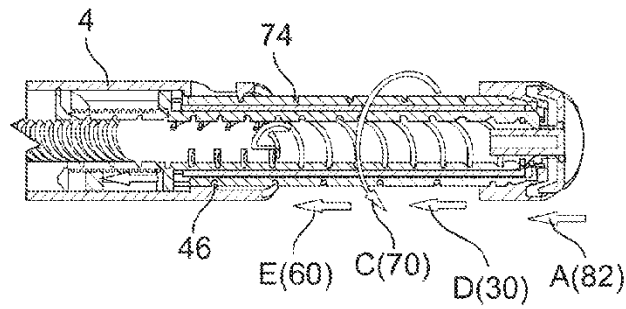


FIG. 11

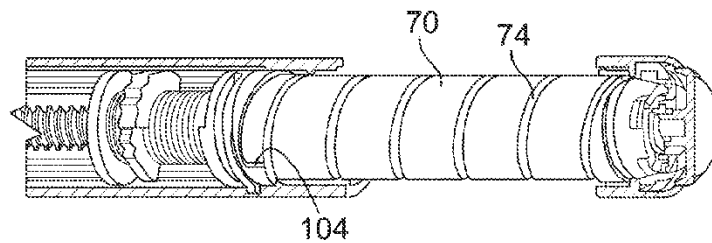


FIG. 12

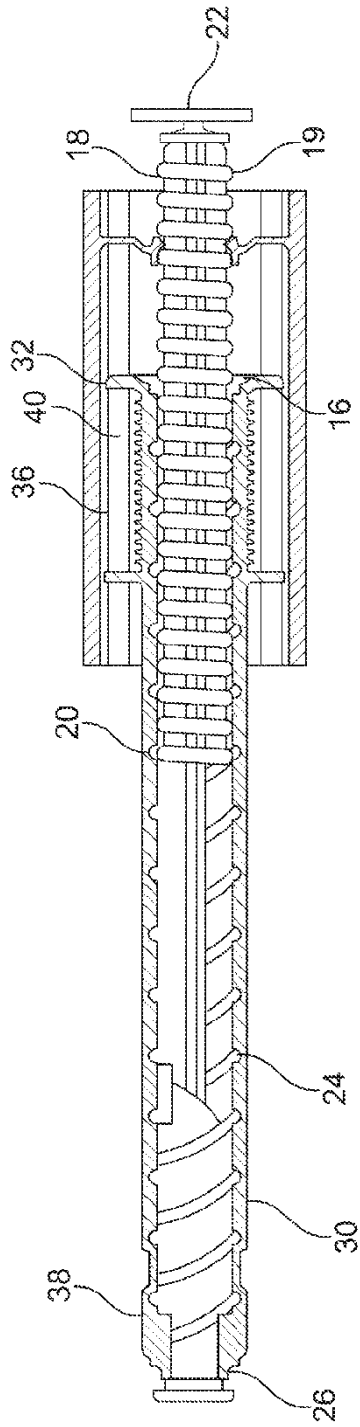


FIG. 13

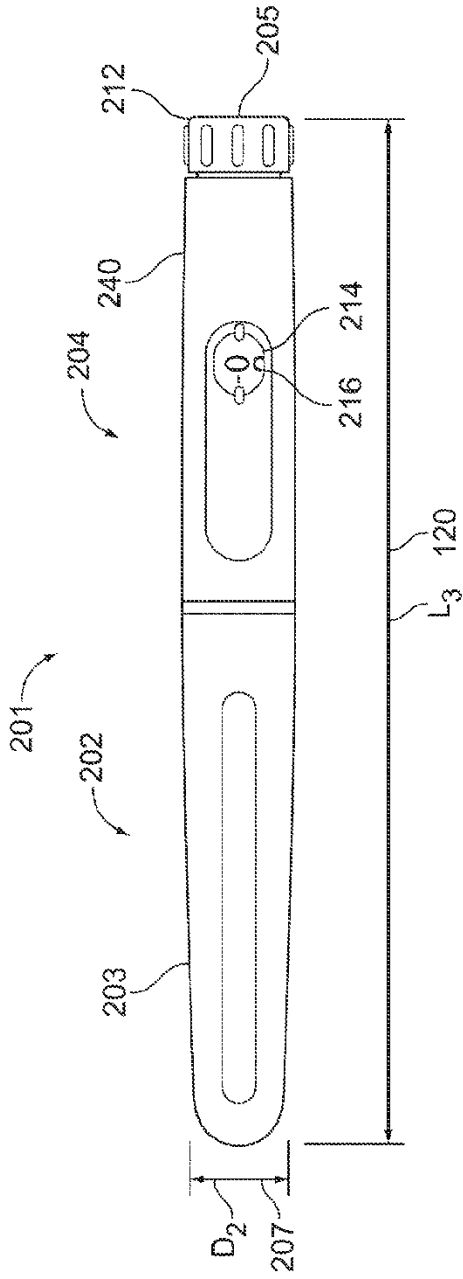


FIG. 14

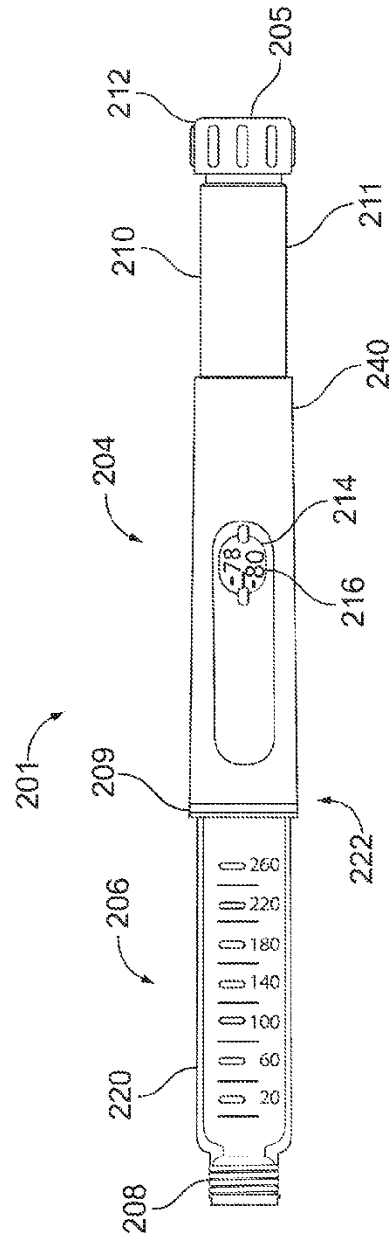


FIG. 15

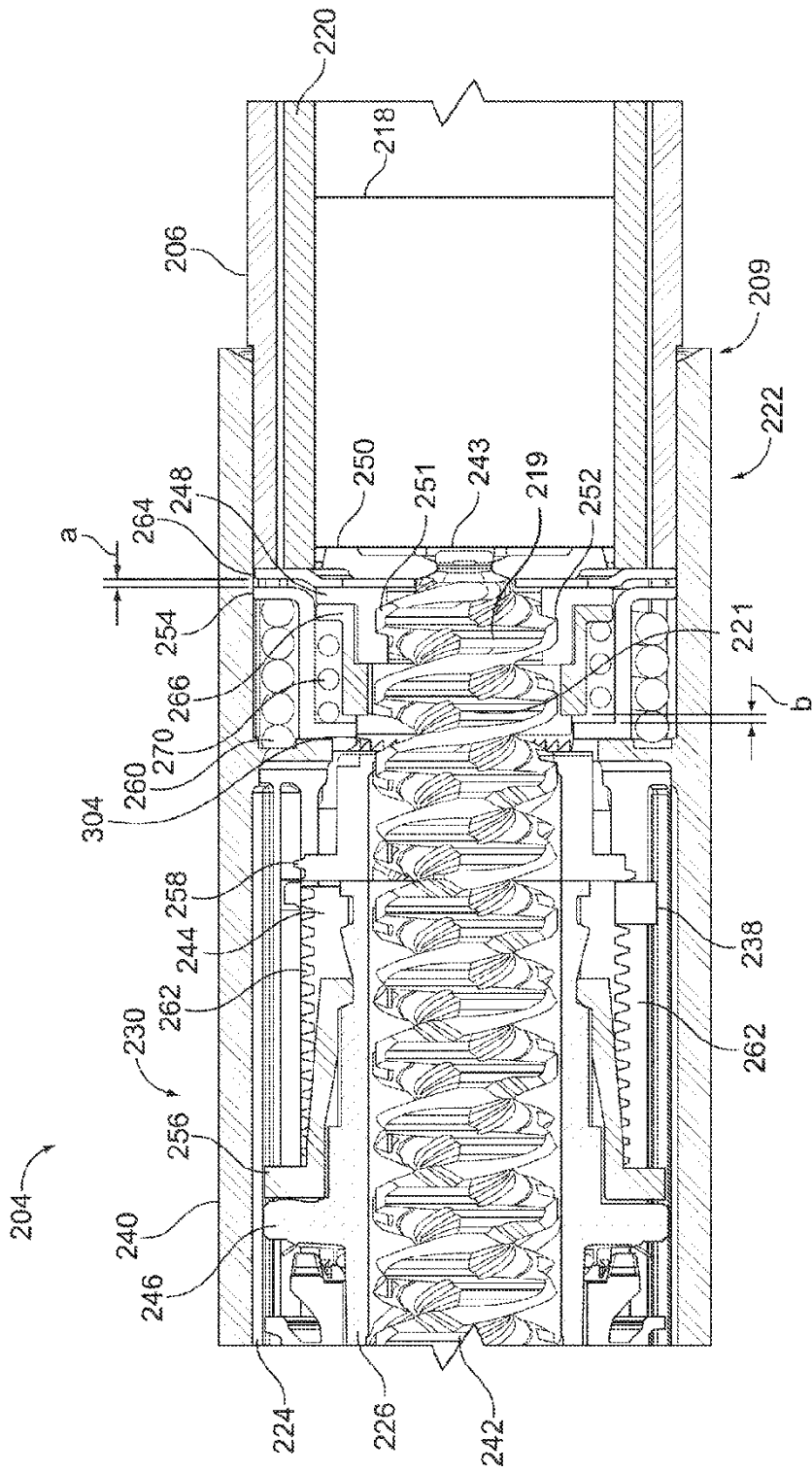


FIG. 16

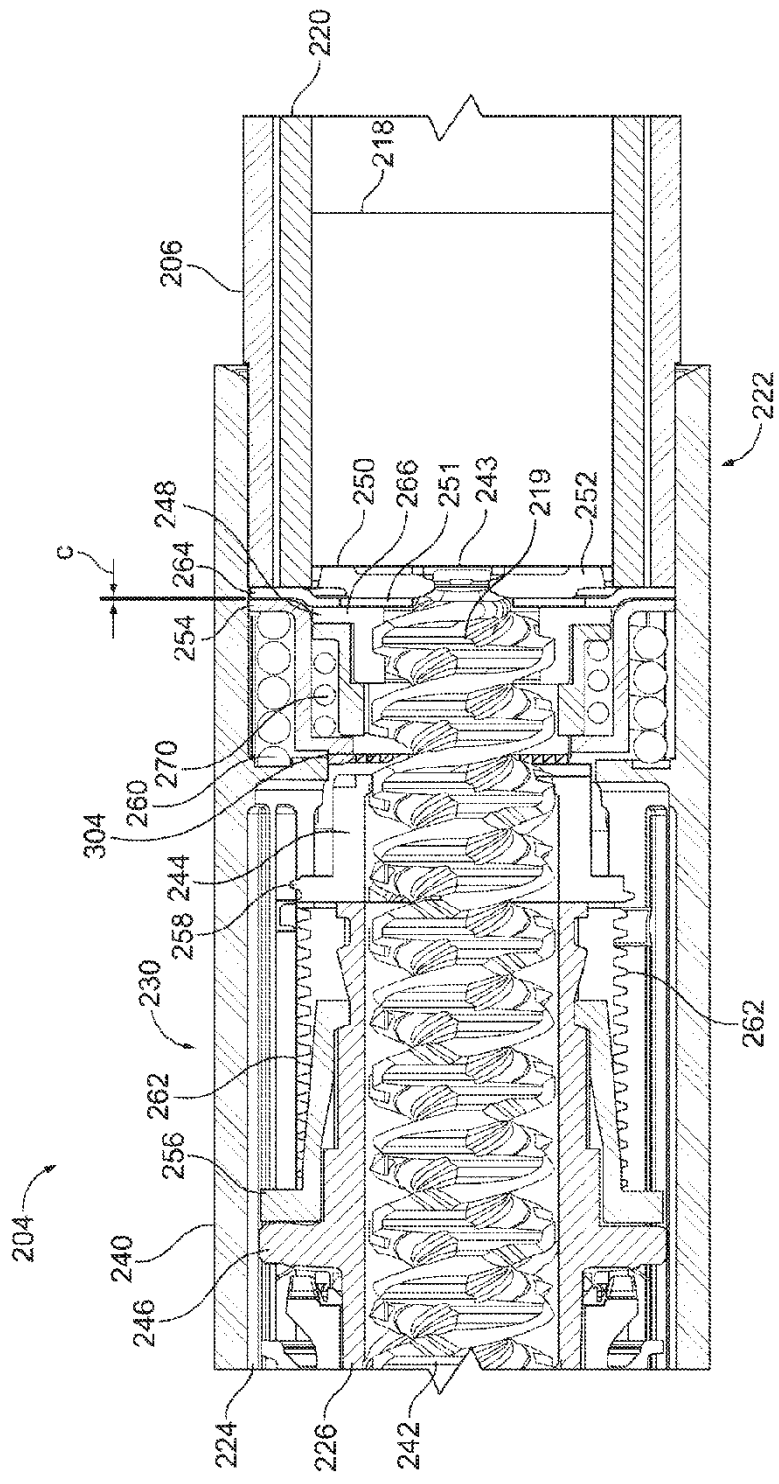


FIG. 17

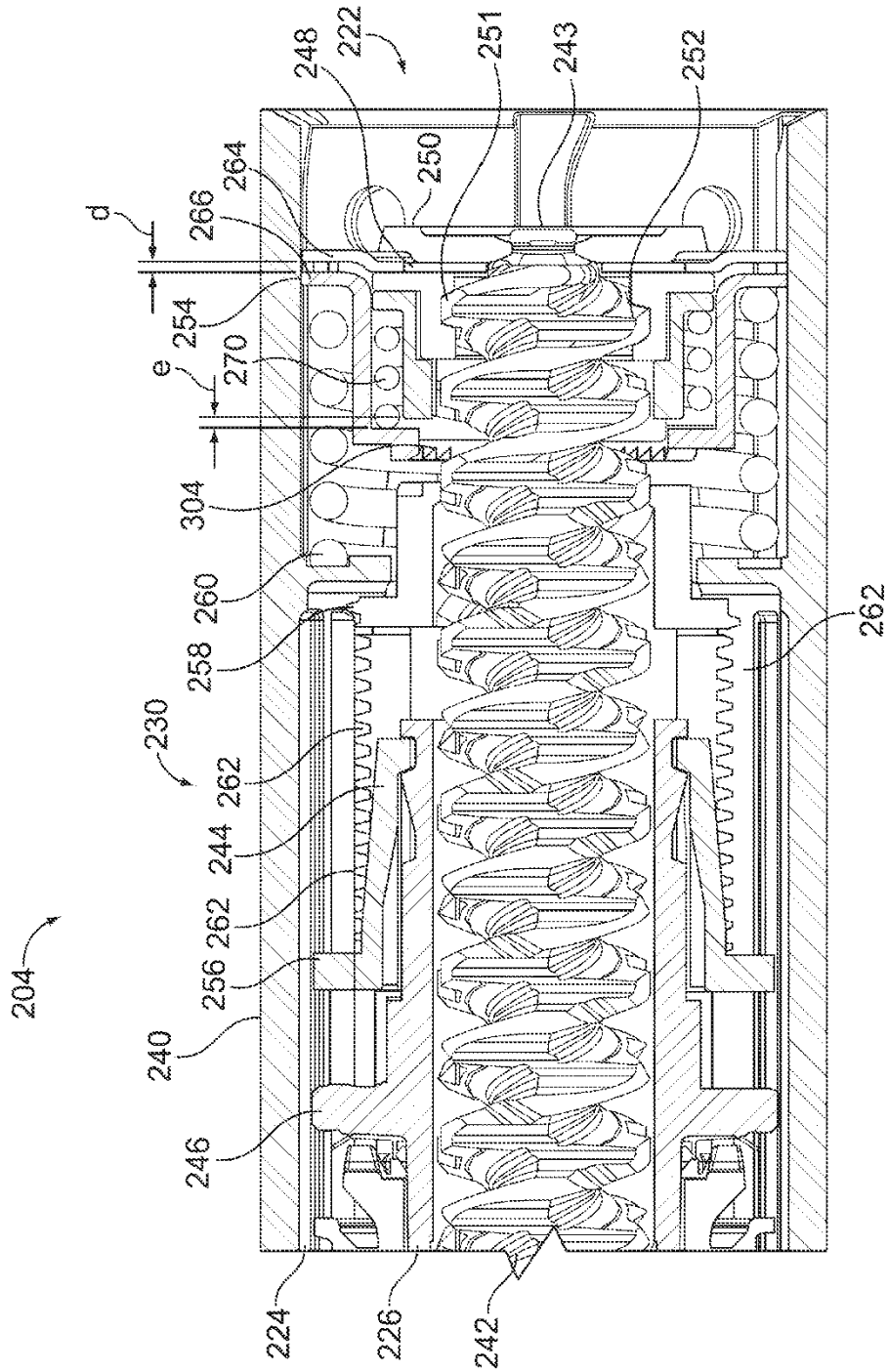


FIG. 18

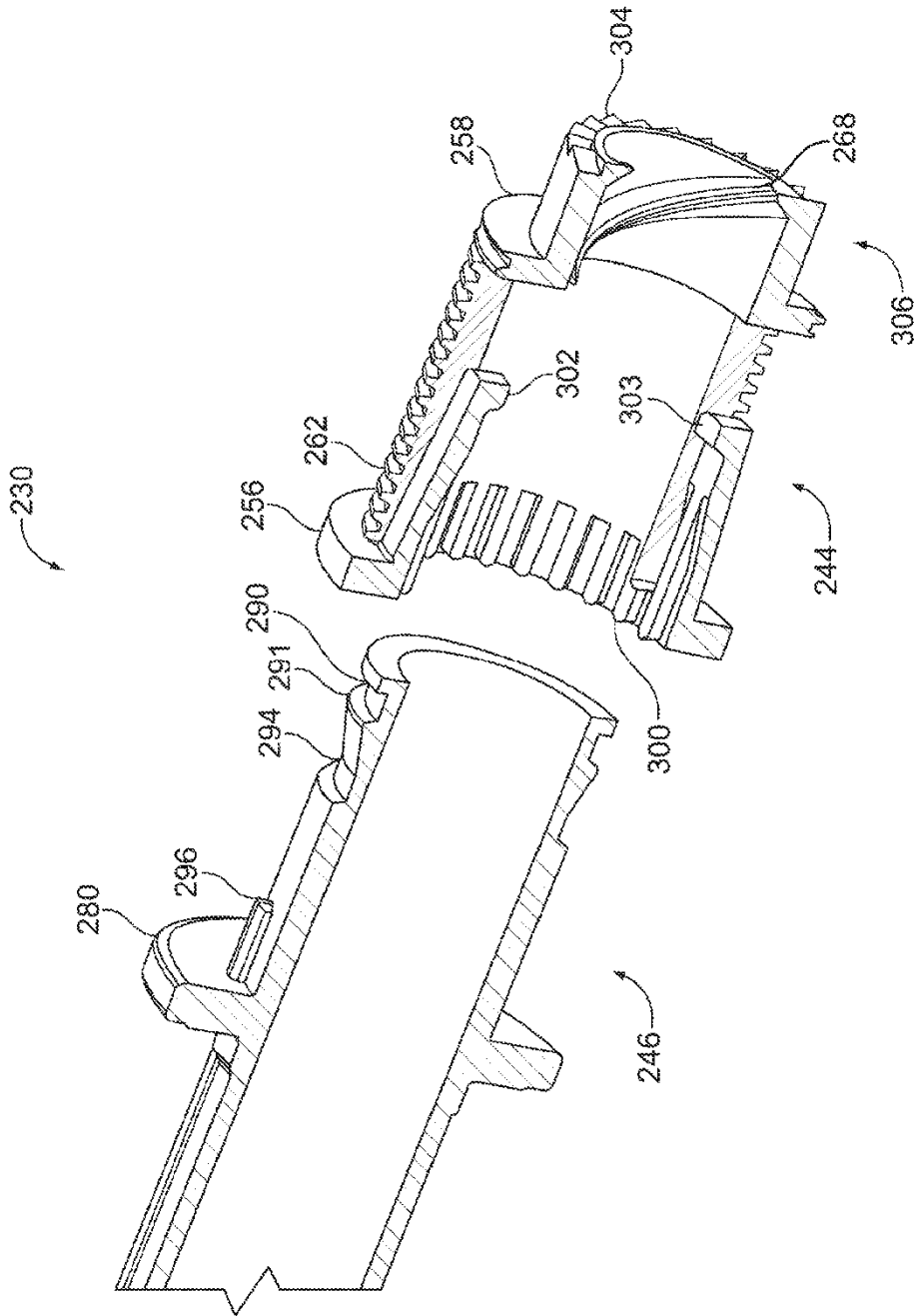
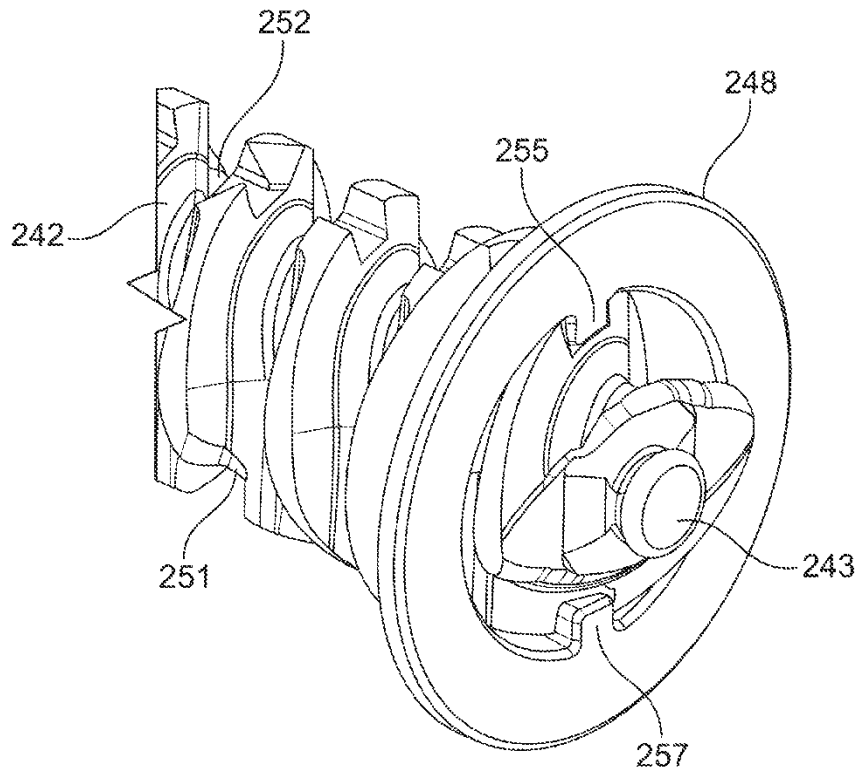


FIG. 19



**FIG. 20**



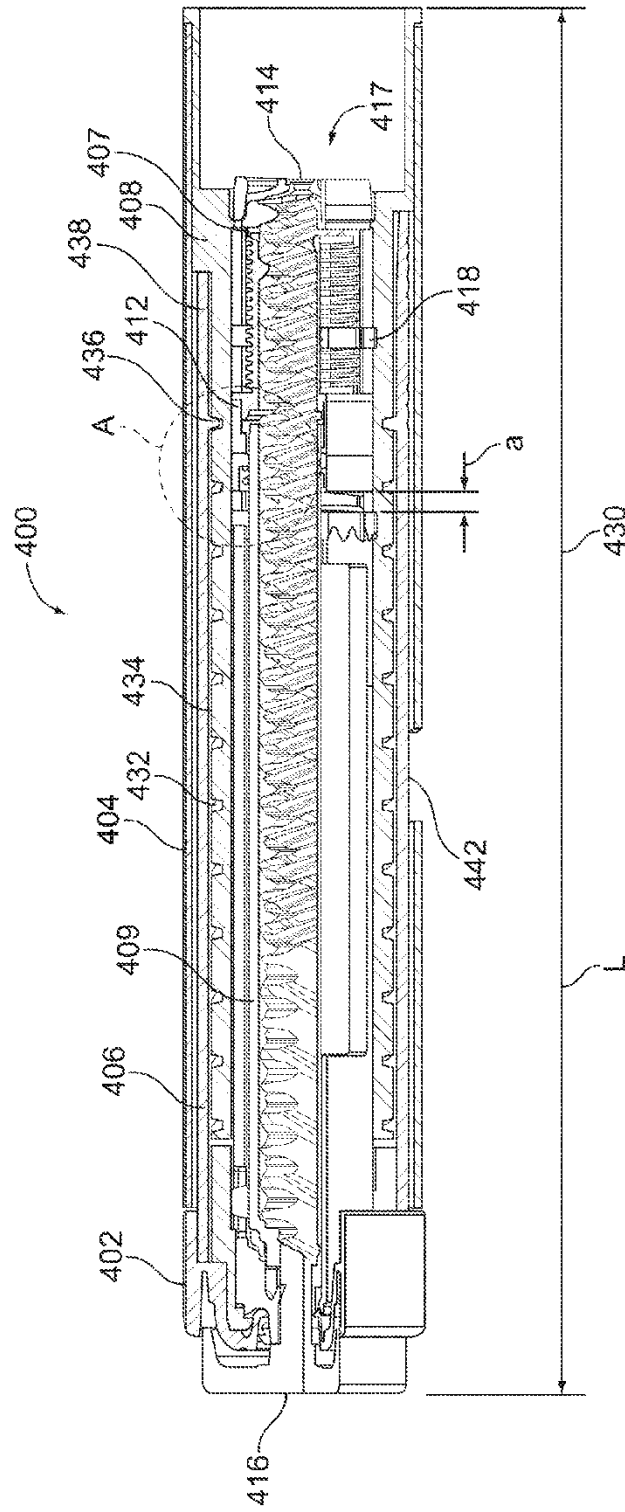


FIG. 21

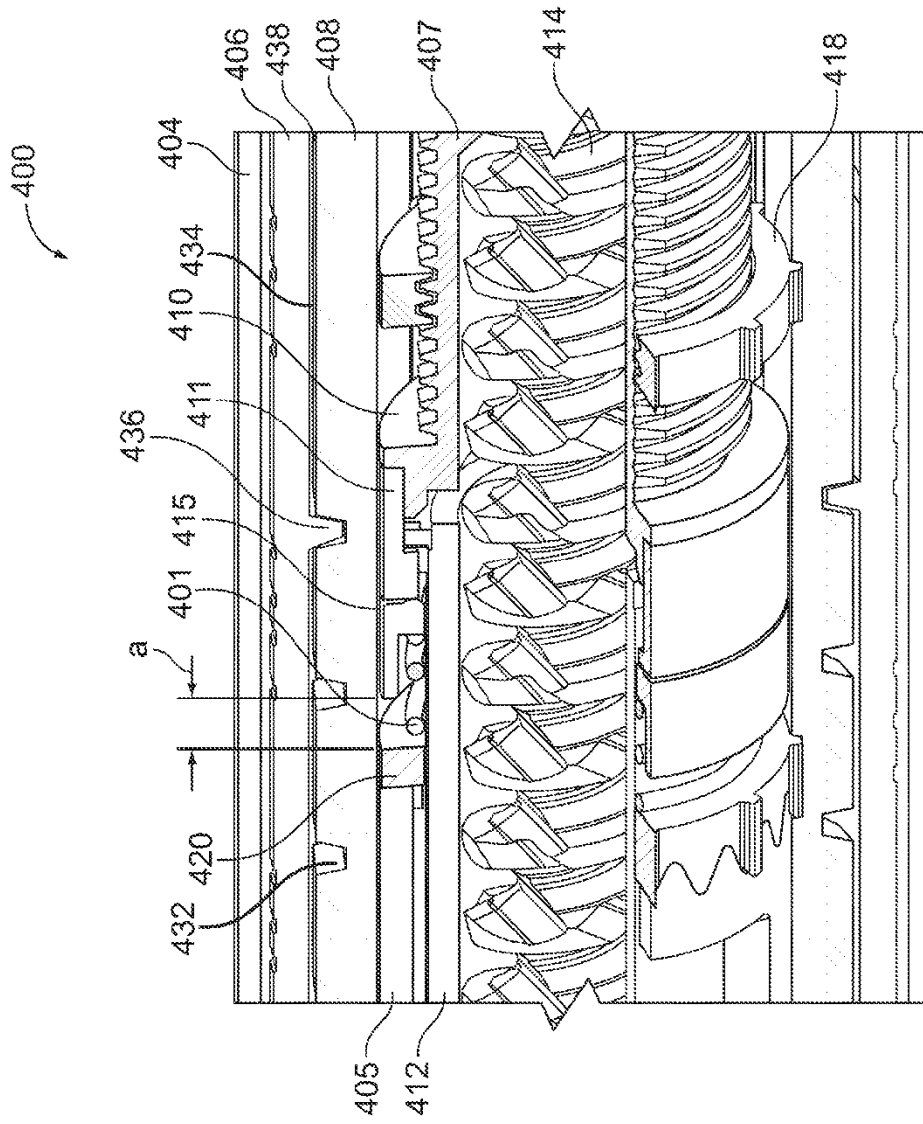


FIG. 22

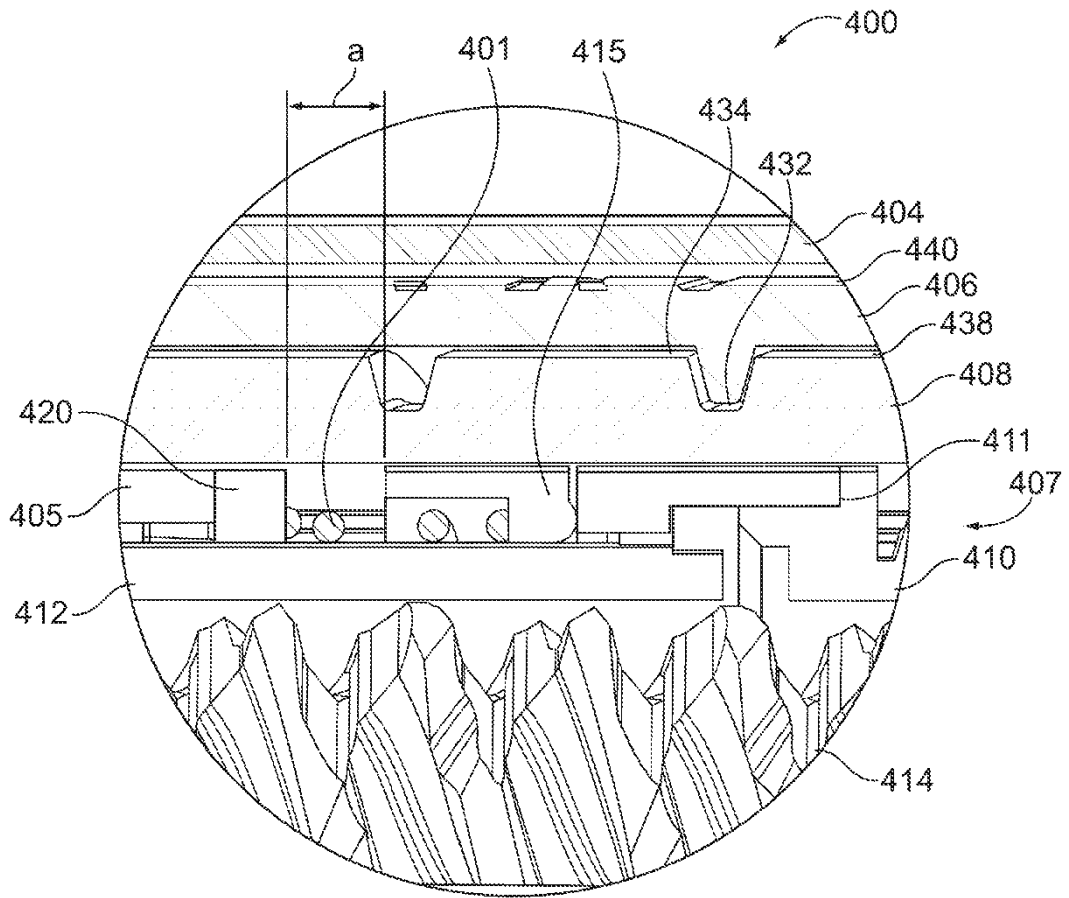


FIG. 23

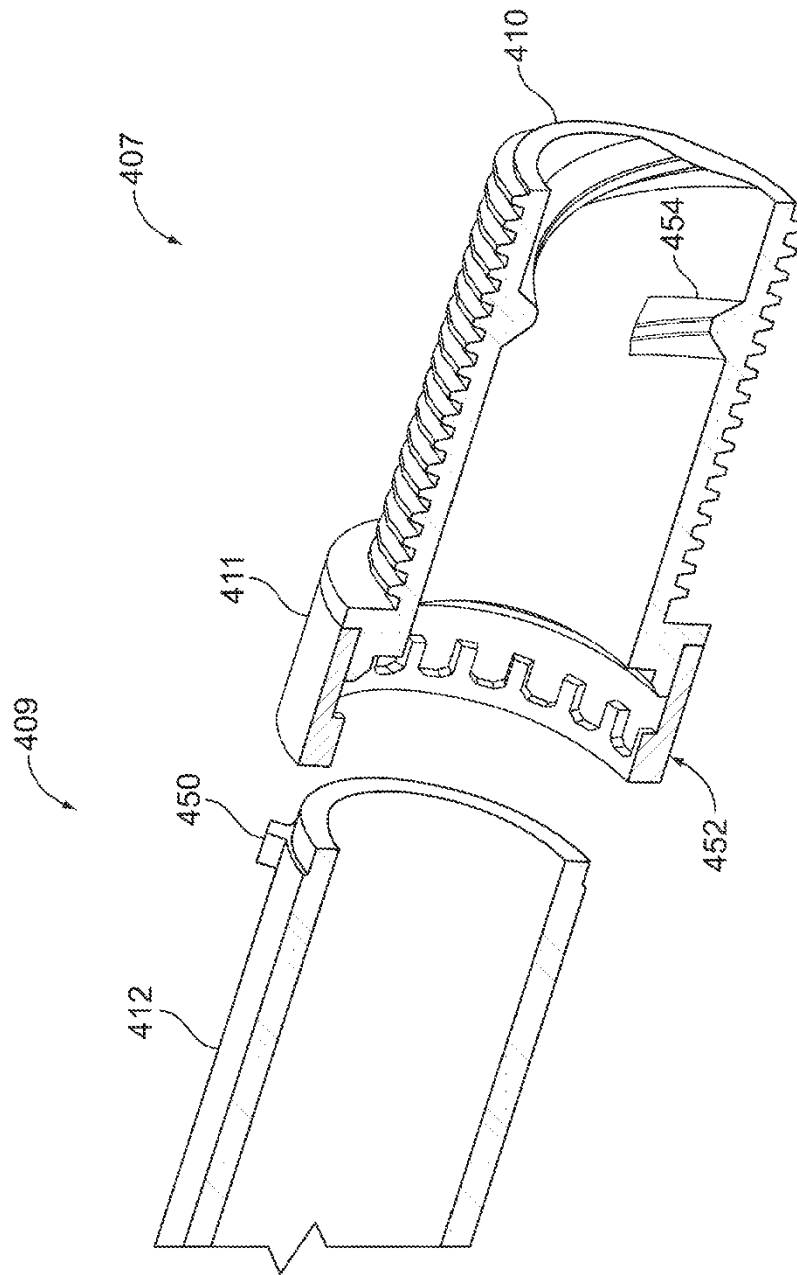


FIG. 24

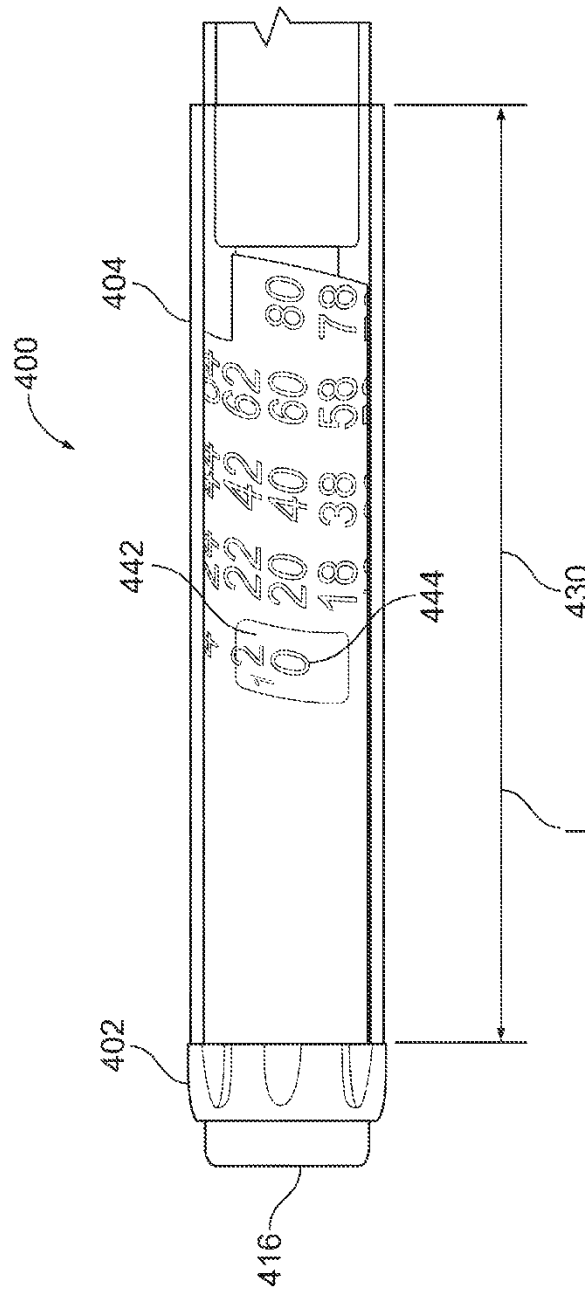


FIG. 25

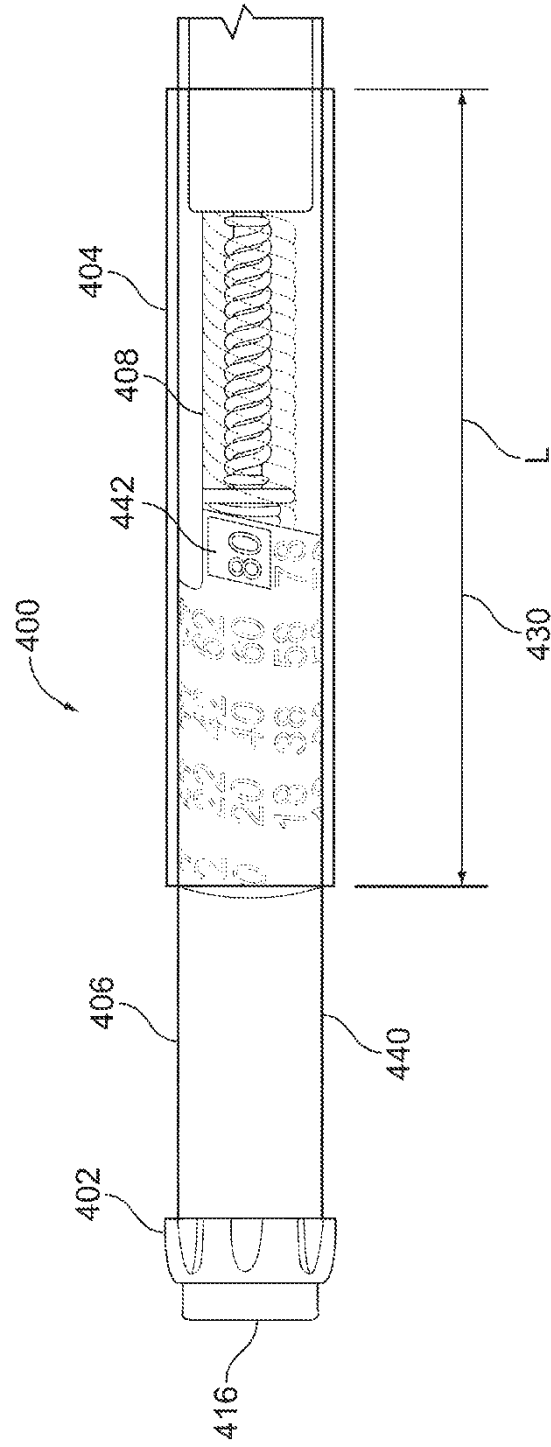


FIG. 26

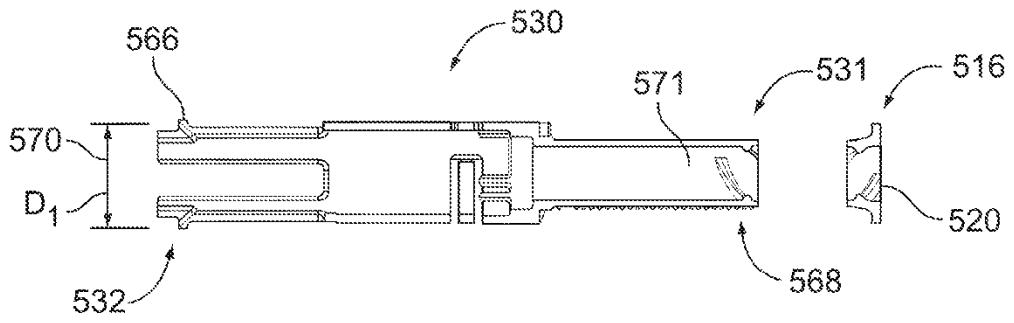


FIG. 27

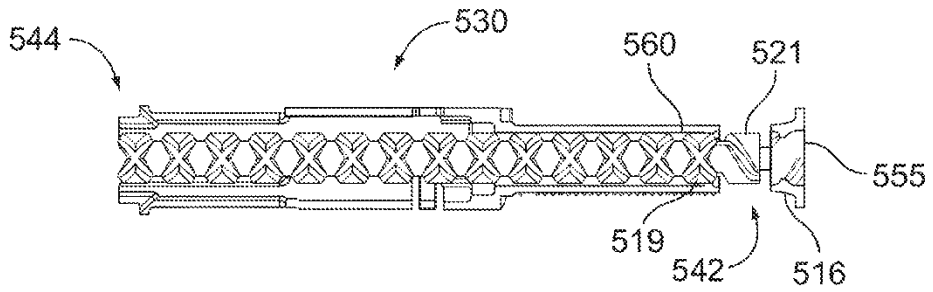


FIG. 28

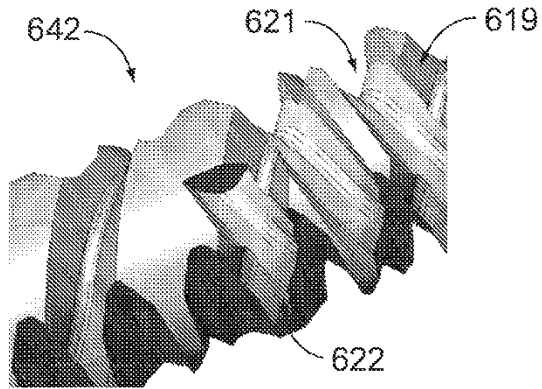


FIG. 29