

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 154**

51 Int. Cl.:

A61B 8/00 (2006.01)

A61J 1/06 (2006.01)

A61M 5/315 (2006.01)

A61M 5/24 (2006.01)

A61M 5/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.04.2011 PCT/EP2011/056482**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2011 WO11131783**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2011 E 11716250 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 2560708**

54 Título: **Conjunto cartucho codificado**

30 Prioridad:

29.07.2010 EP 10171170

23.04.2010 US 327284 P

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

12.02.2018

73 Titular/es:

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

(100.0%)

Brüningstrasse 50

65929 Frankfurt am Main, DE

72 Inventor/es:

AVERY, RICHARD, JAMES, VINCENT

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 654 154 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

Conjunto cartucho codificado.

Campo de la solicitud de patente

5 La presente solicitud de patente se dirige usualmente a dispositivos de administración médicos que comprenden un conjunto cartucho y un elemento de ajuste de dosis, en particular a conjuntos cartucho que tienen características de codificación, por ejemplo, características de tope, que casan con las características de codificación complementarias, por ejemplo, características de tope contrapuestas, en el elemento de ajuste de dosis para garantizar que el conjunto cartucho apropiado se conecte al elemento de ajuste de dosis apropiado.

Antecedentes

10 Los depósitos de medicamentos tales como ampollas, cartuchos o viales son usualmente conocidos. Dichos depósitos se utilizan especialmente para medicamentos que pueden ser autoadministrados por un paciente. Por ejemplo, con respecto a la insulina, un paciente que padezca diabetes puede requerir una determinada cantidad de insulina bien para ser inyectada por medio de una jeringa de inyección tipo bolígrafo o bien para ser infundida por medio de una bomba. Con respecto a determinados dispositivos de administración de fármacos tipo bolígrafo reutilizables conocidos, un paciente carga un cartucho que contiene la insulina en un portacartuchos. El cartucho más el soporte es un tipo de conjunto cartucho. Después de que el cartucho se haya cargado correctamente, se le puede solicitar entonces al usuario que seleccione una dosis de medicamento. Se pueden dosificar múltiples dosis desde el cartucho. Una vez que el cartucho está vacío, el cartucho se debe eliminar y reemplazar con un cartucho nuevo. La mayoría de los proveedores de dichos cartuchos recomiendan que el usuario deseche los cartuchos vacíos correctamente.

20 Dichos sistemas de autoadministración conocidos que requieren la eliminación y recarga de cartuchos vacíos tienen ciertas limitaciones. Por ejemplo, en determinados sistemas usualmente conocidos, un usuario simplemente carga un nuevo cartucho en el sistema de administración sin el dispositivo de administración de fármacos o sin que el cartucho tenga ningún mecanismo que evite la utilización cruzada de un cartucho incorrecto. Es decir, el dispositivo de administración de fármacos no tiene un mecanismo para determinar si el medicamento contenido en el cartucho es realmente el tipo correcto de medicamento a ser administrado por el paciente. Alternativamente, el dispositivo de administración de fármacos no presenta ningún mecanismo para determinar si el tipo correcto de medicamento dentro del cartucho debería utilizarse con ese sistema particular de suministro de fármacos. Este posible problema podría agravarse dado que determinados pacientes de edad avanzada, tales como los que padecen diabetes, pueden tener una destreza manual limitada. La identificación de un medicamento incorrecto es bastante importante, puesto que la administración de una posible dosis incorrecta de un medicamento, tal como una insulina de corta acción en lugar de una insulina de acción prolongada, puede ocasionar lesiones o incluso la muerte.

25 Algunos dispositivos o sistemas de administración de fármacos pueden utilizar un esquema de codificación de colores para ayudar a un usuario o cuidador a seleccionar el cartucho correcto a utilizar con un dispositivo de administración de fármacos correcto. Sin embargo, dichos esquemas de codificación de colores plantean desafíos para determinados usuarios, especialmente aquellos usuarios que padecen de problemas de visión o daltonismo: una situación que puede ser bastante frecuente en pacientes que padecen diabetes.

35 Otra preocupación que puede surgir con los cartuchos reemplazables desechables es que estos cartuchos se fabrican en tamaños, en esencia, estándares y deben cumplir con determinadas normas reconocidas locales e internacionales. En consecuencia, dichos cartuchos se suministran normalmente en cartuchos de tamaño estándar (por ejemplo, cartuchos de 3 ml). Por lo tanto, puede haber una variedad de cartuchos suministrados por varios proveedores diferentes y que contienen diferentes medicamentos, pero que pueden encajar con un único dispositivo de administración de medicamentos. Solo como ejemplo, un primer cartucho que contiene un primer medicamento de un primer proveedor puede encajar con un dispositivo de administración médico proporcionado por un segundo proveedor. Como tal, un usuario podría ser capaz de cargar y a continuación dispensar un medicamento incorrecto (tal como un tipo de insulina rápido o basal) con un dispositivo de administración de fármacos sin ser consciente que el dispositivo de administración médico tal vez no fue diseñado o no estaba destinado para utilizar un cartucho de este tipo y, por lo tanto, el medicamento contenido dentro de ese cartucho.

40 Como tal, existe un deseo creciente de los usuarios, proveedores de atención médica, cuidadores, entidades reguladoras y proveedores de dispositivos médicos de reducir el riesgo potencial de que un usuario cargue un tipo de fármaco incorrecto en un dispositivo de administración de fármacos. También existe, por lo tanto, un deseo de reducir el riesgo de dispensar un medicamento incorrecto (o la concentración incorrecta del medicamento) desde un dispositivo de administración de fármacos de este tipo.

45 Existe, por lo tanto, una necesidad general de dedicar físicamente o codificar mecánicamente las características de fijación que permitan que los conjuntos cartucho, tanto si es un portacartuchos o un cartucho moldeado sin un soporte separado, se conecten a la parte de ajuste de dosis de un dispositivo de inyección. De esta forma, un tipo o tipos de fármacos particulares se unen al dispositivo de inyección apropiado (por ejemplo, elemento de ajuste de dosis). De forma similar, también existe una necesidad general de un cartucho dedicado que permita que el

dispositivo de administración médico se utilice solo con un cartucho autorizado que contenga un medicamento específico y evite la utilización cruzada de cartuchos no deseados. También existe una necesidad general de proporcionar una característica de fijación dedicada en el conjunto cartucho que sea difícil de alterar, de manera que el conjunto cartucho no se vea comprometido por que el medicamento se pueda utilizar con un fármaco o dispositivo de administración de fármacos no autorizado. Debido a que dichos conjuntos cartucho pueden ser difíciles de alterar, también pueden reducir el riesgo de falsificación, es decir, hacer más difícil que los falsificadores proporcionen productos falsificados no regulados.

Es un objetivo proporcionar un conjunto cartucho codificado mejorado para conectarlo a un elemento de ajuste de dosis de un dispositivo de inyección.

El documento WO 2008/059063 A1 muestra un sistema de administración médico que comprende un recipiente para el alojamiento de un medicamento y un conjunto de dosificación adaptado para fijarse al recipiente. El sistema de administración médico comprende un mecanismo de codificación para garantizar que solo un recipiente predeterminado se pueda fijar a un conjunto de dosificación predeterminado. El mecanismo de codificación comprende salientes que se extienden axialmente dispuestos en la interfaz entre el recipiente y el conjunto de dosificación y dispuestos en una configuración de anillo concéntrica con una parte de borde proximal del recipiente.

El documento WO 2008/009645 A1 muestra un conjunto de dosificación y/o un recipiente que comprende medios de fijación para fijar el recipiente al conjunto de dosificación, definiendo los medios de fijación del conjunto de dosificación y/o el recipiente un patrón asimétrico en un plano transversal a una dirección axial del conjunto de dosificación y/o un recipiente.

El documento WO 2008/074897 A1 muestra un sistema de administración médico que comprende un recipiente y un mecanismo de acoplamiento móvil entre una posición de acoplamiento en donde el movimiento distal de un mecanismo de accionamiento se transfiere a un actuador y una posición sin acoplamiento en donde el movimiento distal no se transfiere al actuador.

Resumen

Este objetivo se puede lograr mediante un conjunto cartucho que se configura para conectarse a un mecanismo de administración y ajuste de dosis, comprendiendo el conjunto cartucho un cuerpo cilíndrico para contener un depósito de medicamento, donde el cuerpo cilíndrico tiene un extremo proximal que tiene una superficie exterior y una superficie interior. Se proporciona un elemento de fijación bien en la superficie exterior bien en la superficie interior de la parte extremo proximal, siendo el elemento de fijación adecuado para conectar el conjunto cartucho al mecanismo de administración y ajuste de dosis. El conjunto cartucho comprende además al menos una característica de codificación que está separada del elemento de fijación. En una forma de realización, la característica de codificación se codifica para casar con una característica de codificación correspondiente en el mecanismo de administración y ajuste de dosis, permitiendo de este modo que el conjunto cartucho se conecte de manera operativa al mecanismo de administración y ajuste de dosis. La característica de codificación garantiza que el conjunto cartucho se pueda conectar al mecanismo de administración y ajuste de dosis correspondiente de manera que el dispositivo sea operable.

Si un usuario intenta conectar el conjunto cartucho a otro dispositivo de ajuste de dosis, las características del código bloquearían la conexión.

En la presente memoria se describen conjuntos cartucho que incluyen características de codificación que ayudan a dedicar un depósito de medicamento a dispositivos de inyección específicos. Un conjunto cartucho de ejemplo comprende una superficie interior cilíndrica para contener medicamento y una superficie exterior cilíndrica que comprende en su extremo proximal uno o más topes configurados como elementos de codificación que sobresalen de la superficie exterior cilíndrica. Cada elemento de codificación se configura para casar con solo una característica de codificación correspondiente en un mecanismo de administración y ajuste de dosis, permitiendo de este modo que solo el conjunto cartucho correcto se conecte al mecanismo de administración y ajuste de dosis.

Un dispositivo de inyección puede ser un dispositivo de administración de fármacos diseñado para dispensar una dosis seleccionada de un fármaco, por ejemplo, insulina, análogos de insulina, hormonas de crecimiento, heparinas y sus derivados, etc., opcionalmente adecuado para la autoadministración. La dosis puede ser fija o variable. El dispositivo puede ser de tipo mecánico o puede comprender elementos electrónicos. El dispositivo puede ser un dispositivo portátil de mano, por ejemplo, un dispositivo de administración de fármacos tipo bolígrafo. El dispositivo puede ser desechable o reutilizable. El dispositivo comprende un mecanismo de administración y ajuste de dosis, en un elemento de ajuste de dosis cortas, que permite ajustar y administrar una dosis.

Se puede formar un conjunto cartucho como un portacartuchos adecuado para contener un cartucho o como un cartucho moldeado sin soporte separado. El elemento de fijación es adecuado para conectar el conjunto cartucho al mecanismo de administración y ajuste de dosis. El elemento de fijación se puede seleccionar del grupo que consta de roscas, clavijas y ranuras, clavijas y rebordes, bayoneta, ajuste a presión y retenes. Un cuerpo cilíndrico puede ser un cuerpo tubular que puede tener una sección transversal, en esencia, circular. La forma de la sección transversal no está limitada a un círculo.

Las características de codificación se pueden situar tanto en la superficie exterior, la superficie interior como en un extremo axial del cuerpo cilíndrico. La característica de codificación puede ser cualquier hendidura o saliente, en cualquier dirección, de cualquier tamaño y/o cualquier forma, desde un portacartuchos o elemento de ajuste de dosis. La característica de codificación y la característica de codificación correspondiente coinciden de manera que el conjunto cartucho se pueda conectar de forma operativa al mecanismo de administración y ajuste de dosis, cuando la característica de codificación y la característica de codificación correspondiente casan, lo que puede significar el enclavamiento de la característica de codificación y la característica de codificación correspondiente. En otras palabras, si el mecanismo de administración y ajuste de dosis no comprende las características de codificación correspondientes, el conjunto cartucho no se puede conectar al mecanismo de administración y ajuste de dosis de manera que encajen juntos con precisión y de manera que el dispositivo de inyección funcione. La característica de codificación se puede formar como característica de tope y la característica de codificación correspondiente se puede formar como característica de tope contrapuesta. La característica de tope y la característica de tope contrapuesta son adecuadas para enclavarse o hacer contacto, bloqueando de este modo el desplazamiento en el proceso de conexión y permitiendo que el conjunto cartucho se conecte de forma operativa al mecanismo de administración y ajuste de dosis. El movimiento del conjunto cartucho durante la conexión se puede detener cuando la característica de tope toca la característica de tope contrapuesta. Esto permite conectar el conjunto cartucho al mecanismo de administración y ajuste de dosis de manera que el dispositivo de inyección sea operable. La característica de tope se puede configurar para contactar con la característica de tope contrapuesta en una dirección axial, helicoidal o circunferencial. En una forma de realización, la característica de tope se configura para contactar con la característica de tope contrapuesta en la dirección que es normal a la dirección de desplazamiento del conjunto cartucho en el momento del contacto.

El conjunto cartucho se puede codificar con un elemento de ajuste de dosis utilizando las características de tope que se sitúan en el extremo proximal del conjunto cartucho para garantizar que un usuario de un dispositivo de inyección no utilice erróneamente el medicamento incorrecto. En un aspecto, se describe un conjunto cartucho, definido como un cartucho en un soporte o un cartucho moldeado sin un soporte separado, para contener un depósito de medicamento que tiene un elemento de fijación en el extremo proximal (es decir, el extremo que se conecta a un dispositivo de ajuste de dosis), que incluye una o más características de codificación coincidentes con un elemento de fijación situado en el extremo distal de un dispositivo de ajuste de dosis. Las características de fijación/codificación conectan de forma operativa el conjunto cartucho a las características de fijación/codificación coincidentes en el dispositivo de ajuste de dosis, permitiendo de este modo al usuario administrar una inyección del medicamento deseado.

Las características de codificación/fijación integradas pueden comprender combinaciones, tales como, una clavija y un reborde, una clavija y una ranura, un reborde y un par de clavijas, una clavija y una ranura y una rosca de tornillo. El uso de retenes para bloquear el conjunto cartucho en el elemento de ajuste de dosis también es ventajoso. El conjunto cartucho comprende un elemento tubular que tiene una superficie interior cilíndrica y una superficie exterior cilíndrica que tiene un elemento de fijación en cualquier superficie que comprende una primera característica de codificación que se codifica para casar con una segunda característica de codificación en un elemento de fijación complementario en un elemento de ajuste de dosis, permitiendo de este modo que el conjunto cartucho contacte de forma operativa con el elemento de ajuste de dosis. Las características de codificación integradas con el elemento de fijación del conjunto cartucho y el elemento de fijación complementario en el conjunto de ajuste de dosis pueden ser cualquier combinación de clavijas, rebordes, nervios, ranuras, muescas, salientes, valles y estructuras similares, siempre que las características de codificación coincidan y permitan que los dos conjuntos se conecten de forma operativa, es decir, como una llave en un candado o las piezas en un rompecabezas.

En una posible forma de realización de ejemplo, el conjunto cartucho para contener un depósito de medicamento, el conjunto comprende un cuerpo cilíndrico para contener el depósito de medicamento, donde el cuerpo cilíndrico tiene una superficie exterior proximal colocada entre una hombrera y un extremo axial proximal que también tiene un elemento de fijación en la superficie exterior proximal. Hay al menos un tope en la superficie exterior proximal que está codificado para casar con una característica de tope codificada correspondiente en un elemento de ajuste de dosis, permitiendo de este modo que el conjunto se conecte de forma operativa al elemento de ajuste de dosis. En una configuración preferida, el tope es una clavija que se apoya en una superficie con orientación proximal de la hombrera que se puede colocar en la superficie exterior del extremo proximal. Este tope puede ser una clavija radial o una clavija axial. Asimismo, puede haber varios topes desplazados entre sí y/o diferentes en tamaño en la extensión axial, circunferencial o radial entre sí. Más preferiblemente, el tope se separa del elemento de fijación.

En todavía otra configuración, el tope es una hendidura y la característica de tope codificada correspondiente ubicada en el elemento de ajuste de dosis es una clavija.

En una forma de realización, el conjunto cartucho se configura para girarse hasta que la clavija contacte con una cara de tope contrapuesta de una característica ranura que es una hendidura axial en un reborde circular del mecanismo de ajuste de dosis.

Un dispositivo de administración de medicamento puede comprender un elemento de ajuste de dosis y un conjunto cartucho para contener un depósito de medicamento, donde el conjunto comprende un cuerpo cilíndrico para contener el depósito de medicamento, donde el cuerpo cilíndrico tiene una superficie exterior proximal colocada

entre una hombrera y un extremo axial proximal. Hay un elemento de fijación en la superficie exterior proximal que tiene una dirección de conexión y al menos un tope en la superficie exterior proximal que está codificado para casar con una característica de codificación correspondiente en el elemento de ajuste de dosis, en donde el elemento dosis permite al conjunto conectarse de forma operativa al elemento de ajuste de dosis.

- 5 La característica de codificación correspondiente en el elemento de ajuste de dosis es un tope contrapuesto y el acoplamiento es en una cara que se encuentra en el plano radial del tope contrapuesto. Alternativamente, la característica de codificación correspondiente en el elemento de ajuste de dosis es un tope contrapuesto y el acoplamiento con el tope es en una cara que se encuentra en el plano longitudinal. La dirección de contacto entre las características de tope correspondientes sería preferiblemente normal a la dirección de conexión del elemento de fijación. Además, la característica de codificación correspondiente podría ser una hendidura configurada para aceptar el tope cuando el elemento de ajuste de dosis y el conjunto cartucho se conectan de forma operativa.

La codificación se puede lograr variando las características de codificación de varias maneras que incluyen, pero no se limitan a, las siguientes:

- i. Numero de características.
- 15 ii. Posición de las características - axial/circunferencial/radial, especialmente en relación con una característica estándar, por ejemplo, la longitud axial desde un extremo o desde un medio de fijación.
- iii. Tamaño de las características, por ejemplo, extensión axial/circunferencial/radial. El tamaño de cada característica puede ser diferente de al menos una de las otras, por ejemplo, varias clavijas de codificación con diferentes extensiones radiales.
- 20 iv. Forma de la sección transversal de las características en cualquier plano, por ejemplo, longitudinal, transversal o normal a una hélice, pero preferentemente en un plano normal a la acción de fijación.

El ángulo de las caras de codificación en el conjunto cartucho y la característica de codificación complementaria en el elemento de ajuste de dosis y la forma en que contactan entre sí puede ser en cualquier dirección. Por ejemplo, el contacto puede ser en las direcciones axial/helicoidal/circunferencial, aunque preferiblemente en la dirección de la acción de fijación. Las características de codificación pueden ser clavijas o cubrir una parte significativa del exterior del conjunto cartucho.

Si el conjunto del cartucho encaja en sola una orientación, aumenta el número de combinaciones de codificación. Esto se podría lograr si una o más de las características de codificación (o una característica adicional) tuviese una posición o tamaño asimétrico alrededor del eje o si una de las características fuese única, por ejemplo, una hendidura que fuera más pequeña que todas las demás. Alternativamente, la codificación se puede incluir más de una vez, ofreciendo redundancia en caso de que se dañe un conjunto de codificación y también permitiendo al usuario insertar el conjunto cartucho en más de una orientación.

La codificación puede depender de más de una característica de codificación. Un sistema de codificación puede constar de varias características, una de las cuales bloquea el desplazamiento antes en la acción de fijación que todas las demás características y una de las cuales bloquea el desplazamiento más tarde que todas las demás características. Con solo una característica, una característica de codificación que bloquee el desplazamiento temprano en la acción de fijación encajará en un dispositivo donde el desplazamiento debería bloquearse más tarde. Al combinar dos características, se puede evitar para todos los fármacos encajar en los dispositivos incorrectos.

En una forma de realización, se proporcionan un primer y un segundo conjunto cartucho donde el primer conjunto cartucho contiene un primer medicamento y el segundo conjunto cartucho contiene un segundo medicamento diferente del primer medicamento. La característica de codificación del primer conjunto cartucho es única para el primer medicamento y está codificada específicamente para casar con solo una característica de codificación correspondiente en un mecanismo de administración y ajuste de dosis que se configura para dispensar el primer medicamento y donde el segundo conjunto cartucho no se conectará de forma operativa al primer mecanismo de administración y ajuste de dosis.

La característica de codificación del segundo conjunto cartucho puede ser única para el segundo medicamento y se codifica específicamente para casar con solo una característica de codificación correspondiente en un mecanismo de administración y ajuste de dosis que se configura para dispensar el segundo medicamento.

Se puede proporcionar un tercer conjunto cartucho que contiene un tercer medicamento diferente del primer y segundo medicamentos, donde la característica de codificación del tercer conjunto cartucho es única para el tercer medicamento y donde el tercer conjunto cartucho se conecta de forma operativa solo a un tercer mecanismo de administración y ajuste de dosis que es diferente de los demás mecanismos de administración y ajuste de dosis. Los conjuntos cartucho primero y segundo son una colección de dispositivos cartucho, donde las características de codificación evitan que los conjuntos cartucho se conecten a los mecanismos de administración y ajuste de dosis incorrectos.

En una forma de realización, los conjuntos cartucho tienen el mismo tipo de elementos de fijación y en donde la característica de codificación del primer conjunto es diferente de la característica de codificación del segundo conjunto. Por lo tanto, los tratamientos de los conjuntos cartucho son similares, pero ninguno de los conjuntos cartucho en el sistema se puede encajar en dispositivos incorrectos.

- 5 Una colección de conjuntos cartucho, cada uno de los cuales tiene características de tope codificadas para permitir la conexión de depósitos de diferentes medicamentos a elementos de ajuste de dosis coincidentes específicos para formar una familia de dispositivos de inyección. Por ejemplo, la colección puede tener dos o más conjuntos cartucho, donde un primer conjunto cartucho comprende (a) un elemento tubular que tiene una superficie interior cilíndrica y una superficie exterior cilíndrica en un extremo proximal, (b) un primer medicamento dentro del elemento tubular, (c) un elemento de fijación en la superficie cilíndrica exterior o interior del elemento tubular, y (d) un tope codificado separado del elemento de fijación ubicado en el extremo proximal del elemento tubular que comprende una primera característica de codificación que es única para el primer medicamento y se codifica específicamente para casar con solo una característica de tope codificada correspondiente en un elemento de ajuste de dosis en un primer elemento de ajuste de dosis que se configura para dispensar el primer medicamento. La primera característica de codificación es diferente de una segunda característica de codificación en un tope codificado en un segundo conjunto cartucho en la colección que contiene un segundo medicamento, donde el primer y segundo medicamentos son diferentes y donde el segundo conjunto cartucho no se conectará de forma operativa al primer elemento de ajuste de dosis, evitando de este modo que el primer elemento de ajuste de dosis administre el segundo medicamento.

- Adicionalmente, la colección podría comprender además un tercer conjunto cartucho que tenga un tope codificado que comprenda una tercera característica de codificación única para un tercer medicamento contenido en el tercer conjunto cartucho que es diferente del primer y segundo medicamentos y donde el tercer conjunto cartucho se conecta de forma operativa solo a un tercer elemento de ajuste de dosis que es diferente de otros elementos de ajuste de dosis en la familia de los dispositivos de inyección. Todos los topes codificados de los conjuntos cartucho en la colección también pueden tener el mismo tipo de característica de fijación seleccionada del grupo que consta de roscas, clavijas y ranuras, clavijas y rebordes, bayoneta, ajuste a presión y retenes, y en donde cada característica de codificación asociada con cada tope codificado es diferente de todas las demás características de codificación en los demás topes codificados en los conjuntos cartucho en la colección.

- En un sistema en el que el desplazamiento helicoidal va seguido de desplazamiento giratorio, las características de codificación pueden evitar el desplazamiento a la fase de rotación si el fármaco es incorrecto. Esto hará que sea obvio para el usuario que el fármaco es incorrecto. La acción de fijación puede detenerse debido a las características dentro de los medios de fijación, por ejemplo, cuando la clavija alcanza el extremo de la ranura. Alternativamente, las características de codificación pueden proporcionar el único tope. Si las características de codificación proporcionan el tope, el conjunto cartucho puede girar en exceso si se inserta el fármaco incorrecto. A continuación, se puede expulsar a lo largo de una ranura, que puede tener un elemento de una sola vía para evitar la entrada a la ranura durante la fijación normal. Aunque las formas de realización preferidas se ilustran con los medios de fijación como una clavija en el dispositivo que sigue una ranura en el conjunto cartucho y, el desplazamiento es axial, a continuación, helicoidal y, a continuación, giratorio, la codificación se puede utilizar con cualquier medio de fijación y cualquier combinación de direcciones en el desplazamiento, incluido el desplazamiento puramente axial.

- La codificación podría bloquear todos los fármacos incorrectos o solo los más peligrosos, por ejemplo, un fármaco de corta acción se puede encajar en un dispositivo destinado a fármacos de acción prolongada o un fármaco de baja concentración en un dispositivo para alta concentración, pero no al revés. Las características de codificación se pueden detectar por medios electromecánicos, por ejemplo, microinterruptores o interruptores ópticos/magnéticos. Un bolígrafo programable podría entonces responder al tipo de fármaco, por ejemplo, limitando la dosis máxima.

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

Los términos "fármaco" o "medicamento", según se utilizan en la presente memoria, significan preferiblemente una formulación farmacéutica que contiene al menos un compuesto farmacéuticamente activo,

- 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, una enzima, un anticuerpo, una hormona o un oligonucleótido o una mezcla del compuesto farmacéuticamente activo mencionado anteriormente,

- 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 las complicaciones asociadas con la diabetes mellitus tales como la retinopatía diabética, los trastornos tromboembólicos tales como la vena profunda o el tromboembolismo 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

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 las 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 la insulina humana, un péptido similar al glucagón (GLP-1) o un análogo o derivado del mismo, o exedin-3 o exedin-4 o un análogo o derivado del exedin-3 o el 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 donde 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-miristoilo; insulina humana B29-N-palmitoil; insulina humana B28-N-miristoil LysB28ProB29; insulina humana B28-N-palmitoil-LysB28ProB29; insulina humana B30-N-miristoil-ThrB29LysB30; insulina humana B30-N-palmitoil-ThrB29LysB30; insulina humana B29-N-(N-palmitoil-Y-glutamil)-des(B30); insulina humana B29-N-(N-litocolil-Y-glutamil)-des (B30); insulina humana B29-N-(ω -carboxiheptadecanoil)-des(B30) e insulina humana B29-N-(ω -carboxiheptadecanoil).

15 Exendin-4 significa, por ejemplo, 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-NH₂.

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

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

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

des Pro₃₆ [Asp₂₈] Exendin-4(1-39),

25 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),

30 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),

des Pro₃₆ [IsoAsp₂₈] Exendin-4(1-39),

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

35 des Pro₃₆ [Met(O)₁₄, IsoAsp₂₈] Exendin-4(1-39),

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

des Pro₃₆ [Trp(O₂)₂₅, IsoAsp₂₈] Exendin-4(1-39),

des Pro₃₆ [Met(O)₁₄ Trp(O₂)₂₅, Asp₂₈] Exendin-4(1-39),

des Pro₃₆ [Met(O)₁₄ Trp(O₂)₂₅, IsoAsp₂₈] Exendin-4(1-39),

40 en donde el grupo -Lys₆-NH₂ puede estar unido 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-NH₂,

des Asp₂₈ Pro₃₆, Pro₃₇, Pro₃₈Exendin-4(1-39)-NH₂,

H-(Lys)₆-des Pro₃₆, Pro₃₈ [Asp₂₈] Exendin-4(1-39)-NH₂,

- H-Asn-(Glu) 5des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendin-4(1-39)-NH₂,
 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,
- 5 H-(Lys)6-des Pro36 [Trp(O₂)₂₅, Asp28] Exendin-4(1-39)-Lys6-NH₂,
 H-des Asp28 Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O₂)₂₅] Exendin-4(1-39)-NH₂,
 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,
- 10 H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O₂)₂₅, Asp28] Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
 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,
- 15 H-Asn-(Glu) 5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)₁₄, Asp28] Exendin-4(1-39)-NH₂, 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,
- 20 H-des Asp28 Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)₁₄, Trp(O₂)₂₅] 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, 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,
- 25 H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)₁₄, Trp(O₂)₂₅, Asp28] Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los derivados de Exedin-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 como se enumeran en Rote Liste, ed. 2008, Capítulo 50, tales como Gonadotropina
 30 (Foliotropin, Lutropin, Choriongonadotropin, Menotropin), Somatropina (Somatropin), Desmopresin, Terlipresin,
 Gonadorelin, Triptorelin, Leuprorelin, Buserelin, Nafarelin, Goserelin.

- 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 poli-sulfatada de los polisacáridos anteriormente mencionados y/o una sal farmacéuticamente
 35 aceptable de los mismos. Un ejemplo de una sal farmacéuticamente aceptable de una heparina de bajo peso
 molecular poli-sulfatada es la enoxaparina sódica.

- Las sales farmacéuticamente aceptables son, por ejemplo, las sales de adición de ácido y las sales básicas. Las
 sales de adición de ácido son, por ejemplo, sales HCl o HBr. Las sales básicas son, por ejemplo sales que tienen un
 catión seleccionado de los alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo Na⁺ o K⁺ o Ca²⁺ o un ion amonio N⁺
 40 (R₁)(R₂)(R₃)(R₄), en donde R₁ a R₄ independientemente uno de otro significan: hidrógeno, un grupo -C₁-C₆-alquilo
 opcionalmente sustituido, un grupo C₂-C₆-alquenilo 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.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables son por ejemplo hidratos.

El alcance de la invención se define por el contenido de las reivindicaciones. La invención no está limitada a formas de realización específicas, sino que comprende cualquier combinación de elementos de diferentes formas de realización. Además, la invención comprende cualquier combinación de las reivindicaciones y cualquier combinación de las características descritas por las reivindicaciones.

5

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:

La Figura 1 ilustra un dispositivo de administración de fármacos tipo bolígrafo;

La Figura 2 ilustra un cartucho que se puede cargar en un portacartuchos del dispositivo de administración de fármacos tipo bolígrafo ilustrado en la Figura 1;

10 La Figura 3 ilustra una disposición de un portacartuchos que incluye características de codificación que ayudan a dedicar el portacartuchos a un elemento de ajuste de dosis particular;

La Figura 4A muestra la interacción de las características de codificación de ejemplo en un portacartuchos con las características de codificación de ejemplo en un elemento de ajuste de dosis;

15 La Figura 4B también muestra la interacción de las características de codificación de ejemplo en un portacartuchos con las características de codificación de ejemplo en un elemento de ajuste de dosis;

La Figura 5A muestra una trayectoria de codificación asociada con una disposición de ejemplo de las características de codificación;

La Figura 5B muestra otra trayectoria de codificación asociada con una disposición de ejemplo de las características de codificación;

20 La Figura 5C muestra otra trayectoria de codificación asociada con una disposición de ejemplo de las características de codificación;

La Figura 6A muestra una disposición de ejemplo de características clavija en un portacartuchos;

La Figura 6B muestra otra disposición de ejemplo de características clavija en un portacartuchos;

La Figura 6C muestra otra disposición de ejemplo de características clavija en un portacartuchos;

25 La Figura 7 muestra un portacartuchos de ejemplo que tiene una característica de expulsión;

La Figura 8 muestra un portacartuchos de ejemplo que tiene una característica clavija que se extiende proximalmente desde la hombrera del portacartuchos;

La Figura 9 muestra un portacartuchos de ejemplo que tiene una característica clavija que se extiende proximalmente desde el extremo proximal del portacartuchos;

30 La Figura 10A muestra secciones transversales de ejemplo de las características de codificación; y

La Figura 10B muestra secciones transversales de ejemplo de las características de codificación desde una perspectiva diferente a la mostrada en la Figura 10A.

Descripción detallada

Con referencia a la Figura 1, se muestra un dispositivo de administración de fármacos 10 en la forma de una jeringa tipo bolígrafo. Este dispositivo de administración de fármacos 10 comprende un elemento de ajuste de dosis 12 que
35 sirve como mecanismo de administración y ajuste de dosis, un portacartuchos 14 y una tapa extraíble 16. Un extremo proximal 15 del portacartuchos 14 y un extremo distal 13 del elemento de ajuste de dosis 12 se aseguran juntos de forma desmontable. La jeringa tipo bolígrafo puede comprender una jeringa tipo bolígrafo reutilizable o desechable. Cuando la jeringa comprende un dispositivo reutilizable, el portacartuchos 14 y el mecanismo de ajuste de la dosis se acoplan juntos de forma desmontable. En un dispositivo desechable, se pueden acoplar juntos de
40 forma permanente. Cuando el dispositivo de administración de fármacos no está en uso, la tapa desmontable 16 se puede retener de forma liberable sobre el portacartuchos 14.

El portacartuchos contiene un cartucho extraíble 20 que contiene un medicamento 25. Con referencia a la Figura 1, el portacartuchos 14 aloja un cartucho extraíble 20. La Figura 2 ilustra una vista en perspectiva del cartucho 20 que se puede utilizar con el dispositivo de administración de fármacos ilustrado en la Figura 1.

Una cavidad para cartuchos interior 11 definida por el portacartuchos 14 se dimensiona y configura para recibir y retener el cartucho 20. El cartucho 20 incluye un barril 22 usualmente tubular que se extiende desde un extremo distal 31 a un extremo proximal 32. El extremo distal 31 se define por una hombrera que converge hacia el interior 70.

5 En el extremo distal 31, el cartucho 20 incluye un cuello de menor diámetro 26, y este cuello 26 sobresale distalmente desde la hombrera 70 del barril 22. Preferiblemente, este cuello de menor diámetro 26 está provisto de un reborde anular de gran diámetro (no mostrado) y este reborde se extiende circunferencialmente alrededor del mismo en el extremo distal extremo del cuello 26. Un sello o tabique perforable 21 se monta de forma segura a través del extremo distal abierto definido por el cuello. El sello 21 se puede mantener en su sitio mediante un manguito metálico 24. Este manguito 24 se puede engarzar alrededor del reborde circunferencial en el extremo distal del cuello 26. El medicamento se llena previamente en el cartucho 20 y se retiene dentro del cartucho, en parte, mediante el sello perforable 21, el manguito metálico 24 y el tapón 28. El tapón 28 está en acoplamiento deslizando estanco a los fluidos con la pared tubular interior del barril 22. Las fuerzas dirigidas axialmente en la dirección distal sobre el tapón 28 durante la administración de dosis instan a la medicación del cartucho 20 a través de una aguja de extremo doble montada en el extremo distal del portacartuchos 14.

Se pueden dispensar varias dosis de un medicamento desde el cartucho 20. Preferiblemente, el cartucho 20 contiene un tipo de medicamento que se deba administrar a menudo, tal como una o más veces al día. Uno de dichos medicamentos es la insulina. Un pistón móvil que también sirve como tapón 28 se retiene en un primer extremo o extremo proximal del cartucho 20.

20 Una parte del portacartuchos 14 que define la cavidad portacartuchos 11, que se forma por la pared cilíndrica interior del portacartuchos 14, es de diámetro considerablemente uniforme y es más pequeño que el diámetro de cartucho del cartucho 20 representado en la Figura 2 por D_1 . El interior del portacartuchos 14 incluye una parte anular que se extiende hacia dentro o de tope 18 que está dimensionada para evitar que el cartucho 20 se mueva dentro del portacartuchos 14. De esta manera, cuando el cartucho 20 se carga en la cavidad 11 del portacartuchos 14 y el portacartuchos 14 se conecta entonces al elemento de ajuste de dosis 12, el cartucho 20 se mantendrá de forma segura dentro de la cavidad para cartuchos 11.

El elemento de ajuste de dosis 12 comprende un ajustador de dosis 17 en el extremo proximal del elemento de ajuste de dosis 12. En una disposición preferida, el ajustador de dosis 17 se gira para ajustar una dosis. Para administrar esta dosis ajustada, el usuario conecta el conjunto aguja (no mostrado) que comprende una aguja de extremo doble en el extremo distal del portacartuchos 14. De esta manera, el conjunto aguja perfora el sello 21 del cartucho 20 y, por lo tanto, está en comunicación líquida con el medicamento. El usuario empuja sobre el ajustador de dosis 17 para inyectar la dosis ajustada. El mismo procedimiento de ajuste de dosis y administración de la dosis se sigue hasta que se gasta el medicamento en el cartucho 20 y entonces un nuevo cartucho se debe cargar en el dispositivo 10. Para intercambiar un cartucho vacío 20, se emplaza al usuario a retirar el portacartuchos 14 del elemento de ajuste de dosis 12.

En general, la dedicación del cartucho (por ejemplo, la codificación de un portacartuchos particular para un elemento de ajuste de dosis coincidente) se puede lograr mediante la disposición de características de codificación en el portacartuchos 14 para alinearse con las características de codificación del elemento de ajuste de dosis 12 correspondiente con el fin de requerir una trayectoria de conexión identificable (por ejemplo, una secuencia distinta de los movimientos axial, helicoidal y/o de rotación) y/o evitar que se conecten los soportes de cartucho 14 y los elementos de ajuste de dosis 12 no coincidentes. Normalmente, las características de codificación se alinean de manera que la rotación en una dirección (es decir, en sentido horario o en sentido antihorario) provoque que la hombrera del portacartuchos 14 y el extremo distal 13 del elemento de ajuste de dosis se muevan uno hacia el otro o, en otras palabras, el portacartuchos 14 y el elemento de ajuste de dosis 12 se conecten. Por lo tanto, la rotación en la dirección opuesta puede desconectar el portacartuchos 14 y el elemento de ajuste de dosis 12 (por ejemplo, provocar que la hombrera del portacartuchos 14 y el extremo distal 13 del elemento ajuste de dosis 12 se alejen uno del otro).

La Figura 3 ilustra una primera disposición de un portacartuchos 300 que incluye características de codificación que ayudan a dedicar el portacartuchos 300 a un elemento de ajuste de dosis 302 particular. El portacartuchos 300 tiene un cuerpo tubular que tiene una superficie interior cilíndrica que define la cavidad diseñada para soportar un cartucho de medicamento. El portacartuchos 300 y la parte conector 309 definen una pared interior cilíndrica y una pared exterior cilíndrica 314. El cuerpo tubular se extiende desde el tope (no mostrado) hasta una hombrera 306.

La hombrera 306 se dispone de tal manera que cuando el portacartuchos 300 se conecta al elemento de ajuste de dosis 302, el lado proximal de la hombrera 306 se encuentra a ras contra el extremo distal 308 del elemento de ajuste de dosis 302. Una parte conector 309 del portacartuchos 300 se extiende desde la hombrera 306 hasta un extremo proximal 310 del portacartuchos 300. La ranura de fijación 316 en la parte conector 309 se acopla a la clavija de fijación 328 en la superficie interior del elemento de ajuste de dosis 302 para formar los medios de fijación para conectar el conjunto cartucho al elemento de ajuste de dosis 302. La clavija de fijación 328 se puede mover a lo largo de la ranura 316 hasta su parte extremo 317. Asimismo, se debe entender que también son posibles las formas de realización con una única característica ranura o más de dos características ranura, así como, las formas

de realización con características ranura de forma diferente. Alternativamente, la ranura de fijación 316 se podría situar en el elemento de ajuste de dosis 302 y la clavija de fijación 328 se podría situar en el conjunto cartucho. De hecho, en general, se puede utilizar cualquier característica de fijación conocida para la técnica de los dispositivos de inyección.

- 5 Se incluye también en la parte conector 309 una característica de codificación, ilustrada como un tope 318. Esta característica de codificación tiene una característica de codificación complementaria en el elemento de ajuste de dosis 302, mostrada como un tope contrapuesto 330. Más en general, una característica de codificación puede ser cualquier hendidura o saliente, en cualquier dirección, de cualquier tamaño y/o de cualquier forma a partir de un portacartuchos 300 o un elemento de ajuste de dosis 302. Según se ilustra la característica de codificación 318 es un saliente de forma cuadrada, sin embargo, dichas características de tope pueden variar en tamaño, forma y ubicación. Por ejemplo, una característica de codificación se puede definir por superficies helicoidales, rotacionales y/o axiales de número y extensión variable. Preferiblemente, estas características de codificación en el portacartuchos 300 y el elemento de ajuste de dosis 302 se codifican de tal manera que, si el portacartuchos particular no se destina al elemento de ajuste de dosis particular, las características de codificación impedirán la correcta conexión o indicarán de otro modo que el portacartuchos 300 y el elemento de ajuste de dosis 302 no coinciden.

Las Figuras 4 a 6 muestran con mayor detalle la interacción entre las características de codificación en el portacartuchos 300 y el elemento de ajuste de dosis 302, ilustradas como salientes alrededor de la circunferencia. Las características sombreadas están en una parte y las características vistas están en la otra, por ejemplo, si las características sombreadas están en el elemento de ajuste de dosis 302 entonces las características vistas estarían en el portacartuchos 300. En particular, la Figura 4A muestra la interacción de las características de codificación 316 y 318 y el elemento de fijación 328, 328a, 330 y 330a. Téngase en cuenta que se ilustra también un segundo conjunto de características de codificación 316a y 318a, que pueden ser idénticas a las características de codificación 316 y 318. Las diversas características de codificación en el elemento de ajuste de dosis 302 pueden trabajar juntas para ayudar a dedicar un portacartuchos 300 particular a un elemento de ajuste de dosis 302 particular. Las Figuras 4A y 4B muestran cómo las características de codificación del portacartuchos 300 se alinean preferiblemente con las características de codificación del elemento de ajuste de dosis 302 cuando se conectan correctamente. En particular, cuando la característica de tope 318 conectada correctamente casa de forma segura con el tope contrapuesto 330.

Más específicamente, la característica ranura de fijación 316 y la característica clavija de fijación 328 se configuran de tal manera que el portacartuchos 300 y el elemento de ajuste de dosis 302 se puedan conectar guiando el elemento de ajuste de dosis axialmente, helicoidalmente y a continuación girándolo, hasta que la superficie axial 348 del portacartuchos 300 contacte con la superficie axial 358 de elemento de ajuste de dosis 302. Una superficie proximal 346 del portacartuchos 300 contacta con una superficie distal 356 del elemento de ajuste de dosis 302. Esta disposición ayuda por lo tanto a codificar el portacartuchos 300 al elemento de ajuste de dosis 302. Y si la característica clavija de fijación 328 no está codificada para que coincida con la característica ranura de fijación 316, entonces la característica clavija o bien se bloqueará (por ejemplo, la característica clavija tiene una extensión axial mayor que la extensión axial de la característica ranura entre las superficies helicoidales proximal y distal 340, 342) o bien no encajará de forma segura (por ejemplo, la característica clavija tiene una extensión axial menor que la extensión axial de la característica ranura entre las superficies helicoidales proximal y distal 340, 342). Aunque la codificación principal es entre 330 y 318, la codificación también podría ser fijar clavija a ranura. Además, si la característica de codificación 330 no se codifica para que coincida con la característica de codificación 318, entonces la característica de codificación 318 puede contactar con la característica de codificación 330 demasiado temprano y por lo tanto evitar el ensamblaje completo de la clavija de fijación 328 en la característica ranura de fijación 342.

La Figura 4B muestra una forma de realización alternativa que comprende también características ranura de fijación 416, 416a y características clavija de fijación 428, 428a, donde las características de codificación 418, 418a son topes contrapuestos situados en el elemento de ajuste de dosis y codificados para casar con los topes 430, 430a contactando a lo largo de al menos la cara axial. Sin embargo, el contacto entre las características de tope puede ser en cualquier dirección, tal como axial, helicoidal o circunferencial, aunque la dirección de contacto sería preferiblemente normal a la dirección de desplazamiento en el momento del contacto. Por ejemplo, en otras formas de realización, tales como las mostradas en las Figuras 5A, 5B y 5C, las características de codificación que tienen una parte longitudinal 510a-c y partes radiales 512a-c, bloquean tanto el movimiento de rotación como axial.

En las formas de realización preferidas, los medios de fijación seguirían la misma trayectoria para todos los fármacos en el sistema de codificación, pero las características de bloqueo o de tope estarían desplazadas de los medios de fijación por una cantidad diferente para cada fármaco. Como tal, la codificación se puede lograr, al menos en parte, mediante la variación de la posición axial, radial y/o circunferencial de las características de codificación con el fin de variar la posición axial, radial y/o circunferencial de la trayectoria de codificación. La clavija y la ranura del conjunto de fijación no se muestran, pero el montaje de la clavija en la ranura guía las características de codificación a lo largo de las trayectorias de codificación ilustradas como líneas de puntos. La forma de la trayectoria de codificación por lo tanto se define por la acción de fijación, por ejemplo, siguiendo la clavija de fijación 328 la característica ranura de fijación 316, pero su posición pasa a través de las características de codificación. Por

ejemplo, las Figuras 5A-C muestran tres posibles trayectorias de codificación diferentes 502, 504 y 506, que se pueden lograr utilizando varias configuraciones de características de codificación. Como tal, cada trayectoria de codificación se puede utilizar para dedicar un portacartuchos para un medicamento particular a su elemento de ajuste de dosis correspondiente.

5 Si sólo existe una característica de tope codificada entonces un portacartuchos, en donde el desplazamiento de la característica de tope se bloquea temprano en la acción de fijación, se encajará en un dispositivo en donde el desplazamiento se bloquea más tarde. El mismo problema existe con más de una característica de tope, si la totalidad de las características de tope para un fármaco dado se desplazan la misma distancia con respecto a otro fármaco. Las Figuras 5A-C muestran un sistema de codificación que depende de más de una cara de bloqueo o de
10 tope, de manera que se puede evitar para todos los fármacos de ser encajados en un dispositivo incorrecto. La Figura 5B muestra ambas características en su posición central. Para los otros fármacos, es decir, las Fig. 5A y 5C, una característica de codificación se mueve hacia el inicio del desplazamiento de fijación y una característica de codificación se mueve más tarde en el desplazamiento de fijación. De esta manera, ninguno de los conjuntos cartucho en el sistema se puede encajar en dispositivos incorrectos.

15 Las Figuras 6A-C también ilustran soportes de cartucho de ejemplo que tienen múltiples caras de bloqueo o de tope, que coinciden con las características de codificación correspondientes en los elementos de ajuste de dosis correspondientes. En particular, cuando un usuario mueve las características de codificación 610a y 620a a través de la trayectoria de codificación 602, las características de codificación 610a y 620a del elemento de ajuste de dosis casan con las características 612a y 622a del portacartuchos, indicando al usuario que se ha logrado la conexión apropiada. De forma similar, las características 610b y 620b se pueden mover a través de la trayectoria de
20 codificación 604 para casar con las características 612b y 622b, y las características 610c y 620c se pueden mover a través de la trayectoria de codificación 606 para casar con las características 612c y 622c.

Dado que los pares de características 610a/620a, 610b/620b y 610c/620c (y sus características correspondientes o complementarias 612a/622a, 612b/622b y 612c/622c en los elementos de ajuste de dosis), están cada una
25 orientadas de manera diferente con respecto a las otras, un par puede bloquear el desplazamiento más temprano o más tarde en el proceso de conexión que otro par, ayudando de este modo a dedicar un cartucho particular a su elemento de ajuste de dosis correspondiente. La Figura 6A muestra ambas características en su posición central. Para los otros fármacos, es decir, las Fig. 6B y 6C, una característica de codificación se mueve hacia el inicio del desplazamiento de fijación, y una característica de codificación se mueve más tarde en el desplazamiento de
30 fijación. De esta manera, ninguno de los conjuntos cartucho en el sistema se puede encajar en dispositivos incorrectos.

En otro aspecto, un portacartuchos puede incluir una característica de expulsión, que expulse el portacartuchos si se inserta en el elemento de ajuste de dosis incorrecto. La Figura 7 muestra un portacartuchos 700 de ejemplo que
35 tiene una característica de expulsión. En particular, la característica de ranura de fijación en el portacartuchos 700 puede incluir un canal de expulsión 710. Según se muestra, las características de codificación se disponen para proporcionar las características de tope codificadas 718 y 730 que se disponen para casar y bloquear el movimiento de rotación cuando se conectan correctamente. Estos topes evitan el movimiento de rotación de la característica clavija de fijación 728 del elemento de ajuste de dosis 702 en el canal de expulsión 710. Sin embargo, si el portacartuchos 700 se inserta en un elemento de ajuste de dosis 702 que no coincide, es decir, los topes 718 y 730
40 no casan, entonces la característica clavija de fijación 728 en el elemento de ajuste de dosis 702 puede sobregirar en el canal de expulsión 710. Una vez en este canal, la clavija 728 se soltará y será evidente para el usuario que la operación de fijación ha fallado. Como una medida de seguridad adicional, el conjunto cartucho 700 o el elemento de ajuste de dosis 702 se puede diseñar de tal manera que la rotación adicional en la dirección de fijación obligará a la clavija a través o en un elemento de una sola vía. En particular, una vez en este elemento de una sola vía la clavija de fijación contacta una rampa y el soporte (o dispositivo) se flexiona para que la clavija pase al inicio de una de las ranuras de fijación. El lado del elemento de una sola vía adyacente a la ranura tiene un ángulo más pronunciado, por lo que la clavija no puede volver o entrar en el canal de expulsión durante la fijación normal. Además, se puede añadir un mecanismo de resorte al dispositivo para forzar al portacartuchos en una dirección distal, expulsándolo de este modo del elemento de ajuste de dosis para garantizar que sólo se conecte a un portacartuchos correcto.

50 La Figura 8 muestra una forma de realización alternativa, que incluye una característica de tope 818 que se extiende proximalmente desde la hombrera 809 del portacartuchos 800. La característica de tope 818 se codifica para coincidir con una característica ranura codificada 830 en el elemento de ajuste de dosis 802. Específicamente, para conectar correctamente el portacartuchos 800 al elemento de ajuste de dosis 802, la característica de tope 818 se mueve helicoidalmente a lo largo superficie helicoidal 820 hasta que el borde proximal de la característica de tope 818 contacta con la superficie 822 de la característica ranura 830. El portacartuchos 800 se gira entonces hasta que la característica de tope contacte la superficie axial o la cara del tope contrapuesto 824 de la característica ranura 830, deteniendo de este modo el movimiento de rotación. Esta disposición puede ser más compacta que otras formas de realización y la hombrera puede ayudar a proteger las características de codificación 818, 830 de los
55 daños.

60 La Figura 9 muestra otra forma de realización alternativa, que incluye una característica de tope 918 que se extiende proximalmente desde el extremo proximal 910 del portacartuchos 900. A diferencia de las otras características de

5 tope descritas en la presente memoria, esta característica de codificación 918 no sobresale radialmente de la pared exterior del portacartuchos, sino que en su lugar sobresale proximalmente del extremo proximal 910 del portacartuchos. La característica de codificación correspondiente a la característica de tope 918 en el mecanismo de ajuste de dosis 902 es la característica ranura codificada 928 con la cara de tope contrapuesta 931. La característica ranura 928 es una hendidura axial en un reborde circular 930 del mecanismo de ajuste de dosis 902. El reborde circular 930 se dispone preferiblemente tal que, cuando se conecta correctamente, el reborde contacta (o contacta muy cerca) el extremo proximal 910 del portacartuchos 900. Como tal, si la característica de tope 918 contacta el reborde (y no se inserta en la característica ranura 930), se mantendrá un espacio entre el extremo distal 914 del mecanismo de ajuste de dosis 902 y la hombrera 909 del portacartuchos 900. Por lo tanto, este espacio puede servir para indicar una conexión incorrecta al usuario.

10 En un aspecto adicional, cualquier característica de codificación del portacartuchos y/o elemento de ajuste de dosis pueden variar en tamaño y forma en uno o más planos (por ejemplo, plano transversal, longitudinal y/o radial). Por ejemplo, la Figura 10A muestra una colección de ejemplo de características de tope que tienen secciones transversales 102-112 a través de un plano transversal, cada una de las cuales se podría utilizar para un medicamento diferente. La sección transversal de cada fármaco es mayor en un área y más pequeña en otra que para todos los demás fármacos, que se puede ver mediante la superposición de todas las secciones transversales en el croquis 100. De esta manera, si el portacartuchos equivocado se inserta en el dispositivo, el tope bloqueará el desplazamiento antes de que el soporte esté completamente ensamblado. La Figura 10B muestra otra colección de posibles características de codificación que tienen secciones transversales 1102-1112, pero a través del plano longitudinal (es decir, el plano normalizado a la curvatura de la característica de codificación). La sección transversal de cada fármaco es mayor en un área y más pequeña en otra que para todos los demás fármacos, que se puede ver mediante la superposición de todas las secciones transversales en el croquis 1100. Una característica de codificación dada se podría codificar en un plano transversal como en 10A o se podría codificar en un plano longitudinal como en 10B o ambas.

15 Cada tope puede variar en forma y tamaño. Por ejemplo, según se muestra en la Figura 10A, los topes pueden variar en extensión radial y/o extensión circunferencial (por ejemplo, los topes 102-106 son ambos radialmente más estrechos y circunferencialmente más largos que los topes 108-112). Las características de codificación también pueden variar en extensión axial y los bordes pueden variar en ángulo. Por ejemplo, según se muestra, ambos bordes del tope 102 y ambos bordes del tope 108 son normales a la circunferencia de la característica de codificación (y por tanto a la circunferencia de la pared cilíndrica exterior del portacartuchos), mientras que los topes 104, 106, 110 y 112 incluyen cada uno un borde que es normal a la circunferencia y un borde que forma un ángulo con respecto a la circunferencia.

20 En otro aspecto, las características de codificación pueden incluir características de verificación electromecánicas; por ejemplo, sensores ópticos o eléctricos, microinterruptores, interruptores ópticos, interruptores magnéticos, etc. Por ejemplo, cuando un portacartuchos se conecta al elemento de ajuste de dosis correcto, un interruptor en un borde de una característica de codificación (en el portacartuchos y/o el elemento de ajuste de dosis) se puede activar. Como otro ejemplo, un sensor de la característica de codificación de un portacartuchos se puede configurar para detectar un sensor coincidente en la característica de codificación del elemento de ajuste de dosis coincidente. El sensor del portacartuchos se puede situar de manera que sólo se alineé con (y por lo tanto detecte) el sensor coincidente en el elemento de ajuste de dosis cuando se conecta correctamente. Como tal, un dispositivo de administración de fármacos programable se puede desactivar hasta que el interruptor se active o los sensores se alineen, ayudando a evitar la administración incorrecta de medicamento.

25 Los soportes de cartucho y los elementos de ajuste de dosis de los solicitantes ayudan a proporcionar un gran número de diferentes configuraciones de codificación. En consecuencia, con las características de codificación propuestas, se pueden distinguir un gran número de medicamentos entre sí. Además, con las características de codificación propuestas de los solicitantes, si un usuario intenta cargar un depósito incorrecto en un portacartuchos diseñado para un cartucho diferente, el usuario será alertado en una etapa temprana del proceso de ensamblaje.

30 Se han descrito formas de realización de ejemplo. Debe entenderse que, en general, los aspectos de funcionalidad y estructurales descritos en la presente memoria con referencia a las características clavija o ranura en un portacartuchos se pueden aplicar igualmente con respecto a las características clavija o ranura en un elemento de ajuste de dosis. Los expertos en la técnica entenderán, sin embargo, que se pueden hacer cambios y modificaciones a estas disposiciones sin apartarse del verdadero alcance y espíritu de la presente invención, el cual se define en las reivindicaciones.

35 Números de referencia

- 50
- 55 10 dispositivo de administración de fármacos
 - 11 cavidad de cartucho
 - 12 elemento de ajuste de dosis

ES 2 654 154 T3

	13	extremo distal
	14	portacartuchos
	15	extremo proximal
	16	tapa
5	17	ajustador de dosis
	18	tope
	20	cartucho
	21	sello
	22	barril
10	24	manguito
	25	medicamento
	26	cuello
	28	tapón
	31	extremo distal
15	32	extremo proximal
	70	hombreira
	300	portacartuchos
	302	elemento de ajuste de dosis
	306	hombreira
20	308	extremo distal
	309	parte
	310	extremo proximal
	314	pared
	316, 316a	ranura
25	317	parte final
	318, 318 a	tope
	328, 328 a	característica clavija
	330, 330a	tope
	340, 342	superficie helicoidal distal
30	346, 356	superficie
	348, 358	superficie
	416, 416a	ranura
	418, 418a	tope
	428	clavija
35	430, 430a	tope
	502, 504, 506	trayectorias de codificación
	510a-c	parte longitudinal

ES 2 654 154 T3

	512a-y	partes radiales
	602, 604, 606	trayectorias de codificación
	610a, 612a, 620a, 622a	tope
	610b, 612b, 620b, 622b	tope
5	610c, 612c, 620c, 622c	tope
	700	portacartuchos
	702	elemento de ajuste de dosis
	710	canal de expulsión
	718, 730	tope
10	728	clavija
	800	portacartuchos
	802	elemento de ajuste de dosis
	809	hombreira
	818	tope
15	820	superficie helicoidal
	822	superficie
	824	tope
	830	ranura
	900	portacartuchos
20	902	elemento de ajuste de dosis
	909	hombreira
	910	extremo proximal
	914	extremo distal
	918	tope
25	928	ranura
	930	reborde circular
	931	cara de tope
	100	croquis
	102, 108	bordes
30	102-112	sección transversal
	1100	croquis
	1102-1112	sección transversal
	102-106, 108-112	topes

REIVINDICACIONES

1. Un conjunto cartucho (14, 300, 700, 800, 900) configurado para ser conectado a un mecanismo de administración y ajuste de dosis (12, 302, 702, 802, 902), comprendiendo el conjunto cartucho (14, 300, 700, 800, 900):
- 5 un cuerpo cilíndrico para contener un depósito de medicamento, donde el cuerpo cilíndrico tiene una parte extremo proximal (309) que tiene una superficie exterior (314) y una superficie interior; un elemento de fijación (316, 316a, 416, 416a) tanto en la superficie exterior (314) como en la superficie interior de la parte extremo proximal (309), estando el elemento de fijación (316, 316a, 416, 416a) configurado para conectar el conjunto cartucho (14, 300, 700, 800, 900) al mecanismo de administración y ajuste de dosis (12, 302, 702, 802, 902); y al menos una característica de codificación (318, 318a, 418, 418a, 610a-c, 620a-c, 718, 918) que está separada del elemento de fijación (316, 316a, 416, 416a), estando la característica de codificación (318, 318a, 418, 418a, 610a-c, 620a-c, 718, 918) codificada para casar con a una característica de codificación correspondiente (330, 330a, 430, 430a, 510a-c, 512a-c, 612a-c, 622a-c, 730, 931) en mecanismo de administración y ajuste de dosis (12, 302, 702, 802, 902), permitiendo de este modo que el conjunto cartucho (14, 300, 700, 800, 900) se conecte de manera operativa al mecanismo de administración y ajuste de dosis (12, 302, 702, 802, 902),
- 10 donde la característica de codificación (318, 318a, 418, 418a, 718, 918) se forma como característica de tope y donde la característica de codificación correspondiente (330, 330a, 430, 430a, 510a-c, 512a-c, 612a-c, 622a-c, 730, 931) se forma como característica de tope contrapuesta, siendo la característica de tope y la característica de tope contrapuesta adecuadas para hacer contacto bloqueando de este modo el desplazamiento en el proceso de conexión y permitiendo que el conjunto cartucho (14, 300, 700, 800, 900) se conecte de manera operativa al mecanismo de administración y ajuste de dosis (12, 302, 702, 802, 902),
- 15 caracterizado por que
- la superficie exterior proximal (314) del cuerpo cilíndrico se coloca entre una hombrera (306, 809) y un extremo axial proximal (310) y el elemento de fijación (316, 316a, 416, 416a) se sitúa en la superficie exterior proximal (314) y donde la característica de codificación (818) del conjunto cartucho (14, 300, 700, 800, 900) es una clavija en la superficie exterior proximal (314), haciendo tope la clavija con una superficie de la hombrera (306, 809) con orientación proximal.
2. El conjunto cartucho (14, 300, 700, 800, 900) de la reivindicación 1 donde la característica de tope se sitúa en la superficie exterior (314) o la superficie interior o un extremo axial del cuerpo cilíndrico.
3. El conjunto cartucho (14, 300, 700, 800, 900) de la reivindicación 1 o 2, donde la característica de tope se configura para contactar con la característica de tope contrapuesta en una dirección axial, helicoidal o circunferencial.
4. El conjunto cartucho (14, 300, 700, 800, 900) de la reivindicación 3, donde la característica de tope se configura para contactar con la característica de tope contrapuesta en la dirección que es normal a la dirección del desplazamiento del conjunto cartucho (14, 300, 700, 800, 900) en el momento del contacto.
5. El conjunto cartucho (14, 300, 700, 800) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la característica de codificación (318, 318a, 418, 418a, 718) comprende una clavija radial.
6. El conjunto cartucho (900) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la característica de codificación (918) comprende una clavija axial.
7. El conjunto cartucho (900) de la reivindicación 6, donde el conjunto cartucho (900) se configura para girarse hasta que la clavija contacte una cara de tope contrapuesta (931) de una característica ranura (928) que es una hendidura axial en un reborde circular (930) del mecanismo de administración y ajuste de dosis (902).
8. El conjunto cartucho (14, 300, 700, 800, 900) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el elemento de fijación (316, 316a, 416, 416a) se selecciona del grupo que consta de roscas, clavijas y ranuras, clavijas y rebordes, bayoneta, ajuste a presión y retenes.
9. El conjunto cartucho (14, 300, 700, 800, 900) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que tiene un canal de expulsión (710) donde si la característica de tope (718) y la característica de tope contrapuesta (730) no casan, entonces, una característica clavija de fijación (728) en el elemento de ajuste de dosis (702) puede sobregirar en el canal de expulsión 710.
10. Un primer y segundo conjunto cartucho (14, 300, 700, 800, 900) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 donde el primer conjunto cartucho (14, 300, 700, 800, 900) contiene un primer medicamento y el segundo conjunto cartucho (14, 300, 700, 800, 900) contiene un segundo medicamento diferente del primer medicamento y donde la característica de codificación (318, 318a, 418, 418a, 610a-c, 620a-c, 718, 918) del primer conjunto cartucho (14, 300, 700, 800, 900) es única para el primer medicamento y se codifica específicamente para casar únicamente con

una característica de codificación correspondiente (330, 330a, 430, 430a, 510a-c, 512a-c, 612a-c, 622a-c, 730, 931) en un mecanismo de administración y ajuste de dosis (12, 302, 702, 802, 902) que se configura para dispensar el primer medicamento y donde el segundo conjunto cartucho (14, 300, 700, 800, 900) no se conectará de forma operativa al primer mecanismo de administración y ajuste de dosis (14, 300, 700, 800, 900).

5 11. El primer y un segundo conjuntos cartucho (14, 300, 700, 800, 900) de la reivindicación 10 donde la característica de codificación (318, 318a, 418, 418a, 610a-c, 620a-c, 718, 918) del segundo conjunto cartucho (14, 300, 700, 800, 900) es única para el segundo medicamento y se codifica específicamente para casar únicamente con una característica de codificación correspondiente (330, 330a, 430, 430a, 510a-c, 512a-c, 612a-c, 622a-c, 730, 931) en un mecanismo de administración y ajuste de dosis (12, 302, 702, 802, 902) que se configura para dispensar el segundo medicamento.

10 12. Los conjuntos cartucho primero y segundo (300, 700, 800, 900) de la reivindicación 10 o 11 y un tercer conjunto cartucho (14, 300, 700, 800, 900) que contiene un tercer medicamento diferente del primer y segundo medicamentos, donde la característica de codificación (318, 318a, 418, 418a, 610a-c, 620a-c, 718, 918) del tercer conjunto cartucho (14, 300, 700, 800, 900) es única para el tercer medicamento y donde el tercer conjunto cartucho (14, 300, 700, 800, 900) se conecta de manera operativa solamente a un tercer mecanismo de administración y ajuste de dosis (12, 302, 702, 802, 902) que es diferente de los demás mecanismos de administración y ajuste de dosis (12, 302, 702, 802, 902).

15 13. Los conjuntos cartucho primero y segundo (300, 700, 800, 900) de la reivindicación 10, 11 o 12, donde los conjuntos cartucho (300, 700, 800, 900) tienen el mismo tipo de elementos de fijación (316, 316a, 416, 416a), y en donde la característica de codificación (318, 318a, 418, 418a, 610a-c, 620a-c, 718, 918) del primer conjunto (14, 300, 700, 800, 900) es diferente de la característica de codificación (318, 318a, 418, 418a, 610a-c, 620a-c, 718, 918) del segundo conjunto (12, 300, 700, 800, 900).

20

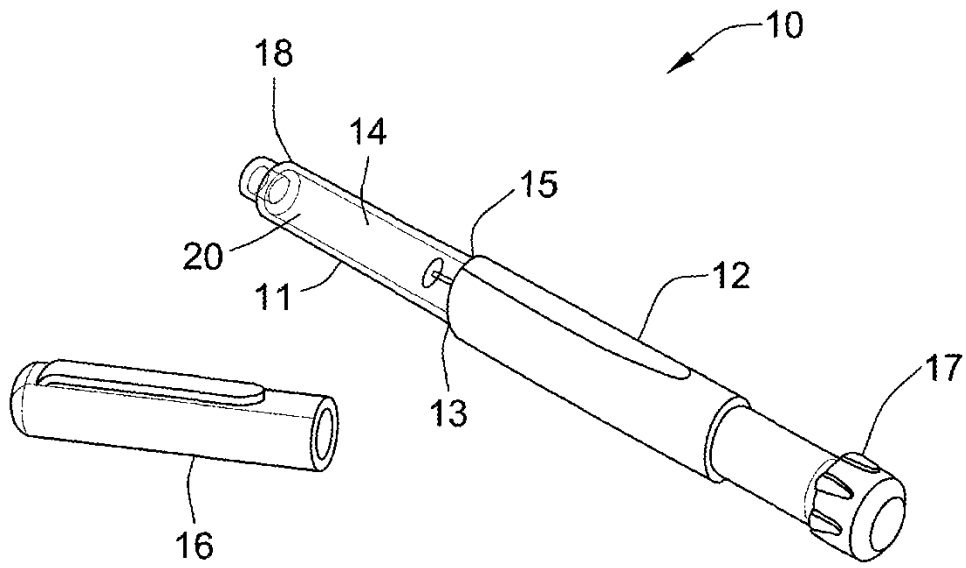


FIG. 1

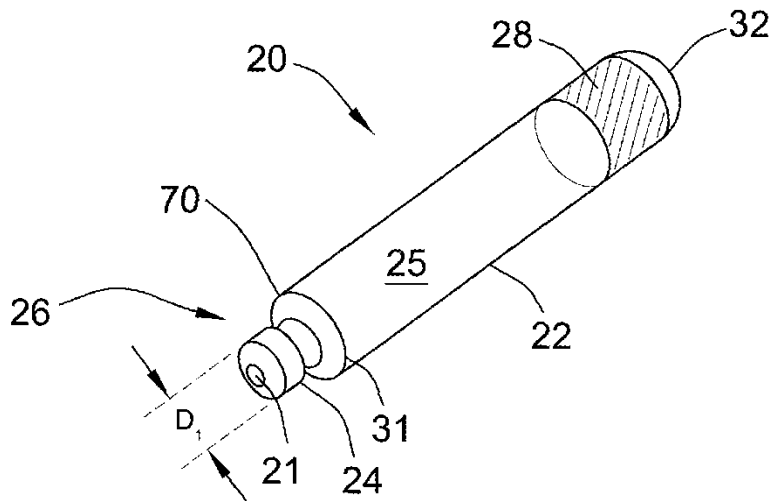


FIG. 2

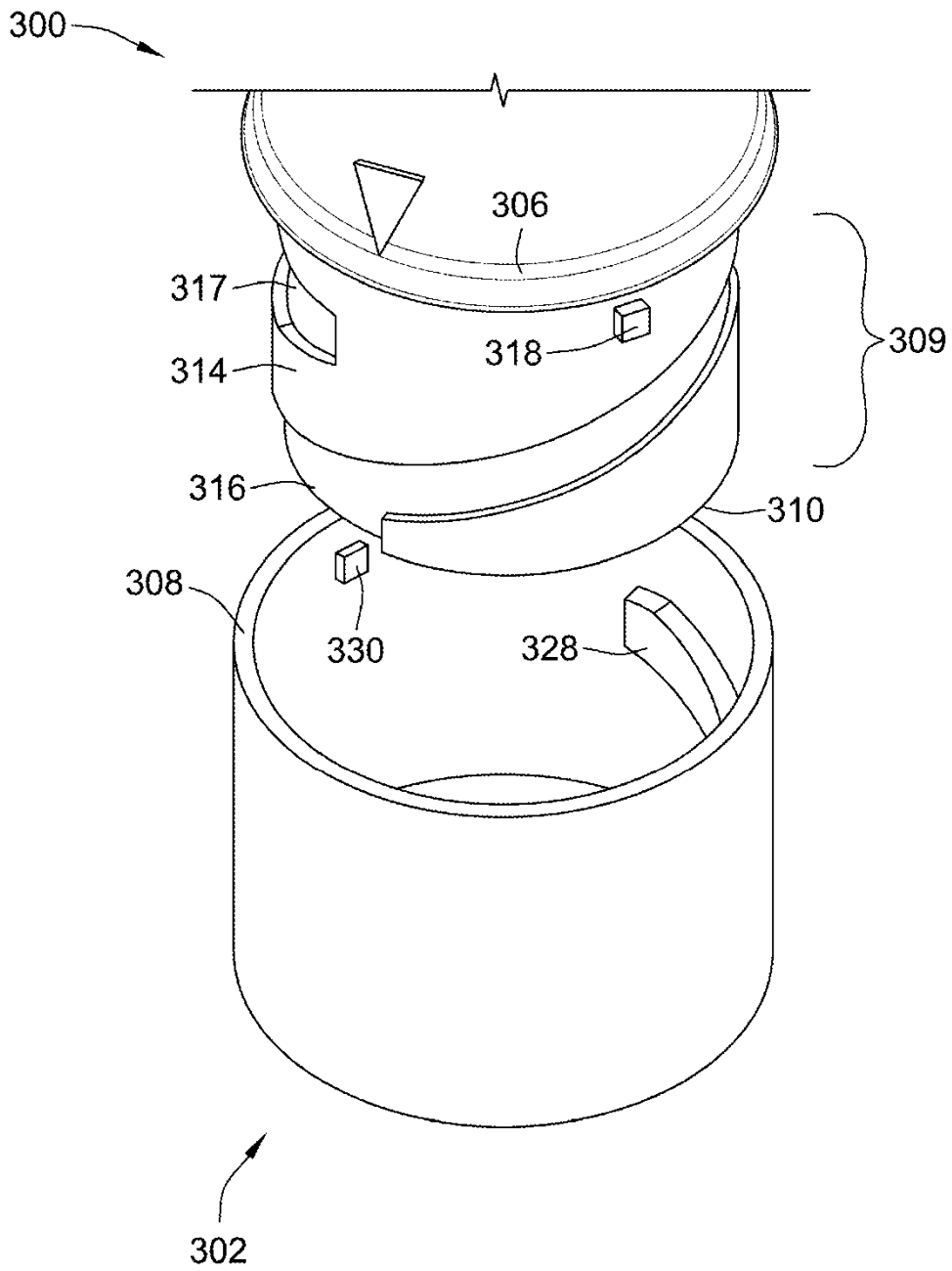


FIG. 3

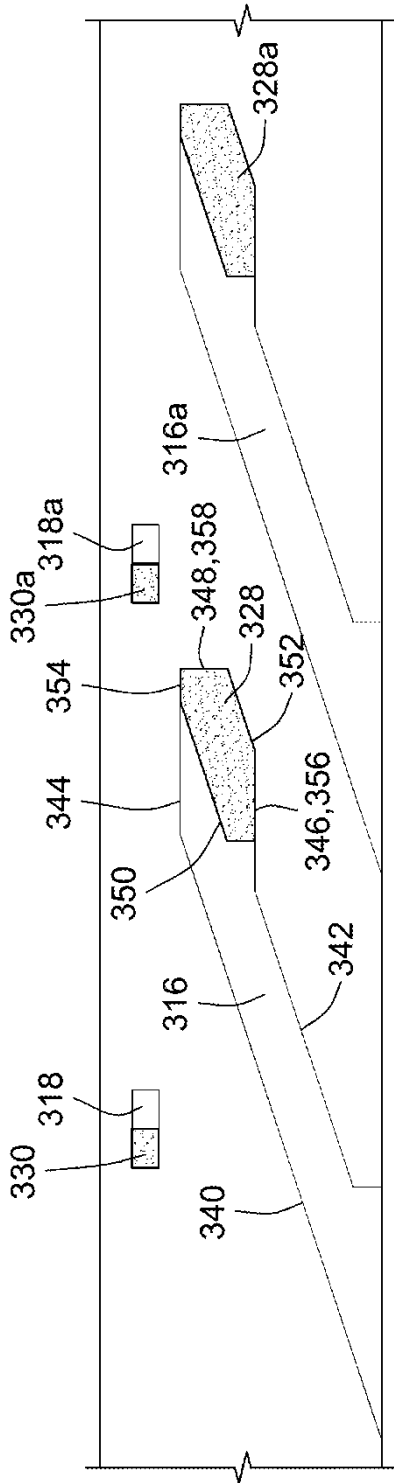


FIG. 4A

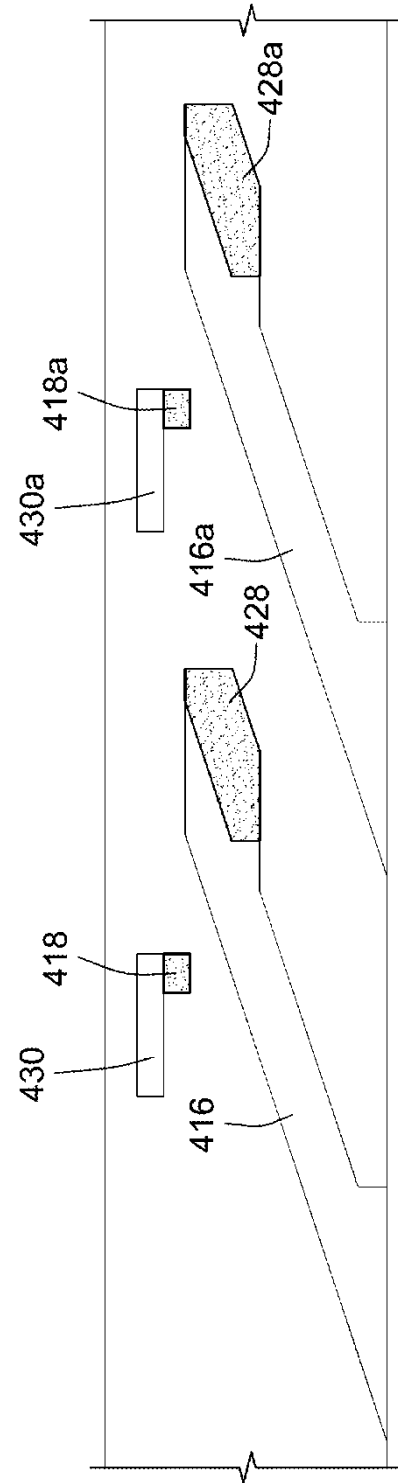


FIG. 4B

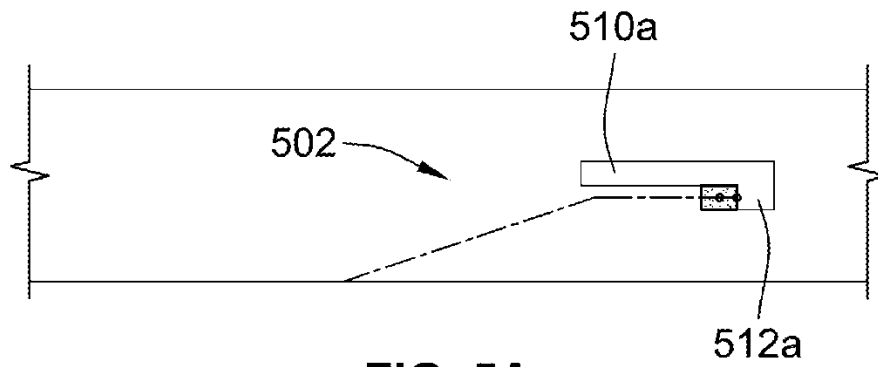


FIG. 5A

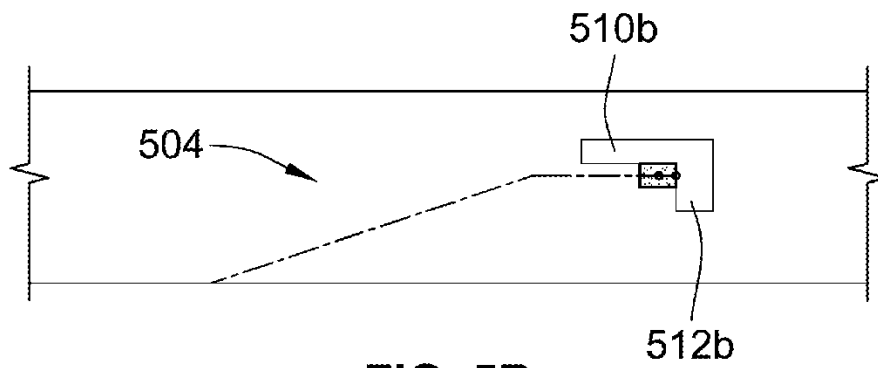


FIG. 5B

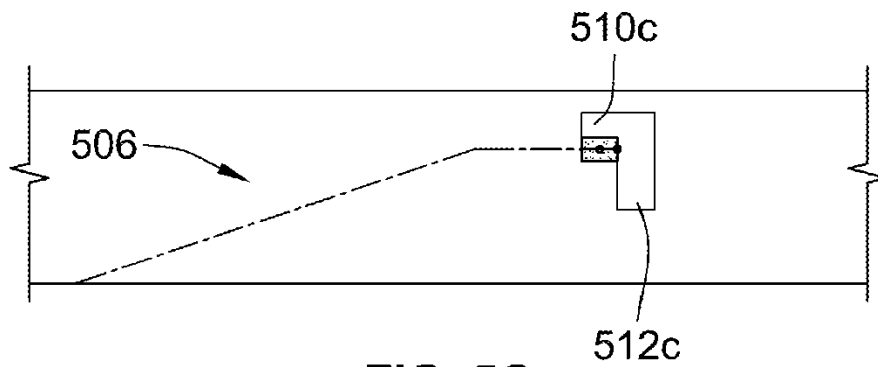


FIG. 5C

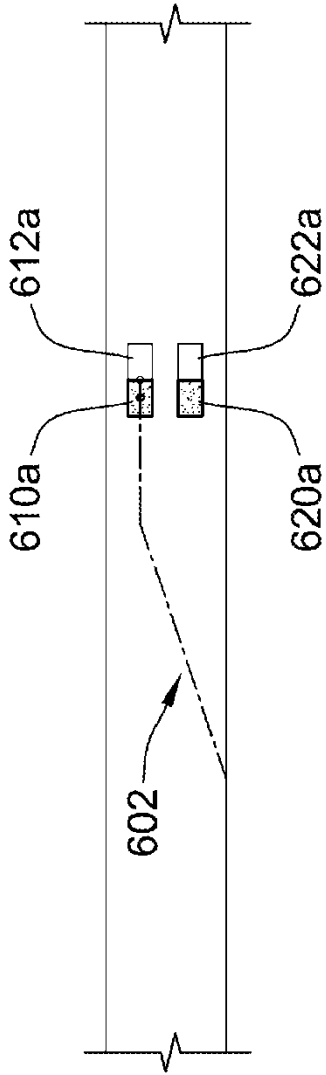


FIG. 6A

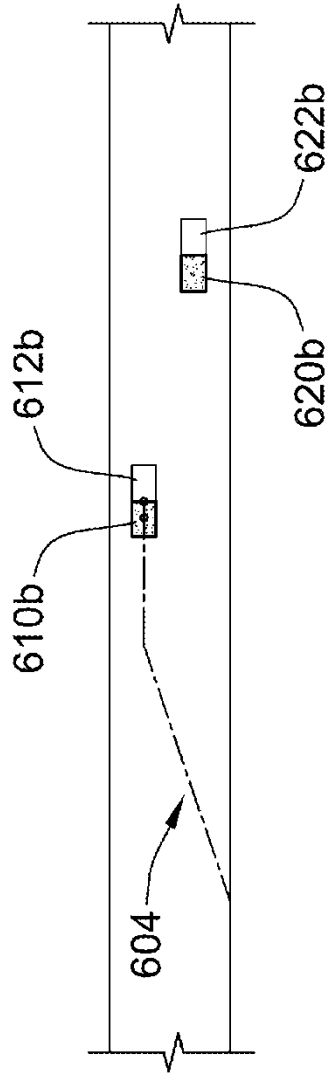


FIG. 6B

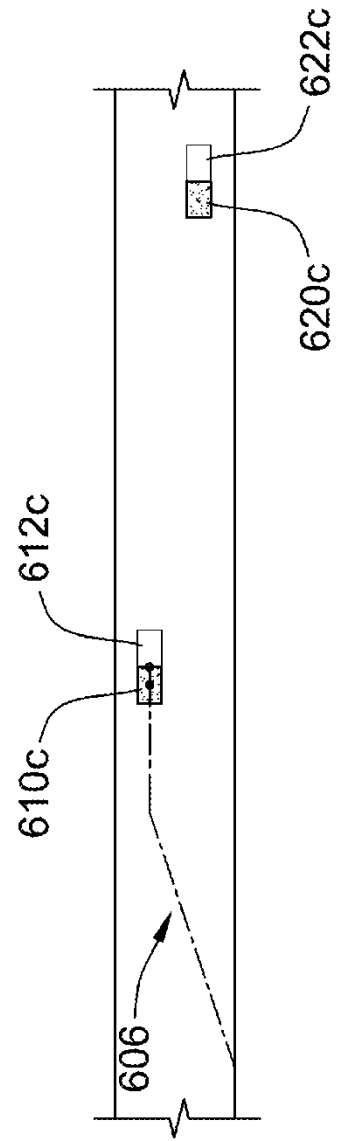


FIG. 6C

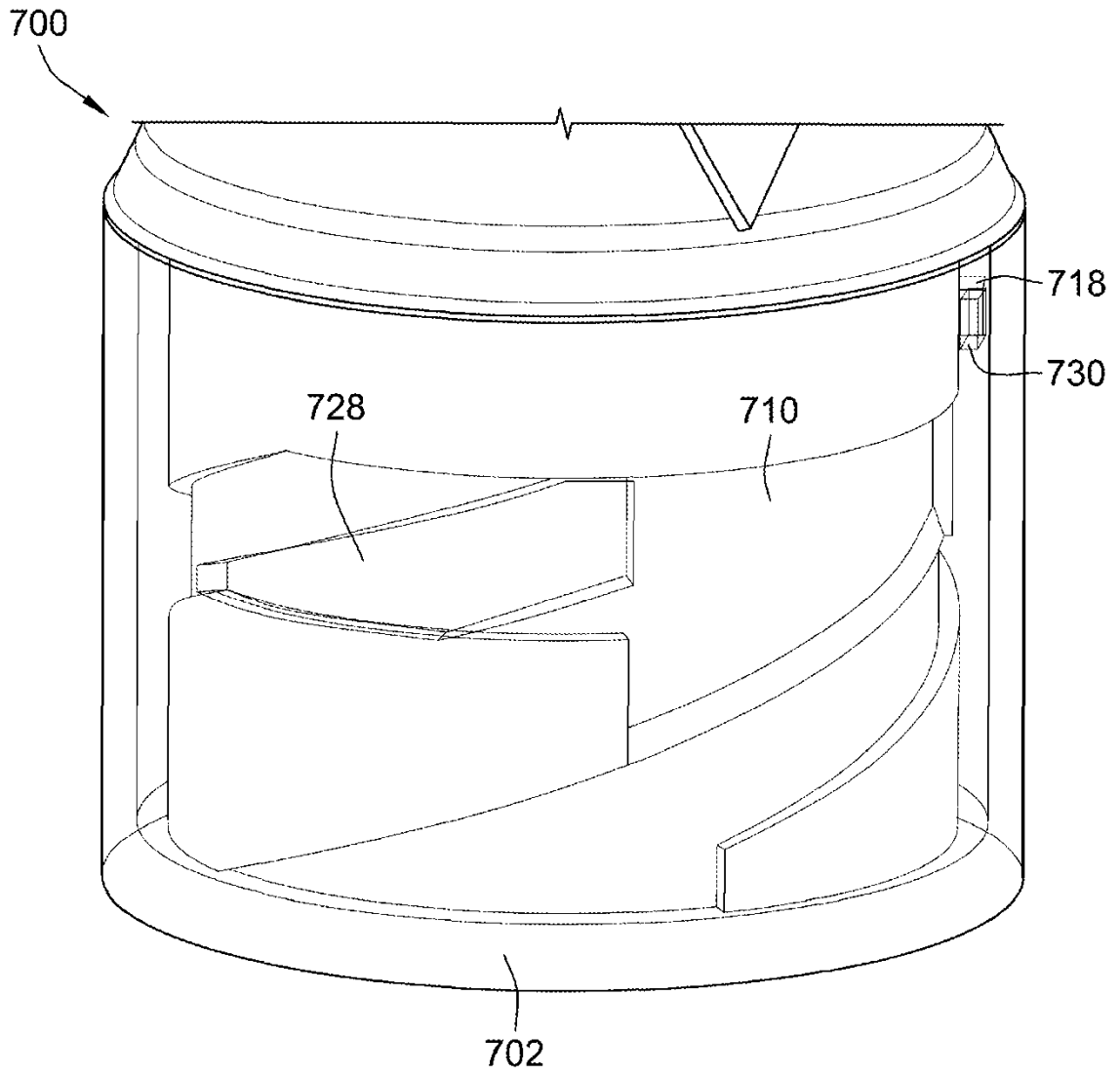


FIG. 7

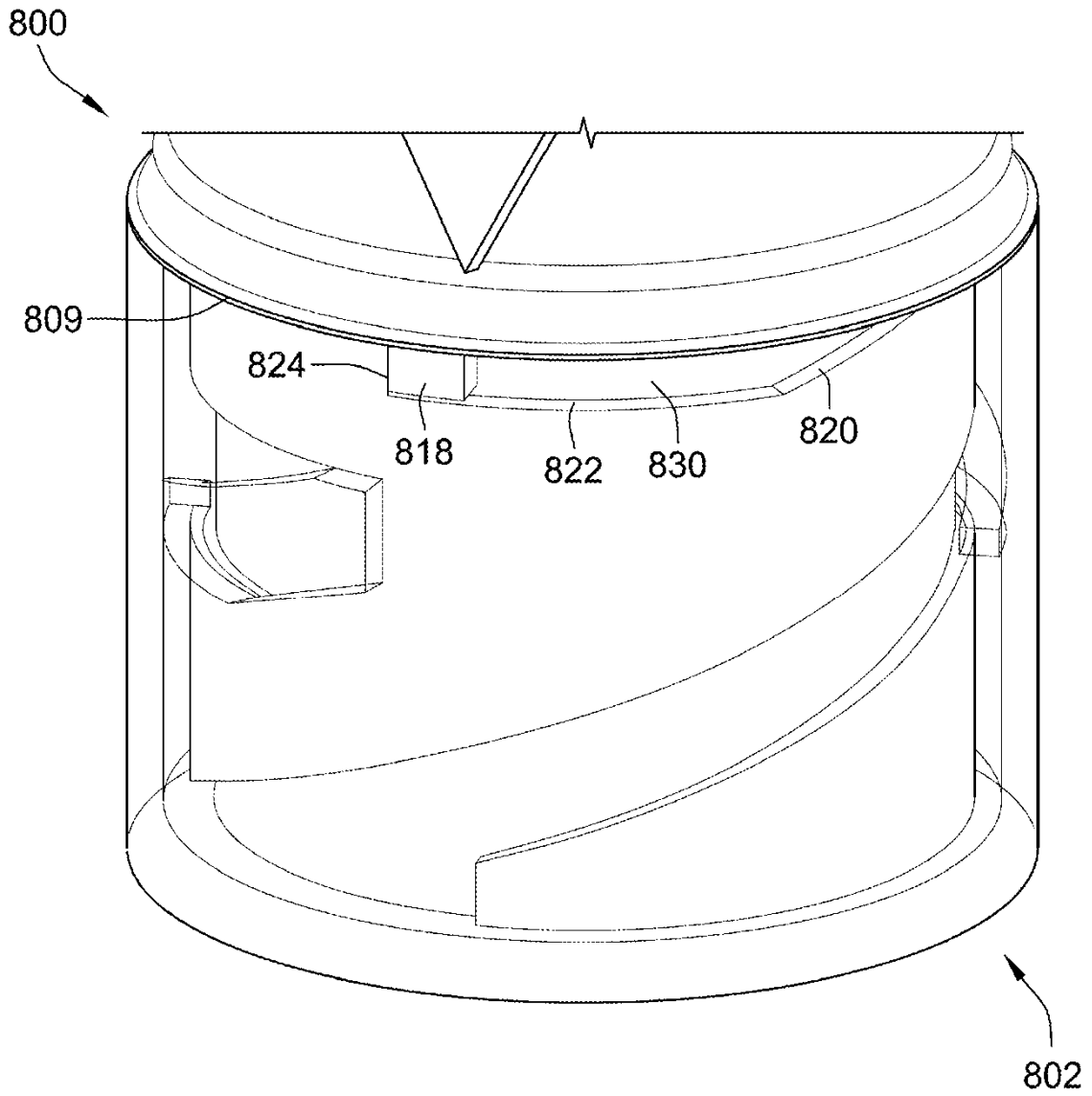


FIG. 8

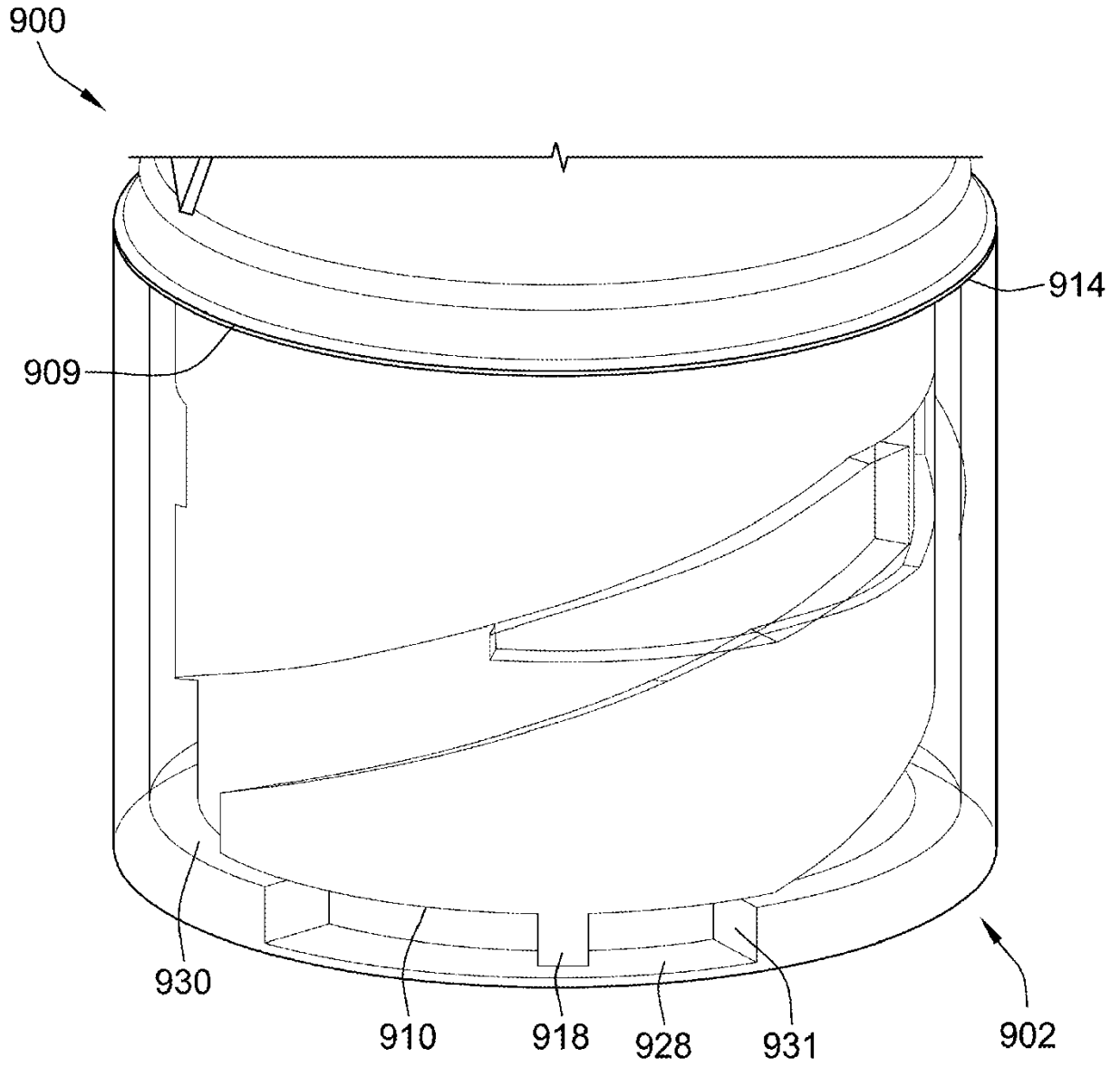


FIG. 9

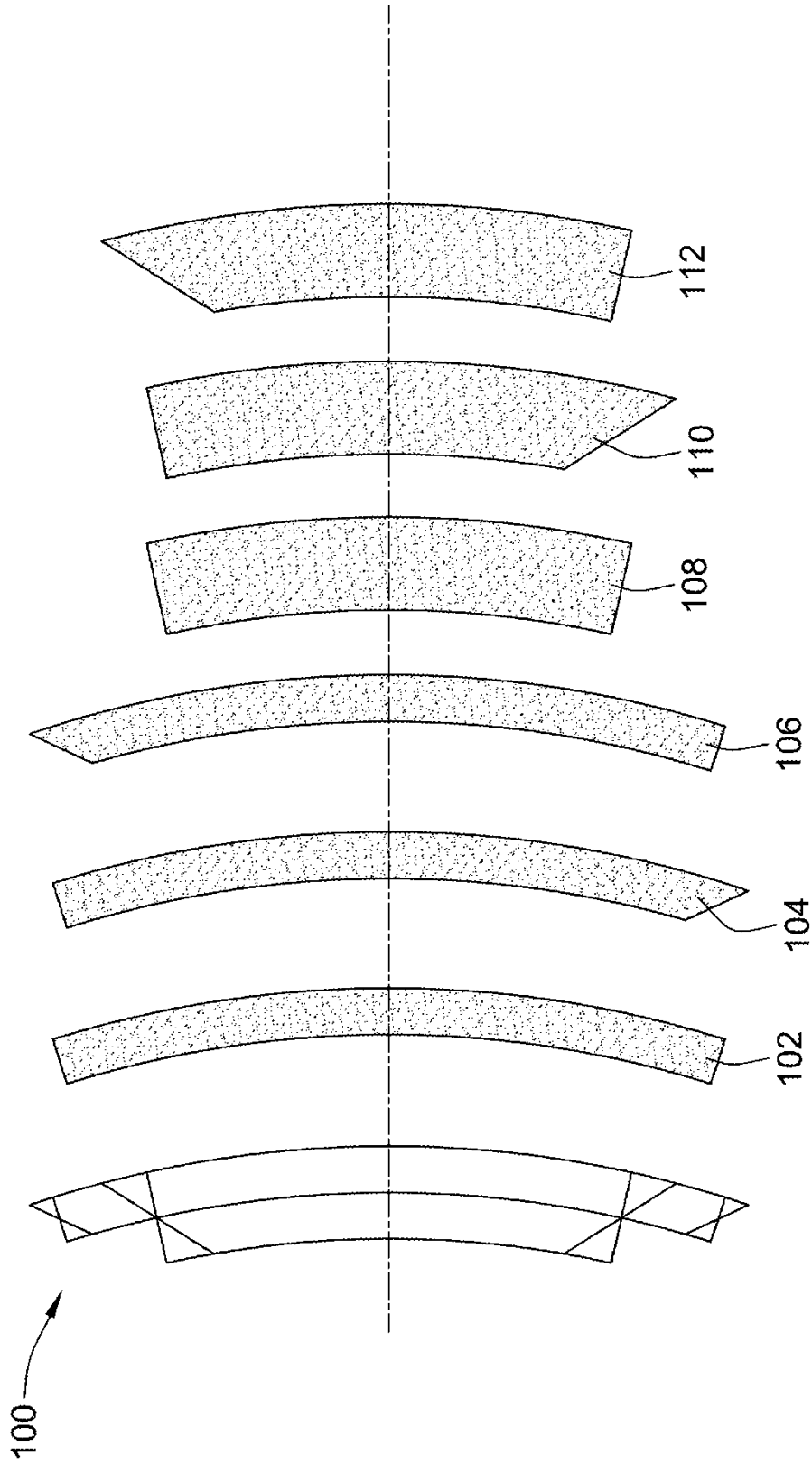


FIG. 10A

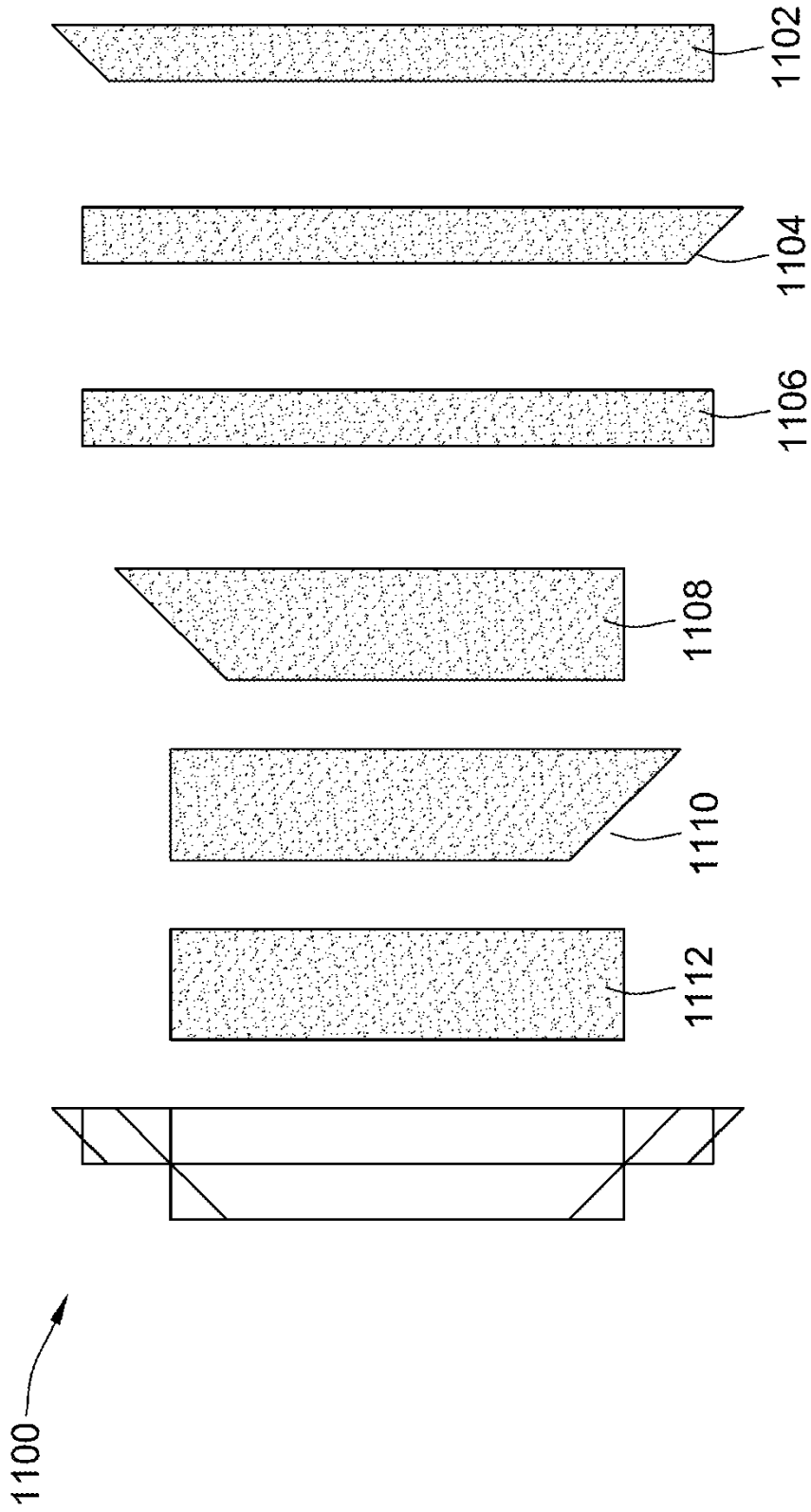


FIG. 10B