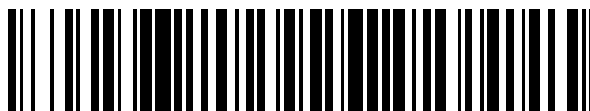


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 650 165**

51 Int. Cl.:

A61M 5/31 (2006.01)

A61M 5/315 (2006.01)

A61M 5/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.10.2011 PCT/EP2011/068603**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.05.2012 WO12055845**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.10.2011 E 11781469 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2017 EP 2632512**

54 Título: **Dispositivo de administración de medicamentos y método para montar un dispositivo de administración de medicamentos**

30 Prioridad:

25.10.2010 EP 10188657

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

17.01.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**NODERER, MICHAEL;
CLAUGHTON, TIMOTHY GILES;
TERRY, WARREN y
VEASEY, ROBERT**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 650 165 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

Dispositivo de administración de medicamentos y método para montar un dispositivo de administración de medicamentos

Esta descripción se refiere a un dispositivo de administración de medicamentos y a un método para montar un dispositivo de administración de medicamentos.

5 En un dispositivo de administración de medicamentos se ha previsto, a menudo, un tapón dentro de un cartucho que contiene un medicamento. El tapón es desplazado con respecto al cartucho por un vástago de pistón para administrar una dosis del medicamento. El vástago de pistón puede ser accionado por un mecanismo de accionamiento del dispositivo de administración de medicamentos.

En el documento EP 1 923 093, por ejemplo, se ha descrito un dispositivo de administración de medicamentos.

10 Además, el documento US 2003/187405 A1 describe un dispositivo en el que un agente lubricante es aplicado entre las superficies de cojinete de dos elementos con el fin de reducir el par necesario para hacer girar un elemento con relación al otro.

Es un objeto de la presente descripción facilitar la provisión de un dispositivo de administración de medicamentos mejorado, por ejemplo un dispositivo con una alta precisión de dosis o con una seguridad de usuario aumentada.

15 Este objeto es conseguido por la invención definida en las reivindicaciones independientes. Otras características son el sujeto en cuestión de las reivindicaciones dependientes.

De acuerdo con un aspecto, se ha proporcionado un dispositivo de administración de medicamentos. El dispositivo de administración de medicamentos comprende un primer componente. El dispositivo de administración de medicamentos comprende un segundo componente. Se proporciona una sustancia en al menos uno del primer y segundo componentes. La sustancia proporciona una fricción interior. La fricción interior es lo bastante grande como para estabilizar la orientación y/o la posición del primer componente y del segundo componente uno con respecto al otro. La posición puede comprender al menos una de entre una posición axial y una angular del primer componente y del segundo componente uno con respecto al otro. La fricción interior de la sustancia es lo bastante pequeña para permitir el movimiento axial y/o de rotación relativo del primer componente y del segundo componente necesario para la operación pretendida del dispositivo, por ejemplo para al menos uno de entre el establecimiento y la dispensación de una dosis de un medicamento.

20 El movimiento relativo del primer componente y del segundo componente puede comprender al menos uno de un movimiento axial y/o de rotación del primer componente con respecto al segundo componente y de un movimiento axial y/o de rotación del segundo componente con respecto al primer componente.

30 La sustancia puede presentar un umbral de impacto que contrarreste cualquier fuerza que actúe sobre el componente respectivo. El umbral ha de ser superado con el fin de iniciar el movimiento relativo del primer y del segundo componentes uno con respecto al otro. El umbral, en particular la fricción interior de la sustancia, puede ser elegida de tal manera que se impide que cualquier fuerza que surja más allá de la operación pretendida del dispositivo y que actúe sobre el componente respectivo, por ejemplo una fuerza que surja del movimiento posible debido a la holgura entre los componentes, supere el umbral. Así, el movimiento relativo no intencionado del primer componente y del segundo componente es impedido.

35 Por consiguiente, una posición predeterminada del primer componente y del segundo componente uno con respecto al otro es mantenida por medio de la sustancia. La precisión de dosis es aumentada de esta manera.

40 El umbral, en particular la fricción interior de la sustancia, puede ser elegida de tal manera que cualquier fuerza que surja de la operación pretendida del dispositivo y que actúe sobre el componente respectivo, por ejemplo una fuerza causada por un mecanismo de accionamiento del dispositivo, se permita que supere el umbral. Así, puede permitirse el movimiento relativo intencionado del primer componente y del segundo componente para el funcionamiento del dispositivo.

45 De acuerdo con una realización la fricción interior es lo bastante grande para impedir el movimiento axial y/o de rotación relativo del primer y segundo componentes causado por un impacto exterior o por una vibración del dispositivo.

El dispositivo puede, por ejemplo, ser sometido a vibraciones, por ejemplo durante el transporte del dispositivo. Las fuerzas que surgen de dichas vibraciones que actúan sobre el primer y el segundo componentes pueden ser contrarrestadas por medio de la sustancia, en particular debido a la fricción interior de la sustancia.

50 De acuerdo con una realización, la fricción interior de la sustancia es lo bastante grande para impedir el movimiento axial y/o de rotación relativo del primer y segundo componentes que surge de una tolerancia de fabricación de al menos uno del primer componente y del segundo componente. Adicional o alternativamente, la fricción interior de la sustancia puede ser lo bastante grande para impedir el movimiento relativo del primer y del segundo componentes que surge de las

tolerancias de fabricación durante el montaje del dispositivo.

5 Dichas tolerancias de fabricación pueden conducir a una holgura entre el primer componente y el segundo componente. El primer componente y el segundo componente pueden ser propensos al movimiento relativo de uno con respecto al otro debido a dicha holgura. Sin embargo, esto puede reducir la precisión de dosis del dispositivo. La fricción interior de la sustancia es preferiblemente lo bastante grande para impedir el movimiento relativo debido a dicha holgura.

De acuerdo con una realización, una fuerza aplicada al menos a uno de entre el primer y el segundo componentes durante la operación pretendida del dispositivo es lo bastante grande para superar la fricción interior de la sustancia.

10 La operación pretendida del dispositivo puede comprender la operación del establecimiento y/o administración de una dosis de un medicamento desde el dispositivo, por ejemplo. La fuerza aplicada sobre al menos uno del primer y del segundo componentes durante dichas operaciones puede ser lo bastante grande y, por consiguiente, la fricción interior de la sustancia puede ser lo bastante pequeña para superar la fricción interior, pudiendo así moverse el primer componente y el segundo componente uno con respecto al otro. La utilización pretendida puede ser garantizada de esta manera.

15 De acuerdo con una realización, el primer componente y el segundo componente son parte de un mecanismo de accionamiento del dispositivo. El movimiento relativo del primer componente y del segundo componente puede ser permitido tanto como sea necesario para el funcionamiento del mecanismo de accionamiento, por ejemplo para el establecimiento y/o la administración de una dosis del medicamento.

20 De acuerdo con una realización, una forma exterior del primer componente y del segundo componente está predeterminada por la operación pretendida del dispositivo, en particular la operación pretendida del mecanismo de accionamiento.

En particular, la modificación del primer componente y del segundo componente, por ejemplo de su forma exterior, puede no ser necesaria para impedir el movimiento relativo no intencionado del primer componente y del segundo componente. De esta manera, se puede conseguir un dispositivo de administración de medicamentos rentable.

25 De acuerdo con una realización, la sustancia está acoplada adhesivamente a una superficie exterior, por ejemplo una superficie de cojinete, de al menos uno del primer componente y del segundo componente.

30 La superficie de cojinete respectiva puede estar adaptada y dispuesta para cooperar mecánicamente con la superficie de cojinete del otro del primer componente y del segundo componente. Tras la cooperación mecánica de las superficies de cojinete, el movimiento relativo de dichos componentes puede ser impedido por medio de la sustancia aplicada a, en particular acoplada a, la superficie de cojinete respectivo que contrarresta una fuerza que tiende a iniciar el movimiento relativo del primer y del segundo componentes. La propiedad de material de la sustancia puede ser elegida de tal manera que la sustancia esté acoplada a la superficie exterior de al menos uno del primer componente y del segundo componente de tal manera que no sea retirada o destruida tras la cooperación mecánica del primer componente y del segundo componente, en particular de sus superficies de cojinete.

35 De acuerdo con una realización, la sustancia comprende un fluido viscoso. La sustancia puede comprender una grasa, por ejemplo.

De acuerdo con una realización, el primer componente comprende un botón de dosis del dispositivo. El botón de dosis puede estar configurado para ser accionado por un usuario durante al menos uno de entre el establecimiento y la dispensación de una dosis del medicamento desde el dispositivo.

40 De acuerdo con una realización, el segundo componente comprende un elemento indicador de dosis del dispositivo. El elemento indicador de dosis puede estar configurado para indicar un número del medicamento dispensado desde el dispositivo.

De acuerdo con una realización, el botón de dosis comprende una forma tubular. El elemento indicador de dosis puede comprender una forma similar a un anillo. El elemento indicador de dosis puede estar dispuesto de forma permanente o de forma que se pueda liberar dentro del tubo del botón de dosis.

45 Durante la inserción del elemento de indicación de dosis en el botón de dosis, puede surgir una fuerza que tiende a alterar la posición relativa del botón de dosis y del elemento de indicación de dosis. La sustancia que puede, por ejemplo, ser aplicada a una superficie de cojinete del elemento de indicación de dosis, puede contrarrestar dicha fuerza, por tanto, impidiendo el movimiento no intencionado del elemento de indicación de dosis con respecto al botón de dosis durante la inserción.

50 Un aspecto adicional se refiere a un método para montar un dispositivo de administración de medicamentos. El dispositivo de administración de medicamentos comprende un primer componente. El dispositivo de administración de medicamentos comprende un segundo componente. En una primera operación, una sustancia es aplicada al menos a uno de entre el primer componente y el segundo componente. La sustancia puede acoplarse adhesivamente al

componente respectivo, por ejemplo a una superficie de cojinete del componente respectivo. En una operación adicional, el segundo componente y el primer componente están montados juntos de forma permanente o de forma que se puedan liberar. Una fricción interior de la sustancia es lo bastante grande para fijar de forma que se pueda liberar, en particular temporalmente, una posición axial y/o angular del segundo componente y del primer componente uno con respecto al otro durante el montaje. En una tercera operación, un tercer componente del dispositivo está montado de forma permanente o de forma que se pueda liberar al segundo componente. Dicho montaje puede causar una fuerza axial y/o de rotación que actúe sobre el segundo componente. El movimiento relativo del primer componente y del segundo componente durante el montaje del tercer componente, que surge en particular de dicha fuerza, es impedido por medio de la sustancia.

5 Durante el montaje del dispositivo, la posición axial y/o de rotación del segundo componente con respecto al primer componente es mantenida por medio de la sustancia. La fricción interior de la sustancia tuvo que ser superada por las fuerzas que actúan sobre el primer y/o el segundo componente durante el montaje para iniciar el movimiento relativo. Sin embargo, la fricción interior es lo bastante grande para compensar dichas fuerzas, impidiendo así el movimiento relativo no intencionado del primer componente y del segundo componente durante el montaje. Esto puede ayudar a mantener una posición predeterminada del primer componente con respecto al segundo componente uno con respecto al otro, aumentando así la precisión de dosis del dispositivo.

Por supuesto, las características descritas anteriormente en conexión con diferentes aspectos y realizaciones pueden ser combinadas entre sí y con características descritas a continuación.

20 Otras características, ventajas y refinamientos resultan evidentes a partir de la siguiente descripción de las realizaciones ejemplares en conexión con las figuras adjuntas.

La fig. 1 muestra esquemáticamente una vista lateral en perspectiva de una realización ejemplar de un dispositivo de administración de medicamentos.

La fig. 2 muestra esquemáticamente una realización de un elemento de indicación de dosis antes de la inserción del elemento de indicación de dosis,

25 La fig. 3 muestra esquemáticamente la introducción del elemento indicador de dosis de la fig. 2 en un botón de dosis durante el montaje del dispositivo mostrado en la fig. 1.

La fig. 4 muestra esquemáticamente el elemento indicador de dosis mostrado en la fig. 2 dispuesto dentro del botón de dosis.

30 Elementos similares, elementos del mismo tipo y elementos sustancialmente equivalentes o que actúan de forma idéntica pueden ser provistos con los mismos números de referencia en las figuras.

En la fig. 1 se ha mostrado un dispositivo 1 de administración de medicamentos. El dispositivo 1 de administración de medicamentos comprende un alojamiento 2. El dispositivo 1 de administración de medicamentos y el alojamiento 2 tienen un extremo distal 7 y un extremo proximal 8. El término "extremo distal" designa ese extremo del dispositivo 1 de administración de medicamentos o un componente del mismo que está o ha de estar dispuesto más cerca de un extremo de dispensación del dispositivo 1 de administración de medicamentos. El término "extremo proximal" designa ese extremo del dispositivo 1 o un componente del mismo que está o ha de estar dispuesto más lejos del extremo de dispensación del dispositivo 1.

40 El alojamiento 2 puede estar diseñado para permitir una manipulación segura y confortable del dispositivo 1 de administración de medicamentos. El alojamiento 2 puede estar configurado para alojar, fijar, proteger o guiar los componentes interiores del dispositivo 1 de administración de medicamentos, por ejemplo miembros de un mecanismo de accionamiento que es explicado más adelante con más detalle. Preferiblemente, el alojamiento 2 limita o impide la exposición de los componentes interiores a contaminantes tales como líquido, suciedad o polvo. El alojamiento 2 puede ser un componente unitario o de múltiples partes. El alojamiento 2 puede tener una forma tubular, como se ha mostrado en la fig. 1. Alternativamente, el alojamiento 2 puede tener una forma no tubular.

45 El dispositivo 1 comprende un soporte 3 de cartucho. El dispositivo 1 comprende un cartucho 4. El cartucho 4 está asegurado, preferiblemente de forma que se pueda liberar, al soporte 3 de cartucho. El soporte 3 de cartucho estabiliza el cartucho 4 mecánicamente. El soporte 3 de cartucho y el alojamiento 2 pueden estar asegurados, preferiblemente de forma que se puedan liberar, entre sí. Para este propósito, un extremo proximal del soporte 3 de cartucho puede estar asegurado a un extremo distal del alojamiento 2, por ejemplo por medio de una fijación de bayoneta. Un soporte 3 de cartucho que está asegurado de forma que se pueda liberar al alojamiento 2 puede ser separado del alojamiento 2, por ejemplo con el fin de permitir la introducción de un cartucho de sustitución en el dispositivo 1.

55 El cartucho 4 puede contener una pluralidad de dosis de un medicamento 13. El término "medicamento" como se ha utilizado en este documento, significa preferiblemente una formulación farmacéutica que contiene al menos un compuesto farmacéuticamente activo, en el que que en una 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

5 enzima, un anticuerpo, una hormona o un oligonucleótido, o una mezcla de los compuestos farmacéuticamente activos mencionados anteriormente, en el que en una 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 retinopatía diabética, trastornos tromboembólicos tales como venas profundas o tromboembolismo pulmonar, síndrome coronario agudo (ACS), angina de pecho, infarto de miocardio, cáncer, degeneración macular, inflamación, fiebre del heno, aterosclerosis y/o artritis reumatoide,

En una realización adicional el compuesto farmacéuticamente activo comprende al menos un péptido para el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes mellitus o complicaciones asociadas con la diabetes mellitus tales como la retinopatía diabética.

10 En una 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 exendina-3 o exendina-4 o un análogo o derivado de exendina-3 o exendina-4.

15 Los análogos de la 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 posición B28 es sustituida por Asp, Lys, Leu, Val o Ala y en donde en la posición B29 Lys puede ser sustituido por Pro; insulina humana Ala(B26); insulina humana Des(B-28-B30); insulina humana Des(B27) e insulina humana Des(B30).

20 Los derivados de la insulina son por ejemplo insulina humana B29-N-miristoil-des(B30); insulina humana B-29-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-(ω-carboxiheptadecanol)-des(B30) e insulina humana B29-N-(ω-carboxiheptadecanol).

25 La Exendina-4 significa por ejemplo Exendina-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-Ser-NH₂.

Los derivados de la Exendina-4 son seleccionados por ejemplo a partir de la siguiente lista de compuestos:

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

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

des Pro₃₆ [Asp₂₈] Exendina-4(1-39),

30 des Pro₃₆ [IsoAsp₂₈] Exendina-4(1-39),

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

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

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

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

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

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

des Pro₃₆ [Asp₂₈] Exendina-4(1-39),

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

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

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

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

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

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

ES 2 650 165 T3

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

en donde el grupo –Lys6-NH2 puede ser estar unido al término C del derivado de la Exendina-4;

o un derivado de la Exendina-4 de la secuencia

- 5 H-(Lys)6-des Pro36 [Asp28] Exendina-4(1-39)-Lys6-NH2,
des Asp28 Pro36, Pro37, Pro38 Exendina-4(1-39)-NH2,
H-(Lys)6-des Pro36, Pro38 [Asp28] Exendina-4(1-39)-NH2,
H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendina-4(1-39)-NH2,
des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
- 10 H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
H-(Lys)6-des Pro36 [Trp(O2)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-Lys6-NH2,
H-des Asp28 Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O2)25] Exendina-4(1-39)-NH2,
H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O2)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-NH2,
- 15 H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O2)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-NH2,
des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O2)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O2)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O2)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
H-(Lys)6-des Pro36 [Met(O)14, Asp28] Exendina-4(1-39)-Lys6-NH2,
- 20 des Met(O)14 Asp28 Pro36, Pro37, Pro38 Exendina-4(1-39)-NH2,
H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] Exendina-4(1-39)-NH2,
H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] Exendina-4(1-39)-NH2,
des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
- 25 H-Asn-(Glu)5 des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
H-Lys6-des Pro36 [Met(O)14, Trp(O2)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-Lys6-NH2,
H-des Asp28 Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Trp(O2)25] Exendina-4(1-39)-NH2,
H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] Exendina-4(1-39)-NH2,
H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Trp(O2)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-NH2,
- 30 des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Trp(O2)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Trp(O2)25, Asp28] Exendina-4(S1-39)-(Lys)6-NH2,
H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Trp(O2)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH2;

35 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los derivados de la Exendina-4 mencionados anteriormente.

Las hormonas son por ejemplo hormonas de hipófisis u hormonas del hipotálamo o péptidos activos reguladores y sus antagonistas como se han enumerado en la Lista Rote, ed. 2008, Capítulo 50, tales como Gonadotropina (Folotropina, Choriongonadotropina, Menotropina), Somatropina (Somatropin), Desmopresina, Terlipresina, Gonadorelina, Triptorelina,

Leuprorelina, Buserelina, Nafarelina, Gosereлина.

Un polisacárido es por ejemplo un glucosaminoglicano, un ácido hialurónico, una heparina, una heparina de bajo peso molecular o una heparina de ultra bajo peso molecular o un derivado de la misma, o un sulfatado, por ejemplo una forma poli-sulfatada de los polisacáridos mencionados anteriormente, y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 Un ejemplo de una sal farmacéuticamente aceptable de una heparina de bajo peso molecular poli-sulfatada es enoxaparina de sodio.

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 de HCl o de HBr. Las sales básicas son por ejemplo sales que tienen un catión seleccionado álcali o alcalino, por ejemplo Na⁺, o K⁺, o Ca²⁺, o un ion de amonio N⁺(R1)(R2)(R3)(R4), en donde R1 a R4 independientemente uno del otro significan: hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alqueno C2-C6 opcionalmente sustituido, un grupo arilo C6-C10 opcionalmente sustituido, o un grupo heteroarilo C6-C10 opcionalmente sustituido. Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se han descrito en "Remington's Pharmaceutical Sciences" 17. Ed. Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company, Easton, Pa., U.S.A., 1985 y en la Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.

10

15 Los solvatos farmacéuticamente aceptables son por ejemplo hidratos.

El dispositivo 1 de administración de medicamentos puede comprender un conjunto de aguja (no mostrado explícitamente), que comprende una aguja. El conjunto de aguja puede estar unido de forma que se pueda liberar al soporte 3 de cartucho. Alternativamente, el dispositivo 1 de administración de medicamentos puede ser un dispositivo libre de aguja.

20 El cartucho 4 comprende una salida 11. La salida 11 puede estar cubierta por una membrana 10. La membrana 10 puede proteger al medicamento 13 contra las influencias externas durante el almacenamiento del cartucho 4. El cartucho 4 comprende un tapón 5. El tapón 5 es retenido de forma que se pueda mover en el cartucho 4. El tapón 5 sella el cartucho 4 proximalmente. El movimiento del tapón 5 en la dirección distal con respecto al cartucho 4 hace que el medicamento 13 que ha de ser dispensado desde el cartucho 4 a través de la salida 11, siempre que se establezca una comunicación fluida entre el interior y el exterior del cartucho 4, por ejemplo cuando la membrana 10 es perforada por la aguja.

25 El dispositivo 1 de administración de medicamentos puede ser un dispositivo de inyección. El dispositivo 1 de administración de medicamentos puede ser un dispositivo tipo pluma, en particular un inyector tipo pluma. El dispositivo 1 puede ser un dispositivo desechable o reutilizable. El dispositivo 1 puede estar configurado para dispensar una dosis variable, en particular dosis que se pueden establecer por el usuario, del medicamento 13. Alternativamente, el dispositivo 1 puede estar configurado para dispensar dosis fijas del medicamento 13, en particular dosis previamente establecidas que no pueden ser variadas por el usuario. El dispositivo 1 de administración de medicamentos puede ser un dispositivo accionado manualmente, en particular no eléctricamente.

30 El dispositivo 1 de administración de medicamentos comprende un vástago 12 de pistón. El vástago 12 de pistón puede estar hecho de un material flexible o rígido. El vástago 12 de pistón puede tener una sección transversal circular o no circular. El vástago 12 de pistón puede ser un vástago simple, un tornillo de avance, una cremallera, un sistema de piñón o similar. El vástago 12 de pistón puede ser de construcción unitaria o de múltiples partes.

35 El vástago 12 de pistón opera a través del alojamiento 2 del dispositivo 1 de administración de medicamentos. El vástago 12 de pistón está diseñado para transferir fuerza al tapón 5, accionando de este modo el tapón 5 en la dirección distal con respecto al cartucho 4 y al alojamiento 2. De esta manera, una dosis del medicamento 13 es dispensada desde el cartucho 4 siempre que la salida 11 esté abierta, por ejemplo la membrana 10 fue perforada por la aguja como se ha descrito anteriormente. El tamaño de la dosis dispensada está determinado por la distancia en la que el tapón 5 es desplazado en la dirección distal con respecto al alojamiento 2.

40 Un miembro 14 de cojinete está dispuesto entre el tapón 5 y el vástago 12 de pistón para hacer avanzar el tapón 5. El miembro 14 de cojinete puede desplazarse junto con el vástago 12 de pistón con respecto al alojamiento 2. El vástago 12 de pistón es preferiblemente giratorio con respecto al miembro 14 de cojinete. De esta manera, se reduce el riesgo de que el vástago 12 giratorio de pistón taladre en el tapón 5 y de este modo dañe el tapón 5.

45 El dispositivo 1 comprende un mecanismo de accionamiento. El mecanismo de accionamiento está configurado para accionar el vástago 12 de pistón. En particular, el mecanismo de accionamiento está configurado para transferir fuerza, preferible fuerza ejercida por el usuario, particularmente fuerza ejercida preferiblemente de forma manual, al tapón 5 por medio del vástago 12 de pistón para desplazar el tapón 5 con respecto al cartucho 4 en la dirección distal. Una dosis del medicamento 13 puede ser dispensada desde el cartucho 4 de esta manera.

50 El mecanismo de accionamiento comprende un botón 6 de dosis. El botón 6 de dosis puede comprender una forma tubular. El botón 6 de dosis puede comprender o puede ser realizado como un manguito. El botón 6 de dosis está configurado para ser agarrado por el usuario. El botón 6 de dosis puede moverse con respecto al alojamiento 2. El botón 6 de dosis se puede mover en la dirección proximal con respecto al alojamiento 2 para el establecimiento de una dosis del

55

medicamento 13. El botón 6 de dosis se puede mover en la dirección distal con respecto al alojamiento 2 para la administración de la dosis establecida. La distancia en la que el botón 6 de dosis es desplazado con respecto al alojamiento 2 durante el establecimiento de la dosis puede determinar un tamaño de la dosis. El botón 6 de dosis comprende una ventana 15.

5 El mecanismo de accionamiento comprende un elemento 9 de indicación de dosis. El elemento 9 de indicación de dosis puede comprender una forma similar a un anillo. El elemento 9 de indicación de dosis comprende un tamaño adecuado para la introducción del elemento 9 de indicación de dosis en el botón 6 de dosis durante un montaje del dispositivo 1. Una vez introducido en el botón 6 de dosis, el elemento 9 de indicación de dosis es, al menos parcialmente, visible a través de la ventana 15. El elemento 9 de indicación de dosis puede ser al menos uno de giratorio y axialmente móvil con respecto al botón 6 de dosis durante el funcionamiento del dispositivo 1, por ejemplo durante el establecimiento y/o la administración de una dosis del medicamento 13.

10 El elemento 9 de indicación de dosis comprende una superficie exterior, en particular una superficie 17 de cojinete (véase la fig. 2). La superficie 17 de cojinete está configurada para cooperar mecánicamente con, en particular para contactar, una superficie interior, por ejemplo una superficie 18 de cojinete (véase la fig. 4), del botón 6 de dosis que se ha explicado más adelante con más detalle.

15 El elemento 9 de indicación de dosis puede estar configurado para mostrar el número de dosis del medicamento 13 dispensado desde el dispositivo, por ejemplo. Alternativamente, el elemento 9 de indicación de dosis puede estar adaptado para indicar al menos dos condiciones de funcionamiento diferentes del dispositivo 1, por ejemplo una condición sin cebar y una condición cebada, del dispositivo 1. Cuando el dispositivo 1 está en la condición cebada, se dispensó una dosis de cebado del medicamento 13 desde el dispositivo 1.

20 El movimiento no intencionado, por ejemplo la rotación, del elemento 9 de indicación de dosis con respecto al botón 6 de dosis puede conducir a mostrar un número incorrecto de dosis dispensado desde el dispositivo 1 o a mostrar una condición de funcionamiento incorrecto del dispositivo 1. En este último caso, por ejemplo, un elemento 9 de indicación de dosis girado de forma no intencionada puede indicar una condición cebada del dispositivo 1, aunque no se ha dispensado ninguna dosis de cebado hasta ahora. Esto puede tener consecuencias fatales o incluso letales para el usuario. Por consiguiente, es crucial impedir el movimiento no intencionado del elemento 9 de indicación de dosis con respecto al botón 6 de dosis, en particular para mantener de forma precisa la posición de rotación del elemento 9 de indicación de dosis con respecto al botón 6 de dosis.

25 En este contexto, el movimiento no intencionado puede comprender cada tipo de movimiento, por ejemplo el movimiento de rotación y/o axial, que no es necesaria para la operación pretendida del dispositivo 1, por ejemplo para cebar el dispositivo 1, para establecer una dosis y/o administrar la dosis establecida desde el dispositivo 1. Por ejemplo, el movimiento no intencionado puede ocurrir al insertar el elemento 9 de indicación de dosis en el botón 6 de dosis durante el montaje del dispositivo 1. Adicional o alternativamente, el movimiento no intencionado puede surgir de la manipulación del dispositivo 1 durante el montaje, por ejemplo la introducción de un componente adicional, por ejemplo el vástago 12 de pistón, en el dispositivo 1. Adicional o alternativamente, el movimiento no intencionado puede ser posible debido a tolerancias entre el elemento 9 de indicación de dosis y el botón 6 de dosis que surgen del montaje del dispositivo 1. Adicional o alternativamente, el movimiento no intencionado puede ser posible, durante la operación pretendida del dispositivo 1, debido a las tolerancias de fabricación de al menos uno de entre el elemento 9 de indicación de dosis y el botón 6 de dosis lo que puede conducir a holgura entre el elemento 9 de indicación de dosis y el botón 6 de dosis. Adicional o alternativamente, el movimiento no intencionado puede surgir de un impacto exterior y/o por una vibración del dispositivo 1 durante la operación pretendida del dispositivo 1.

30 Con el fin de impedir el movimiento no intencionado del elemento 9 de indicación de dosis con respecto al botón 6 de dosis, una sustancia 16 (véase la fig. 2) puede ser aplicada al menos a uno de entre el elemento 9 de indicación de dosis y el botón 6 de dosis, lo que es explicado en conexión con las figs. 2 a 4.

35 La fig. 2 muestra una realización del elemento 9 de indicación de dosis antes de la inserción del elemento 9 de indicación de dosis en el botón 6 de dosis.

40 Como se ha mostrado en la fig. 2, la sustancia 16 es aplicada a la superficie 17 de cojinete del elemento 9 de indicación de dosis. Adicional o alternativamente, la sustancia 16 puede ser aplicada a la superficie 18 de cojinete del botón 6 de dosis (no mostrada explícitamente). La sustancia 16 está acoplada adhesivamente a la superficie 17 de cojinete del elemento 9 de indicación de dosis y/o a la superficie 18 de cojinete del botón 6 de dosis. En particular, la cooperación mecánica de la superficie 17, 18 de cojinete respectiva que proporciona la sustancia 16 y la otra de las superficies 17, 18 de cojinete puede no conducir a la retirada de la sustancia 16.

45 La sustancia 16 es aplicada antes del montaje del dispositivo 1 y, en particular, antes de la inserción del elemento 9 de indicación de dosis en el botón 6 de dosis (véanse las figs. 3 y 4). Una vez que el elemento 9 de indicación de dosis es insertado en el botón 6 de dosis, las superficies 17, 18 de cojinete cooperan mecánicamente, poniendo así la sustancia 16 en contacto con la superficie 18 de cojinete del botón 6 de dosis (véase la fig. 3).

La sustancia 16 tiene una fricción interior. La fricción interna tiene que ser superada, por ejemplo por una fuerza ejercida por el mecanismo de accionamiento sobre el elemento 9 de indicación de dosis y/o el botón 6 de dosis, para conseguir el movimiento relativo del botón 6 de dosis y del elemento 9 de indicación de dosis. En particular, la fricción interior puede ser tal que se impida el movimiento relativo no intencionado del botón 6 de dosis y del elemento 9 de indicación de dosis, por ejemplo, durante el montaje, con el movimiento relativo necesario para que se permita el funcionamiento del dispositivo 1, lo que se ha explicado con más detalle en conexión con las figs. 3 y 4. La fricción interior puede comprender un valor constante en el intervalo de temperaturas de funcionamiento del dispositivo 1, por ejemplo en el intervalo de 0° a 40°. La sustancia 16 puede comprender un fluido viscoso, por ejemplo una grasa.

La fig. 3 muestra la inserción del elemento 9 de indicación de dosis en el botón 6 de dosis durante el montaje del dispositivo 1.

Después de aplicar la sustancia 16, el elemento 9 de indicación de dosis es insertado en el botón 6 de dosis, como se ha mostrado en la fig. 3. Tras la inserción, las superficies 17, 18 de cojinete cooperan mecánicamente entre sí. Por consiguiente, la sustancia 16 es puesta en contacto con la superficie 17, 18 de cojinete respectiva. Debido a dicha cooperación, el botón 6 de dosis y el elemento 9 de indicación de dosis están asegurados temporalmente entre sí. En particular, el botón 6 de dosis y el elemento 9 de indicación de dosis están asegurados contra el movimiento relativo no intencionado, por ejemplo la rotación, por medio de la sustancia 16, en particular debido a la fricción interior de la sustancia 16. En otras palabras, la cantidad aplicada de la sustancia 16 y/o su fricción interior es lo bastante grande para estabilizar la orientación, en particular la posición angular, del elemento 9 de indicación de dosis con respecto al botón 6 de dosis durante la inserción del elemento 9 de indicación de dosis en el botón 6 de dosis. La cantidad aplicada de la sustancia 16 y/o su fricción interior es lo bastante grande para compensar las fuerzas que actúan sobre el elemento 9 de indicación de dosis durante la inserción del elemento 9 de indicación de dosis. De esta manera, se garantiza que el elemento 9 de indicación de dosis es posicionado en su posición angular predeterminada dentro del botón 6 de dosis después de que se haya completado el montaje, por ejemplo el elemento 9 de indicación de dosis puede indicar después del montaje que se han dispensado cero dosis desde el dispositivo 1 hasta ahora.

La fig. 4 muestra una parte del dispositivo 1 mostrado en la fig. 1. En particular, la fig. 4 muestra una vista en sección transversal del botón 6 de dosis después de la inserción del elemento 9 de indicación de dosis en el botón 6 de dosis.

Después de la inserción del elemento 9 de indicación de dosis, otros componentes del dispositivo 1 pueden ser montados, por ejemplo el vástago 12 de pistón puede ser introducido en el dispositivo 1 (no mostrado explícitamente en la fig. 4). De este modo, la sustancia 16 aplicada a la superficie 17, 18 de cojinete respectiva impide de nuevo la rotación del elemento 9 de indicación de dosis contrarrestando las fuerzas que actúan sobre el elemento 9 de indicación de dosis cuando otros componentes son introducidos en el dispositivo 1. En particular, la cantidad aplicada de la sustancia 16 y/o su fricción interior es también lo bastante grande para estabilizar la orientación, en particular la posición angular, del elemento 9 de indicación de dosis con respecto al botón 6 de dosis durante la inserción de los otros componentes, por ejemplo el vástago 12 de pistón.

Después de que se haya completado el montaje, el dispositivo 1 puede estar listo para funcionar. Las superficies 17, 18 de cojinete están aún en cooperación mecánica entre sí. Por consiguiente, la sustancia 16 está en contacto con la superficie 17, 18 de cojinete respectiva. La cantidad aplicada de la sustancia 16 y/o su fricción interior es lo bastante grande para estabilizar la posición angular y/o axial pretendida del elemento 9 de indicación de dosis con respecto al botón 6 de dosis durante la operación pretendida del dispositivo 1, en particular durante el funcionamiento del mecanismo de accionamiento. De esta manera, se impide el movimiento no intencionado del elemento 9 de indicación de dosis con respecto al botón 6 de dosis, por ejemplo el movimiento que surge de las fuerzas que actúan sobre el elemento 9 de indicación de dosis debido a un impacto exterior como se ha descrito anteriormente, durante el funcionamiento. Sin embargo, la cantidad aplicada de la sustancia 16 y/o su fricción interior es lo bastante pequeña para permitir el movimiento del elemento 9 de indicación de dosis con respecto al botón 6 de dosis lo que es necesario durante la operación pretendida del dispositivo 1, por ejemplo para la rotación del elemento 9 de indicación de dosis para indicar el número dispensado de dosis del medicamento 13. En particular, una fuerza aplicada al elemento 9 de indicación de dosis por medio del mecanismo de accionamiento durante el funcionamiento del dispositivo 1 es lo bastante grande para superar la fricción interior de la sustancia 16. La fricción interior de la sustancia 16 es lo bastante pequeña de tal manera que el movimiento relativo del elemento 9 de indicación de dosis con respecto al botón 6 de dosis durante la operación pretendida es permitido sin destruir la superficie 17, 18 de cojinete respectiva o el componente respectivo del dispositivo 1, es decir el elemento 9 de indicación de dosis o el botón 6 de dosis.

Como se ha descrito anteriormente, la sustancia 16 puede ser aplicada al elemento 9 de indicación de dosis. Sin embargo, la sustancia 16 puede ser aplicada a cualquier otro componente del dispositivo 1, en particular componentes del mecanismo de accionamiento, que para estar asegurada contra el movimiento no intencionado durante el montaje y la operación pretendida del dispositivo 1. Dichos componentes pueden comprender el vástago 12 de pistón, por ejemplo.

La forma exterior de dichos componentes, por ejemplo del elemento 9 de indicación de dosis, del botón 6 de dosis, del vástago 12 de pistón, puede estar determinada por la operación pretendida del mecanismo de accionamiento. En particular, la forma exterior puede no ser adecuada para restringir o incluso impedir el movimiento no intencionado como se ha descrito anteriormente por medio de otros elementos del dispositivo 1, por ejemplo las características de soporte,

que interactúan mecánicamente con el componente respectivo.

Números de referencia

	1	Dispositivo de administración de medicamentos
5	2	Alojamiento
	3	Soporte de cartucho
	4	Cartucho
	5	Tapón
	6	Botón de dosis
10	7	Extremo distal
	8	Extremo proximal
	9	Elemento de indicación de dosis
	10	Membrana
	11	Salida
15	12	Vástago de pistón
	13	Medicamento
	14	Miembro de cojinete
	15	Ventana
	16	Sustancia
20	17	Superficie de cojinete
	18	Superficie de cojinete

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo (1) de administración de medicamento que comprende un alojamiento (2) un primer componente (6) y un segundo componente (9), en el que el primer componente (6) se puede mover con respecto al alojamiento (2) durante un establecimiento y una dispensación de una dosis, y en el que una sustancia (16) es proporcionada en al menos uno del primer componente (6) y del segundo componente (9), en el que una fricción interior de la sustancia (16) es lo bastante grande como para estabilizar al menos una de la orientación y la posición del primer componente (6) y del segundo componente (9) uno con respecto al otro, y en el que la fricción interior de la sustancia (16) es lo bastante pequeña como para permitir el movimiento relativo del primer componente (6) y del segundo componente (9) necesariamente para la operación pretendida del dispositivo (1) y en el que una posición predeterminada del primer y del segundo componentes (6, 9) uno con respecto al otro es mantenida por medio de la sustancia (16) de tal manera que se impide el movimiento relativo no intencionado del primer y segundo componentes.
2. El dispositivo (1) de administración de medicamentos según la reivindicación 1, en el que la fricción interior de la sustancia (16) es lo bastante grande para impedir el movimiento relativo del primer y del segundo componente (9) causado por un impacto exterior o por una vibración del dispositivo (1).
3. El dispositivo (1) de administración de medicamentos según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la fricción interior de la sustancia (16) es lo bastante grande como para impedir el movimiento relativo del primer y del segundo componente (9) que surge de una tolerancia de fabricación de al menos uno del primer componente (6) y del segundo componente (9) y/o durante el montaje del dispositivo (1).
4. El dispositivo (1) de administración de medicamentos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que una fuerza aplicada al menos a uno de entre el primer componente (6) y el segundo componente (9) durante la operación pretendida del dispositivo (1) es lo bastante grande como para superar la fricción interior de la sustancia (16).
5. El dispositivo (1) de administración de medicamentos según cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el movimiento relativo entre el primer componente (6) y el segundo componente (9) comprende al menos uno del movimiento de rotación y axial relativos.
6. El dispositivo (1) de administración de medicamentos según cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el primer componente (6) y el segundo componente (9) son parte de un mecanismo de accionamiento del dispositivo (1), y en el que el movimiento relativo del primer y segundo componentes (6, 9) es permitido hasta donde sea necesario para el funcionamiento del mecanismo de accionamiento.
7. El dispositivo (1) de administración de medicamentos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que una forma exterior del primer componente (6) y del segundo componente (9) está predeterminada por la operación pretendida del dispositivo (1).
8. El dispositivo (1) de administración de medicamentos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sustancia (16) está acoplada adhesivamente a una superficie de cojinete (17, 18) de al menos uno del primer componente (6) y del segundo componente (9).
9. El dispositivo (1) de administración de medicamentos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sustancia (16) comprende un fluido viscoso.
10. El dispositivo (1) de administración de medicamentos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el primer componente (6) comprende un botón (6) de dosis del dispositivo (1) que está configurado para ser accionado por un usuario para al menos uno del establecimiento y la dispensación de una dosis de un medicamento (13) desde el dispositivo (1).
11. El dispositivo (1) de administración de medicamentos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el segundo componente (9) comprende un elemento (9) de indicación de dosis del dispositivo (1) que está configurado para indicar un número de dosis de un medicamento (13) dispensado desde el dispositivo (1).
12. El dispositivo (1) de administración de medicamentos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el segundo componente (9) comprende un elemento (9) de indicación de dosis del dispositivo (1) que está configurado para indicar al menos dos condiciones de operaciones diferentes del dispositivo (1).
13. El dispositivo (1) de administración de medicamentos según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que el botón (6) de dosis comprende una forma tubular, el elemento (9) de indicación de dosis comprende una forma similar a un anillo, y en el que el elemento (9) de indicación de dosis está dispuesto dentro del botón (6) de dosis.
14. Un método para el montaje de un dispositivo (1) de administración de medicamentos que comprende un alojamiento (2), un primer componente (6) y un segundo componente (9), comprendiendo el método las operaciones de:
- aplicar una sustancia (16) al menos a uno de entre el primer componente (6) y el segundo componente (9),

- 5 - montar el segundo componente (9) y el primer componente (6) juntos en el alojamiento (2) de tal manera que el primer componente (6) se pueda mover con respecto al alojamiento, siendo una fricción interior de la sustancia (16) lo bastante grande para fijar de forma que se pueda liberar una posición del segundo componente (9) y del primer componente (6) uno con respecto al otro durante el montaje, en el que una posición predeterminada del primer y del segundo componentes (6, 9) uno con respecto al otro es mantenida por medio de la sustancia (16)
- montar un tercer componente del dispositivo (1) en el segundo componente (9), impidiendo el movimiento relativo no intencionado del primer componente (6) y del segundo componente (9) durante el montaje del tercer componente por medio de la sustancia (16).
- 10 15. El método de la reivindicación 14, en el que la fricción interior de la sustancia (16) es lo bastante grande para impedir el movimiento relativo del segundo componente (9) y del primer componente (6) uno con respecto al otro causado por la manipulación del dispositivo (1) durante el montaje.

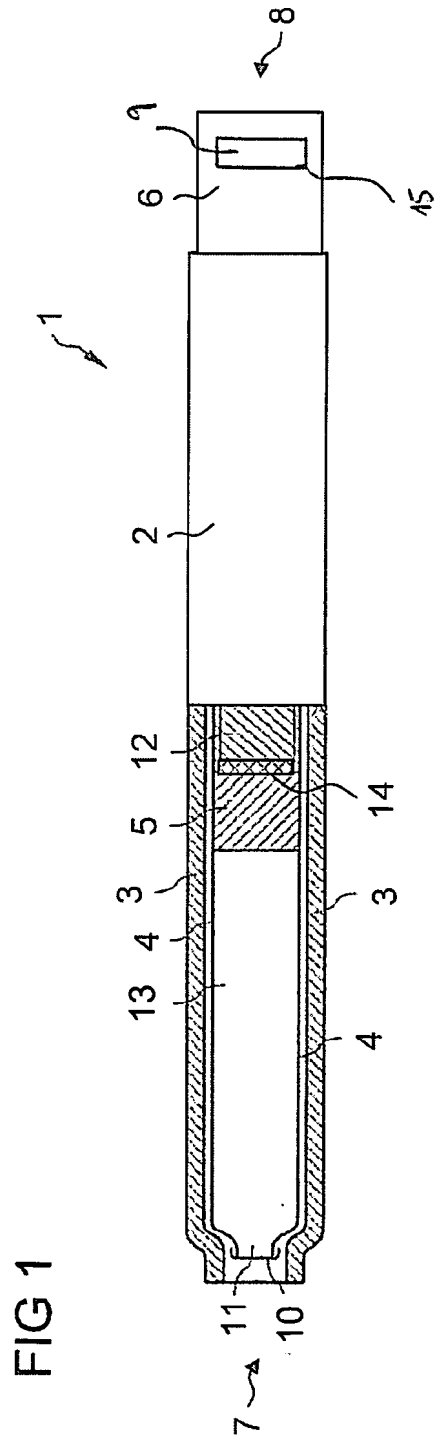


FIG 1

FIG 2

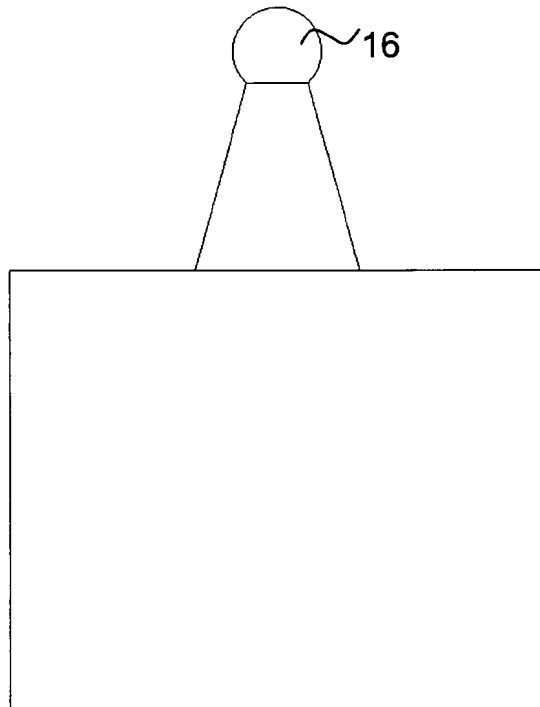
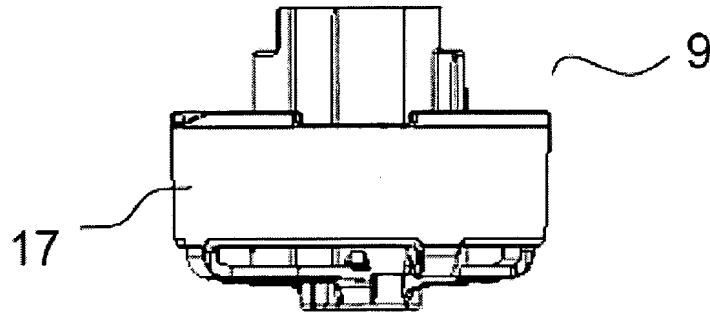


FIG 3

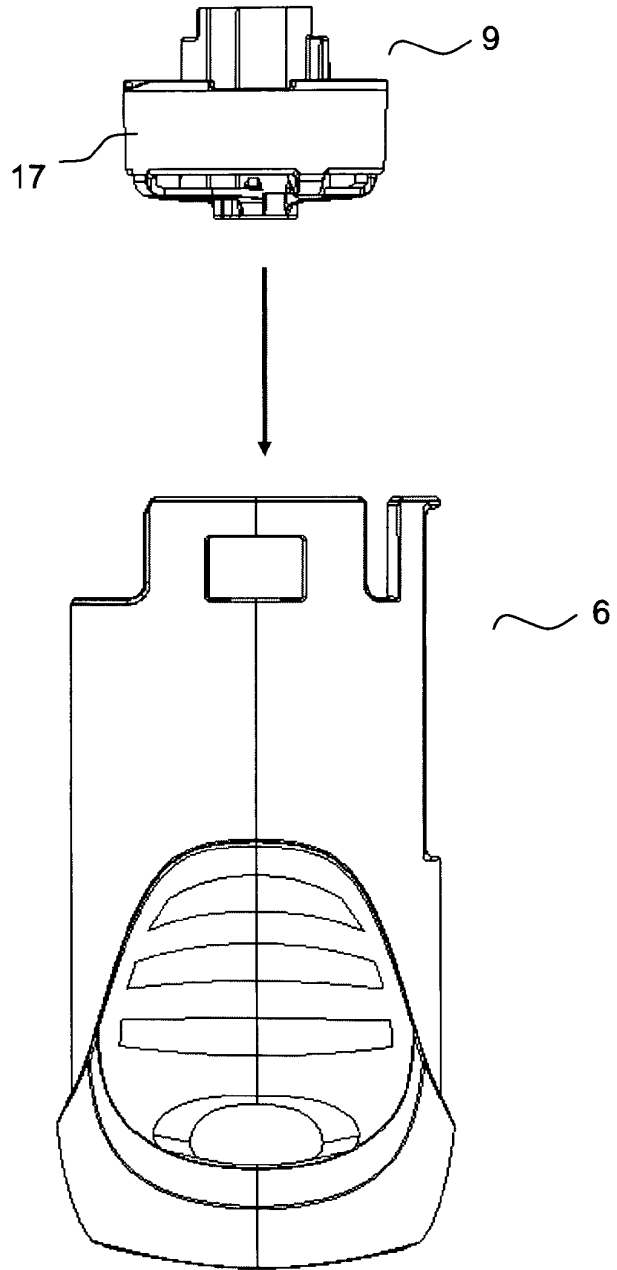


FIG 4

