

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 780 395**

51 Int. Cl.:

A61M 5/32 (2006.01)

A61M 5/20 (2006.01)

A61M 5/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.11.2013 PCT/US2013/070929**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.05.2014 WO14081780**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2013 E 13802787 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.02.2020 EP 2922590**

54 Título: **Dispositivo de administración de fármacos**

30 Prioridad:

21.11.2012 US 201261729303 P

07.03.2013 US 201361774567 P

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

25.08.2020

73 Titular/es:

AMGEN INC. (100.0%)

One Amgen Center Drive

Thousand Oaks, California 91320-1799, US

72 Inventor/es:

RING, LAWRENCE;

MEHTA, DHAIRYA;

TOY, STEPHANIE;

TAMTORO, FERRY;

CAIRNS, ALEXANDER, STUART y

GIBSON, SCOTT, ROBERT

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 780 395 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 fármacos

Antecedentes

5 La presente patente está dirigida a un dispositivo de administración de fármacos y, en particular, a un dispositivo de administración de fármacos para uso con una cánula roma o aguja rígida.

10 Los dispositivos de administración de fármacos pueden administrar un bolo a altas tasas de flujo. Dichos dispositivos de administración de fármacos incluyen, pero no se limitan a, autoinyectores, bombas de infusión y microinfusores. Un microinfusor puede ser una bomba corporal que puede llevarse puesta de manera continuada. A dichas altas tasas de flujo, el flujo de un fármaco puede quedar interrumpido cuando se produce un aumento de presión en la punta de la aguja o cánula utilizada para administrar el bolo. El aumento de presión puede ocurrir cuando, por ejemplo, la

15 El documento WO 2004/006982 A2 describe un dispositivo para vigilar un parámetro fisiológico asociado con la persona; un procesador para procesar mediciones del parámetro fisiológico generadas por el dispositivo sensor; un miembro transcutáneo acoplado entre el dispositivo sensor y el procesador, que incluye un miembro penetrante en el extremo distal del mismo para perforar la piel de la persona; una carcasa que contiene el dispositivo sensor, el miembro transcutáneo y el procesador, incluyendo la carcasa un puerto de salida para recibir el extremo distal del miembro transcutáneo tras la inyección del extremo distal en la persona y medios para fijar la primera pared de la carcasa a la

20 piel de la persona; y un dispositivo de activación de inyección que incluye un mecanismo de accionamiento que entra en contacto con el miembro transcutáneo para llevar el miembro penetrante desde una primera posición dentro de la carcasa, a través del puerto de salida a una segunda posición, externa a la carcasa y dentro de la piel de la persona.

25 El documento US 2009/0287186 A1 describe un catéter periférico que presenta un difusor de punta de catéter para reducir una velocidad de salida de un líquido de infusión dentro del catéter. Se proporcionan pluralidades de orificios laterales de difusión en la porción de punta del catéter. Algunos ejemplos incluyen además pluralidades de orificios de difusión alternados en disposición anular, dispuestos en la porción de punta de un catéter intravenoso para optimizar el líquido de infusión expedido por los orificios de difusión. Una superficie interna de cada orificio de difusión está además inclinada en relación con la superficie interior del lumen del catéter de manera que un líquido de infusión dentro del lumen sale del catéter a través de los orificios de difusión con un ángulo inferior a 90°.

30 Compendio

35 Según un aspecto de la presente invención, un dispositivo de administración de fármacos comprende: una carcasa, presentando la carcasa una abertura a través de la cual la cánula roma o la aguja rígida está dispuesta en un estado operativo, una cánula roma o una aguja rígida que presenta una pared cilíndrica que define un pasaje axial entre un primer extremo y un segundo extremo de la cánula roma o la aguja rígida, presentando la pared al menos una primera región ahusada en el primer extremo para definir una abertura en comunicación fluida con el pasaje axial y adaptada en el primer extremo para resistir la interrupción del flujo de fluido a través del pasaje axial y fuera del primer extremo de la cánula roma o aguja rígida, en el que la cánula roma o aguja rígida se configura para desplegarse a través de la

40 abertura en el estado operativo; y un reservorio conectado al segundo extremo de la cánula roma o la aguja rígida; caracterizado por al menos un par de puertos laterales formados en la pared de la cánula roma o aguja rígida en el primer extremo, dicho par de puertos laterales están alineados entre sí a través del pasaje axial.

En las reivindicaciones dependientes se definen realizaciones preferidas del dispositivo de administración de fármacos.

Breve descripción de los dibujos

45 Se cree que de la siguiente descripción tomada en conjunto con los dibujos adjuntos resultará una comprensión más completa de la presente invención. Algunas de las figuras se pueden haber simplificado por la omisión de elementos seleccionados con el propósito de mostrar más claramente otros elementos. Dichas omisiones de elementos en algunas figuras no son necesariamente indicativas de la presencia o ausencia de elementos particulares en ninguna de las realizaciones ejemplares, excepto cuando se delimite expresamente en la correspondiente descripción escrita. Las figuras 1 a 16 no muestran la carcasa y la abertura en la carcasa del dispositivo de administración de fármacos según la invención. Las figuras 2 a 6 muestran una cánula roma con un par de puertos laterales para un dispositivo de administración de fármacos según la invención. Las figuras 7 a 15 muestran posibles características adicionales de la cánula sin mostrar dichos puertos laterales, los cuales están presentes en un dispositivo de administración de fármacos según la invención

Ninguno de los dibujos está necesariamente a escala.

La figura 1 es una vista esquemática de un dispositivo de administración de fármacos según la presente descripción, que incluye una cánula roma adaptada para resistir la interrupción del flujo de fluido a través de la cánula;

5 la figura 2 es una vista en perspectiva de una realización de una cánula roma según la presente descripción que puede utilizarse con un dispositivo de administración de fármacos, tal como se ilustra en la figura 1, con al menos un par de puertos laterales;

la figura 3 es una vista lateral de la cánula roma de la figura 2;

la figura 4 es una vista lateral aumentada de un primer extremo de la cánula roma de la figura 2;

la figura 5 es una vista en sección transversal de la cánula roma de la figura 4 tomada a lo largo de la línea 5-5;

10 la figura 6 es una vista lateral aumentada de un primer extremo de otra realización de una cánula roma según la presente descripción con al menos un par de puertos laterales que presentan una forma diferente de los de las figuras 2-5;

la figura 7 es una vista lateral aumentada de un primer extremo de otra realización de una cánula roma según la presente descripción con un bisel simple;

15 la figura 8 es una vista lateral aumentada de un primer extremo de otra realización de una cánula roma según la presente descripción con un bisel simple rebajado;

la figura 9 es una vista lateral aumentada de un primer extremo de otra realización de una cánula roma según la presente descripción con un par de biseles positivos que se intersecan;

20 la figura 10 es una vista lateral aumentada de un primer extremo de otra realización de una cánula roma según la presente descripción con un par de biseles negativos que se intersecan;

la figura 11 es una vista lateral aumentada de un primer extremo de otra realización de una cánula roma según la presente descripción con un primer patrón de rebajes dispuestos alrededor de una abertura axial;

la figura 12 es una vista lateral aumentada de un primer extremo de otra realización de una cánula roma según la presente descripción con un segundo patrón de rebajes dispuestos alrededor de una abertura axial;

25 la figura 13 es una vista lateral aumentada de un primer extremo de otra realización de una cánula roma según la presente descripción con un patrón de aberturas transversales dispuestas alrededor de un primer extremo tapado;

la figura 14 es una vista lateral aumentada de un primer extremo de otra realización de una cánula roma según la presente descripción que presenta regiones de superficie rebajada sobre una superficie externa de la cánula definidas por un patrón de nervios formados sobre la superficie externa;

30 la figura 15 es una vista lateral aumentada de un primer extremo de otra realización de una cánula roma según la presente descripción que presenta regiones de superficie rebajada sobre una superficie externa de la cánula definidas por un patrón de ranuras formadas sobre la superficie externa;

35 la figura 16 es una vista esquemática de un dispositivo de administración de fármacos según la presente descripción, que incluye una cánula roma (que puede o no presentar características de las cánulas romas ilustradas en las figuras 2-15) y un generador de vibraciones;

la figura 17 es una vista esquemática aumentada de un dispositivo de administración de fármacos según la presente descripción y una región de piel a la que está aplicado el dispositivo de administración de fármacos;

40 la figura 18 es una vista en planta aumentada de la región de piel ilustrada en la figura 17, con un punto de introducción o inserción de la cánula o aguja ilustrado en relación con una región de piel a la que el dispositivo de administración de fármacos está aplicado con adhesivo;

la figura 19 es una vista esquemática aumentada del dispositivo de administración de fármacos de la figura 17 en un estado o configuración intermedia mientras la cánula o aguja se introduce en la piel; y

la figura 20 es una vista esquemática aumentada del dispositivo de administración de fármacos de la figura 17 en un estado o configuración final con la cánula o aguja completamente introducida o insertada en la piel.

45 Descripción detallada de varias realizaciones

La figura 1 es un diagrama esquemático de un dispositivo 50 de administración de fármacos según la presente descripción, dicho dispositivo 50 de administración de fármacos puede ser en forma de un autoinyector, infusor o

microinfusor, por ejemplo. A efectos de clarificación, la referencia a uno de estos dispositivos no excluye el uso de otros dispositivos de administración de fármacos. El dispositivo 50 de administración de fármacos incluye un reservorio 52 y una cánula 54 roma. La cánula 54 roma presenta un primer extremo y un segundo extremo, el reservorio 52 conectado al segundo extremo de la cánula 54 roma y el primer extremo utilizado para la administración subcutánea de un producto farmacéutico del reservorio a un paciente. El reservorio puede ser cualquier contenedor primario, p.ej. una jeringa prellenada o un cartucho. El dispositivo 50 de administración de fármacos también incluye un controlador 56 que está acoplado de manera operativa al reservorio 52, y puede incluso preferiblemente estar íntegramente formado con el reservorio 52. El controlador 56 puede incluir un accionamiento, que puede ser mecánico, electromecánico o eléctrico, que está acoplado de manera operativa al reservorio 52 para impulsar fluido desde el reservorio 52 a través de la cánula 54 roma. Por ejemplo, donde el reservorio 52 está definido por un tambor y un émbolo dispuesto dentro del tambor, el accionamiento puede incorporar un elemento mecánico que avanza el émbolo a lo largo del tambor para impulsar un producto farmacéutico desde el reservorio 52. El controlador 56 puede incluir también un microprocesador que está acoplado de manera operativa al accionamiento para provocar que el accionamiento actúe. En algunas realizaciones, el controlador 56 puede ser simplemente un vástago de émbolo en una jeringa.

Las figuras 2-14 ilustran una variedad de cánulas romas según la presente descripción. En particular, las figuras 2-5 ilustran una realización de una cánula roma, cuyos detalles se tratan de manera que la estructura y función de las restantes realizaciones ilustradas en las figuras 6-15 podrían apreciarse sin repetir los detalles de estructura y función comunes a las realizaciones de las figuras 2-5 para cada una de estas realizaciones adicionales. En su lugar, respecto a las figuras 6-15 solo se tratarán los detalles de estructura y función que diferencian las realizaciones ilustradas en las figuras 6-15 de la realización de las figuras 2-5.

La figura 2 ilustra una cánula 100 roma que presenta una pared 102 cilíndrica que define un pasaje 104 axial visto mejor en la figura 5. El pasaje 104 axial se extiende entre un primer extremo 106 y un segundo extremo 108 de la cánula 100 roma. La pared 102 presenta al menos una primera región 110 ahusada en el primer extremo 106 para definir una abertura 112 en comunicación fluida con un pasaje 104 axial.

Con respecto a la realización específica de la cánula 100 roma ilustrada en la figura 2, se reconocerá que la cánula 100 incluye un primer segmento 120 y un segundo segmento 122 que están conectados por una junta o transición 124. El primer segmento 120 y el segundo segmento 122 están dispuestos formando un ángulo entre sí, como se ve mejor en la figura 3. Según la realización ilustrada, el primer segmento 120 y el segundo segmento 122 están dispuestos formando un ángulo obtuso entre sí. Aunque los segmentos 120, 122 están dispuestos formando un ángulo entre sí, aún puede hacerse referencia al pasaje 104 como el pasaje axial. Por otra parte, aunque las figuras 1 y 2 muestran una cánula con segmentos dispuestos formando un ángulo entre sí, puede haber realizaciones adicionales en las que los segmentos no forman un ángulo entre sí y la cánula podría ser de hecho un solo segmento recto.

En algunas realizaciones, se dispone un cubo 126 en el segundo extremo 108 de la cánula 100, mientras que en otras realizaciones puede no estar presente un cubo. El cubo 126 puede rodear una aguja u otro conector utilizado para conectar la cánula 100 con un reservorio de manera que la cánula 100 y el reservorio estén en comunicación fluida entre sí (p.ej., presentando el perforador de aguja un tabique de goma o similar). Aunque la estructura se ha explicado con respecto a la realización ilustrada, la cánula según la presente descripción no es tan limitada, y pueden existir variaciones de la cánula ilustrada en las figuras 2 y 3.

El primer extremo 106 también está adaptado para resistir la interrupción del flujo de fluido a través del pasaje 104 axial y fuera del primer extremo 106 de la cánula 100 roma. Tal como se tratará con relación a las restantes realizaciones, la manera en que el primer extremo 106 se adapta para resistir la interrupción del flujo de fluido puede variar. De hecho, aunque se tratan individualmente una variedad de adaptaciones con relación a las figuras 2-15, se apreciará que es posible combinar entre sí las realizaciones específicas tratadas en cada una de las ilustraciones de las figuras 2-15. Por ejemplo, las realizaciones de las figuras 2-5 o de la figura 6 pueden combinarse con la realización de la figura 7. Para los expertos en la técnica resultarán evidentes aún más combinaciones, y se tratarán a continuación.

En cuanto a la adaptación ilustrada en las figuras 2-5, esta realización presenta al menos un par de puertos 130 laterales formados en la pared 102 de la cánula 100 roma en el primer extremo 106, aunque la presente descripción también abarcaría una realización que incluya al menos un puerto lateral (p.ej., un solo puerto lateral). Los al menos un par de puertos 130 laterales ilustrados en las figuras 2-5 tienen forma de aberturas circulares formadas en la pared 102 de la cánula 100 roma en el primer extremo 106. Además, como se ve mejor en la figura 5, las aberturas circulares formadas en la pared 102 de la cánula 100 roma están alineadas entre sí a través del pasaje 104 axial (*i.e.*, las aberturas circulares se extienden a lo largo de un eje 132 transversal), aunque dicha alineación no es necesaria. Por ejemplo, los puertos 130 laterales pueden estar a diferentes distancias del primer extremo 106 de la cánula 100.

Con respecto a los dos puertos 130 laterales, se reconocerá que la pared 102 de la cánula 100 roma presenta una superficie 134 interna y una superficie 136 externa. Los puertos 130 laterales presentan una primera abertura en la superficie 134 interna y una segunda abertura en la superficie 136 externa, y un pasaje que conecta la primera y la segunda aberturas. Por consiguiente, los puertos 130 laterales penden a través de la pared 102 de la cánula 100.

Tal como además se reconocerá, los puertos 130 laterales de la realización ilustrada en las figuras 2-5 están formados en el primer extremo 106 de la cánula 100 roma alejados de la primera región 110 ahusada que define la abertura 112. En otras realizaciones, los puertos 130 laterales pueden estar dispuestos dentro de la primera región 110 ahusada. En otras realizaciones incluso, los puertos 130 laterales están dispuestos más lejos de la primera región 110 ahusada.

Según una realización específica de la presente descripción, los puertos laterales pueden tener un diámetro de 0,006 pulgadas (0,15 mm), y pueden estar dispuestos a 0,06 pulgadas (1,5 mm) de la abertura 112 para una cánula de calibre 24. En una realización alternativa, los puertos laterales pueden tener un diámetro de 0,006 pulgadas (0,15 mm), y pueden estar dispuestos a 0,08 pulgadas (2 mm) de la abertura 112 para una cánula de calibre 24. En otras realizaciones incluso el diámetro y la distancia desde la abertura 112 pueden diferir de los valores establecidos anteriormente. Los puertos pueden formarse utilizando un taladro, por ejemplo.

La figura 6 ilustra una realización relacionada de la presente descripción en la que al menos un par de puertos laterales está formado en la pared 102 de la cánula 100 roma. Sin embargo, a diferencia de la realización ilustrada en las figuras 2-5, la realización del puerto lateral ilustrada en la figura 6 es en forma de una hendidura alargada o una ranura 140 alargada (en la que la hendidura tiene una anchura reducida en relación con la ranura). Específicamente, la hendidura 140 alargada puede extenderse a lo largo de un eje 142 que corre paralelo al pasaje 104 axial. Además, la hendidura 140 alargada puede presentar primer y segundo extremos 144 redondeados. Como en el caso de los puertos 130 laterales, las hendiduras 140 pueden presentar en una primera abertura en la superficie 134 interna y una segunda abertura en la superficie 136 externa de la cánula 100 roma, y un pasaje que conecta la primera y la segunda aberturas. La hendidura puede formarse utilizando herramientas de corte láser, por ejemplo.

Las figuras 7-9 ilustran una adaptación diferente para resistir la interrupción del flujo de fluido a través del pasaje 104 axial. En particular, las realizaciones ilustradas en las figuras 7-9 suponen la formación de al menos un bisel en el primer extremo 106 de la cánula 100. En particular, el al menos un bisel está formado en la primera región 110 ahusada que define la abertura 112. En consecuencia, mientras que la abertura 112 ilustrada en las realizaciones de las figuras 2-6 puede ser circular en corte transversal, la abertura 112 de las realizaciones ilustradas en las figuras 7-10 puede presentar al menos una cara oblonga u oval, y puede de hecho presentar caras ovales en múltiples planos inclinados en relación con el pasaje 104 axial.

En particular, las realizaciones ilustradas en las figuras 7 y 8 incluyen únicamente un bisel 150, 151 simple, aunque la realización de la figura 7 presenta el bisel a través de toda la región 110 ahusada mientras que la realización de la figura 8 presenta el bisel a través de solo una porción de la región 110 ahusada (lo que como resultado puede hacer al extremo de la realización de la figura 8 más resistente al flambeo o flexión). En la presente memoria puede hacerse referencia al bisel 150, 151 como un bisel positivo. De similar manera, la figura 9 ilustra el uso de dos biseles 152, 154 positivos que se intersecan entre sí. Sin embargo, también es posible utilizar un bisel negativo o invertido, como se ha hecho en la figura 10 en la que se utiliza un bisel 156, 158 doble invertido. Como se menciona previamente, una cualquiera de las realizaciones ilustradas en las figuras 7-10 puede utilizarse con una cualquiera de las realizaciones ilustradas en las figuras 2-6 en tanto que los puertos laterales no interfieren con la función del bisel o biseles formados en la región 110 ahusada.

Tal como se ilustra, el bisel puede estar inclinado a 45 grados. Sin embargo, se reconocerá que son posibles otros ángulos de bisel. Asimismo, se reconocerá que los ángulos poco profundos resisten el flambeo de la cánula roma cuando la cánula se inserta dentro o a través de la piel del paciente.

Las figuras 11-13 ilustran más adaptaciones para resistir la interrupción del flujo de fluido a través del pasaje 104 axial. En particular, las realizaciones ilustradas en las figuras 11-13 suponen un patrón de aberturas dispuestas alrededor de la abertura 112 en la primera región 110 ahusada. El patrón de aberturas puede ser regular y periódico como se ilustra, o el patrón de aberturas puede ser irregular (es decir, el espaciado puede no ser igual en relación con las aberturas y las secciones de pared interpuestas).

Por ejemplo, la realización de la figura 11 incluye un patrón regular y periódico de aberturas 160 y secciones 162 de pared. Puede hacerse referencia al patrón resultante como almenado. De manera similar, se ilustra un segundo patrón de aberturas 164 en la figura 12, dichas aberturas 164 pueden estar definidas como rebajes en la región 110 ahusada formados por una serie de ranuras transversales al pasaje 104 axial. De hecho, aún se ilustra un patrón más de aberturas 166 en la figura 13, en el que el primer extremo 106 está tapado de manera que el flujo de fluido solo es posible transversal al pasaje 104 axial a través de las aberturas 166. Puede hacerse referencia a las aberturas 166 como ventanas.

Como en el caso de las realizaciones ilustradas en las figuras 7-10, las realizaciones ilustradas en las figuras 11-13 pueden utilizarse en combinación con cualquiera de las realizaciones ilustradas en las figuras 2-5. Alternativamente, las realizaciones ilustradas en las figuras 11-13 pueden utilizarse en combinación con cualquiera de las realizaciones ilustradas en las figuras 7-10. Aún más, las realizaciones ilustradas en las figuras 11-13 pueden utilizarse en combinación con las realizaciones de las figuras 2-6 y 7-10.

Las figuras 14 y 15 ilustran aún más adaptaciones para minimizar o reducir la interrupción del flujo de fluido a través del pasaje 104 axial así como resistir el flambeo de la cánula 100. En particular, la pared 102 de la cánula 100 roma puede presentar al menos una región externa rebajada formada sobre la misma, estando rebajado el rebaje hacia el pasaje 104 axial en relación con regiones de superficie adyacentes. Esta al menos una región externa rebajada puede seguir un patrón que es tanto regular como periódico, o el patrón de aberturas puede ser irregular (es decir, el espaciado puede no ser igual en relación con la primera región 110 ahusada).

Según la realización ilustrada en la figura 14, la al menos una región 170 rebajada puede definirse por un patrón de nervios 172 formados en la superficie 136 externa. Alternativamente, la al menos una región 174 rebajada en la figura 15 puede definirse por un patrón de ranuras 176 formadas en la superficie 136 externa. También puede ser posible definir la al menos una región rebajada utilizando la combinación de un patrón de nervios y un patrón de ranuras en combinación. Se prefiere que los nervios o ranuras terminen antes de la porción de la cánula 100 que pende del sitio de inserción para limitar la posibilidad de escape desde el sitio. También se prefiere que los nervios o ranuras se utilicen con al menos un puerto lateral o abertura a lo largo del perímetro de la abertura 112, aunque los nervios o ranuras pueden utilizarse sin proporcionar un puerto lateral u otra abertura (p.ej., con un extremo biselado).

Como en el caso de las realizaciones ilustradas anteriormente, las realizaciones ilustradas en las figuras 14 y 15 pueden utilizarse en combinación con una cualquiera de las realizaciones ilustradas en las figuras 2-13. Lo cierto es que las realizaciones de las figuras 14 y 15 pueden ser sumamente útiles con una realización donde se proporciona una trayectoria de flujo radial, tal como con la provisión de un puerto lateral, ranura de punta, o similar. Alternativamente, las realizaciones ilustradas en las figuras 14 y 15 pueden utilizarse en combinación con cualquiera de las realizaciones ilustradas uno cualquiera o más de los grupos de adaptaciones en las figuras 2-6, 7-10 o 11-13. Por consiguiente, las realizaciones ilustradas en las figuras 14 y 15 pueden utilizarse en combinación con la sección de realizaciones de cada uno de los grupos ilustradas en las figuras 2-6, 7-10 y 11-13.

En la figura 16 se ilustra una adaptación más según la presente descripción. Según esta realización, además del reservorio 52, cánula 54 y controlador 56, el dispositivo 60 de administración de fármacos incluye un generador 62 de vibraciones. El funcionamiento del generador 62 de vibraciones puede controlarse por el controlador 56 al que está acoplado de manera operativa. Además, la salida del generador 62 de vibraciones puede acoplarse de manera operativa a la cánula 54. El generador de vibraciones puede ser en forma de un motor que presenta un eje con un peso excéntrico sujeto al eje. Alternativamente, el generador de vibraciones puede ser en forma de un vibrador piezoeléctrico. Aún son posibles más realizaciones alternativas. La actuación del generador 62 de vibraciones puede eliminar una obstrucción o bloqueo del extremo de la cánula 54, apartar la punta de la cánula 54 de la estructura ocluyente (p.ej., tejido), o crear una bolsa de tejido microfracturado que aumente el área de superficie para disminuir el umbral de presión, permitiendo de este modo que continúe el flujo.

Como en el caso de las adaptaciones citadas anteriormente, la adaptación ilustrada en la figura 16 puede utilizarse con una cualquiera o más de las adaptaciones ilustradas en las figuras 2-15.

Además, aunque las realizaciones anteriores se han tratado con respecto a una cánula roma, algunas de las adaptaciones anteriormente mencionadas también pueden utilizarse con una aguja rígida, dicha aguja puede estar hecha de metal y presentar una punta definida por uno o más biseles hechos en el primer extremo de la aguja. La aguja rígida puede presentar una pared cilíndrica que define un pasaje entre el primer extremo y un segundo extremo, y el primer extremo puede presentar una abertura que está en comunicación fluida con el pasaje axial. Adicionalmente puede conectarse un reservorio al segundo extremo de la aguja rígida.

En particular, las adaptaciones según las figuras 11, 12 y 14-16 pueden utilizarse con la aguja rígida.

Tal como se reconocerá, los dispositivos según la presente descripción pueden presentar una o más ventajas con relación a la tecnología convencional, una cualquiera o más de las cuales pueden estar presentes en una realización particular según las características de la presente descripción incluidas en esa realización. En particular, cada realización ilustrada en las figuras 2-15 proporciona trayectorias de flujo alternativas para el producto farmacéutico si la abertura en el primer extremo de la cánula roma está obstruida o bloqueada, limitando de este modo la posibilidad de que se interrumpa el flujo a través de la cánula. Las realizaciones también aumentan el área de superficie expuesta, disminuyendo el umbral de presión requerido para desplazar tejido. La realización ilustrada en la figura 16 utiliza un mecanismo diferente por medio del cual limitar la interrupción del flujo a través de la cánula, en el que las vibraciones pueden eliminar una obstrucción o bloqueo del extremo de la cánula, apartar la punta de la cánula de la estructura ocluyente (p.ej., tejido), o crear una bolsa de tejido microfracturado que aumente el área de superficie para disminuir el umbral de presión, permitiendo de este modo que el flujo continúe. Asimismo, pueden reconocerse otras ventajas no enumeradas específicamente en la presente memoria.

Las figuras 17-20 ilustran cómo el enfoque sistemático para disminuir la presión requerida para el paso de fluido a través de una cánula o aguja proporcionado por las realizaciones según la presente descripción puede operar en una aplicación particular de esta tecnología. En particular, esta exposición se refiere a un dispositivo de administración de fármacos ponible, que es uno que está sujeto a la piel del paciente e incluye su(s) propio(s) mecanismo(s) para desplegar la cánula o aguja y administrar fluido a través de esa cánula o aguja. Puesto que un dispositivo de

administración de fármacos ponible (p.ej., autoinyector, infusor o microinfusor) tiene una capacidad generalmente limitada para aumentar la presión a la cual un fluido es administrado al paciente, un aumento variable en la presión requerida para el paso de fluido a través de la cánula o aguja dentro del tejido puede reducir de manera impredecible la cantidad de fluido (p.ej., fármaco) administrado al paciente o puede requerir que el dispositivo se diseñe para proporcionar presiones más elevadas, dichas presiones pueden no siempre ser requeridas. Por consiguiente, un enfoque sistemático para disminuir la presión requerida para administrar fluido a través de la cánula o aguja puede no solo limitar la necesidad de diseñar dicho dispositivo de administración para proporcionar presiones más elevadas, puede garantizar que se proporciona al paciente una cantidad de fluido específica de manera constante, mejorando la fiabilidad del dispositivo.

En particular, la resistencia al flujo de fluido en dicho dispositivo ponible puede ocurrir como consecuencia de un efecto al que se hace referencia en la presente memoria como «entoldado». Tal como se ilustra en la figura 17, un dispositivo de administración de fármacos ponible presenta una carcasa 200 con una capa 202 adhesiva dispuesta sobre una superficie 204 externa de la carcasa 200, dicha capa 202 adhesiva puede incluir un reverso 201 de tela y un adhesivo 203 según algunas realizaciones. Véase la figura 17 (aunque no se ilustra específicamente en las figuras 19 y 20, la capa 202 adhesiva en estas figuras puede definirse también tal como se ilustra en la figura 17). En particular, la capa 202 adhesiva está dispuesta sobre la carcasa 200 excepto por una región 206 dispuesta alrededor de la cánula o aguja 100 (la cual, tal como se ilustra, es similar a la realización ilustrada en las figuras 2-5). Puede hacerse referencia a esta región 206 como libre de adhesivo, y según aquellas realizaciones en las que la capa 202 adhesiva incluye tanto un reverso 201 de tela como un adhesivo 203, la región 206 estaría libre tanto del reverso como del adhesivo y aun así estaría designada como «libre de adhesivo».

Por ejemplo, la región 206 puede ser libre de adhesivo ya que está formada una abertura 208 en la carcasa 200. Según algunas realizaciones, la abertura 208 puede hacerse tan pequeña como sea posible y aun así proporcionar el pasaje libre de la cánula 100. Por ejemplo, según una realización, la abertura 208 es circular y tiene un diámetro que no es más del doble del diámetro de la cánula 100 (por dicha expresión se entiende también que la abertura 208 debe ser mayor que el diámetro de la cánula 100 o aguja rígida de manera que la cánula o aguja rígida puede disponerse a través de la abertura 208 en un estado operativo del dispositivo ponible y la cánula 100).

Aunque la piel 210 (y el tejido subcutáneo asociado) a la que está sujeto el dispositivo de administración de fármacos presenta cierto grado de elasticidad (dicha elasticidad puede variar de persona a persona), la capa 202 adhesiva dispuesta alrededor de la región 206 sujeta el dispositivo (y en particular, la carcasa 200) a la superficie 212 de la piel para retener la superficie 212 de la piel en un límite 214 fijado sustancialmente con relación a la carcasa 200 (véase también la figura 18). Aunque puede haber algún movimiento en o a lo largo de este límite 214, no es sustancial. En consecuencia, cuando la cánula o aguja 100 avanza o se despliega automáticamente por la acción del dispositivo de administración de fármacos en la dirección de la superficie 212 de la piel, la superficie 212 de la piel comienza a estirarse con relación al límite 214 fijado. Por otro lado, al pasar la cánula o aguja 100 a través de la piel 210, la inserción de la cánula 100 provoca el arrastre del tejido 210 de la piel debido a la fricción entre la cánula 100 y la piel 210. Esto causa que se produzca una acción de «entoldado» alrededor de la cánula o aguja 100 tal como se ilustra en la figura 19 con referencia al número 216.

Cabe decir aparte que se reconocerá que la cánula 100 en las figuras 17-20 se ilustra dispuesta alrededor de una estructura que se utiliza para insertar la cánula en la piel, y que puede eliminarse después para permitir que el fluido pase a través de la cánula (compárense las figuras 19 y 20). Esta estructura, a la que puede hacerse referencia como una aguja 220 introductora, no necesita estar presente en todas las realizaciones según la presente descripción. Sin embargo, según algunas realizaciones, la aguja 220 introductora se dispone en la cánula 100 y se utiliza para introducir la cánula 100 en la piel 210, después de lo cual puede eliminarse de la cánula 100 (véase la figura 20).

Tal como se ilustra en la figura 20, la cánula 100 se ha insertado ahora en la piel 210, y la superficie 212 de la piel 210 ha intentado en general volver a su posición original con relación a la superficie 204 externa de la carcasa 200 del dispositivo de administración de fármacos. Sin embargo, la fricción entre la cánula 100 y el tejido 210 de la piel impide que el tejido vuelva completamente a su estado inicial, o de reposo. Así, las fuerzas residuales de la piel y los tejidos subcutáneos contra la punta de la cánula 100 aumentan la presión requerida para administrar fluido a través de la punta de la cánula 100, y pueden también obstruir completamente la punta de la cánula 100.

Según cualquiera de las realizaciones de la cánula o aguja en las figuras 2-15, la presión requerida para el paso de fluido dentro del tejido puede reducirse, por ejemplo, aumentando el área total de superficie de tejido expuesto al fluido, mediante la introducción de puertos laterales, etc. Asimismo, mediante la vibración del tejido, según el mecanismo de la figura 16, puede liberarse algo de la fuerza residual en el tejido 210 de la piel, disminuyendo de este modo la presión y la probabilidad de oclusión. Las realizaciones de las figuras 2-15 pueden utilizarse en combinación con la vibración proporcionada por la realización de la figura 16, o las realizaciones de las figuras 2-15 y 16 pueden utilizarse por separado. En cualquier caso, se cree que las realizaciones descritas en la presente memoria pueden proporcionar una solución al entoldado de la piel producido en el momento en que la cánula o aguja es introducida o desplegada automáticamente dentro del paciente por un dispositivo de administración de fármacos ponible. También se cree que reduciendo el tamaño de la abertura (fenestraje) 208 en la capa 202 adhesiva, se reducirá el entoldado y las fuerzas residuales asociadas.

Como también se mencionó anteriormente, el depósito 52 se puede cargar con un fármaco o producto farmacéutico. Por ejemplo, el depósito se puede cargar con factores estimulantes de colonias, tales como G-CSF. Dichos agentes de G-CSF incluyen, pero no se limitan a, Neupogen® (filgrastim) y Neulasta® (pegfilgrastim).

En diversas realizaciones adicionales, el dispositivo de suministro de fármacos se puede usar con diversos productos farmacéuticos, cuyo uso puede producirse o no en las mismas condiciones según se describieron anteriormente para G-CSF. Estos productos pueden incluir, por ejemplo, un agente estimulante de eritropoyesis (ESA, por sus siglas en inglés), que puede estar en forma líquida o liofilizada. Un ESA es cualquier molécula que estimula la eritropoyesis, tal como Epogen® (epoetina alfa), Aranesp® (darbepoetina alfa), Dynepo® (epoetina delta), Mircera® (metioxi polietilenglicol-epoetina beta), Hematide®, MRK-2578, INS-22, Retacrit® (epoetina zeta), Neorecormon® (epoetina beta), Silapo® (epoetina zeta), Binocrit® (epoetina alfa), epoetina alfa Hexal, Abseamed® (epoetina alfa), Ratioepo® (epoetina theta), Eporatio® (epoetina theta), Biopoin® (epoetina theta), epoetina alfa, epoetina beta, epoetina zeta, epoetina theta y epoetina delta, así como las moléculas o variantes o análogos de estas según se describen en las siguientes patentes o solicitudes de patente.

Un ESA puede ser una proteína estimulante de eritropoyesis. Según se usa en la presente memoria, "proteína estimulante de eritropoyesis" significa cualquier proteína que provoca directamente o indirectamente la activación del receptor de eritropoyetina, por ejemplo, al unirse a y provocar la dimerización del receptor. Las proteínas estimulantes de eritropoyesis incluyen eritropoyetina y variantes, análogos o derivados de esta que se unen a y activan el receptor de eritropoyetina; anticuerpos que se unen al receptor de eritropoyetina y activan el receptor; o péptidos que se unen a y activan el receptor de eritropoyetina. Las proteínas estimulantes de eritropoyesis incluyen, pero no se limitan a, epoetina alfa, epoetina beta, epoetina delta, epoetina omega, epoetina iota, epoetina zeta y análogos de estas, eritropoyetina pegilada, eritropoyetina carbamílada, péptidos miméticos (incluida EMP1/hematida) y anticuerpos miméticos. Las proteínas estimulantes de eritropoyesis ilustrativas incluyen eritropoyetina, darbepoetina, variantes agonistas de eritropoyetina, y péptidos o anticuerpos que se unen y activan el receptor de eritropoyetina (e incluyen compuestos descritos en las publicaciones estadounidenses núms. 2003/0215444 y 2006/0040858, así como moléculas de eritropoyetina o variantes o análogos de estas según se describen en las siguientes patentes o solicitudes de patente: las patentes estadounidenses núms. 4.703.008; 5.441.868; 5.547.933; 5.618.698; 5.621.080; 5.756.349; 5.767.078; 5.773.569; 5.955.422; 5.830.851; 5.856.298; 5.986.047; 6.030.086; 6.310.078; 6.391.633; 6.583.272; 6.586.398; 6.900.292; 6.750.369; 7.030.226; 7.084.245; y 7.217.689; las publicaciones estadounidenses núms. 2002/0155998; 2003/0077753; 2003/0082749; 2003/0143202; 2004/0009902; 2004/0071694; 2004/0091961; 2004/0143857; 2004/0157293; 2004/0175379; 2004/0175824; 2004/0229318; 2004/0248815; 2004/0266690; 2005/0019914; 2005/0026834; 2005/0096461; 2005/0107297; 2005/0107591; 2005/0124045; 2005/0124564; 2005/0137329; 2005/0142642; 2005/0143292; 2005/0153879; 2005/0158822; 2005/0158832; 2005/0170457; 2005/0181359; 2005/0181482; 2005/0192211; 2005/0202538; 2005/0227289; 2005/0244409; 2006/0088906; y 2006/0111279; y las publicaciones PCT núms. WO 91/05867; WO 95/05465; WO 99/66054; WO 00/24893; WO 01/81405; WO 00/61637; WO 01/36489; WO 02/014356; WO 02/19963; WO 02/20034; WO 02/49673; WO 02/085940; WO 03/029291; WO 2003/055526; WO 2003/084477; WO 2003/094858; WO 2004/002417; WO 2004/002424; WO 2004/009627; WO 2004/024761; WO 2004/033651; WO 2004/035603; WO 2004/043382; WO 2004/101600; WO 2004/101606; WO 2004/101611; WO 2004/106373; WO 2004/018667; WO 2005/001025; WO 2005/001136; WO 2005/021579; WO 2005/025606; WO 2005/032460; WO 2005/051327; WO 2005/063808; WO 2005/063809; WO 2005/070451; WO 2005/081687; WO 2005/084711; WO 2005/103076; WO 2005/100403; WO 2005/092369; WO 2006/50959; WO 2006/02646; y WO 2006/29094.

Los ejemplos de otros productos farmacéuticos para su uso con el dispositivo pueden incluir, pero no se limitan a, anticuerpos tales como Vectibix® (panitumumab), Xgeva™ (denosumab) y Prolia™ (denosumab); otros agentes biológicos tales como Enbrel® (etanercept, proteína de fusión receptor de TNF/Fc, bloqueante de TNF), Neulasta® (pegfilgrastim, filgrastim pegilado, G-CSF pegilado, hu-Met-G-CSF pegilado), Neupogen® (filgrastim, G-CSF, hu-MetG-CSF) y Nplate® (romiplostim); fármacos de molécula pequeña tales como Sensipar® (cinacalcet). El dispositivo también se puede usar con un anticuerpo terapéutico, un polipéptido, una proteína u otra sustancia química, tal como un hierro, por ejemplo, ferumoxitol, dextranos de hierro, gliconato férrico y sacarosa de hierro. El producto farmacéutico puede estar en forma líquida o reconstituirse a partir de una forma liofilizada.

Entre las proteínas ilustrativas particulares están las proteínas específicas indicadas a continuación que incluyen fusiones, fragmentos, análogos, variantes o derivados de estas:

anticuerpos, peptidocuerpos y proteínas relacionadas y similares específicos para OPGL (también denominados anticuerpos, peptidocuerpos y similares específicos para RANKL), incluidos anticuerpos específicos para OPGL completamente humanizados y humanos, particularmente anticuerpos monoclonales completamente humanizados, que incluyen, pero no se limitan a, los anticuerpos descritos en la publicación PCT núm. WO 03/002713, que se incorpora en la presente memoria en su totalidad en relación con anticuerpos y proteínas relacionadas con anticuerpos específicos para OPGL, particularmente aquellos que tienen las secuencias indicadas allí, particularmente, pero sin limitarse a, aquellos mencionados allí: 9H7; 18B2; 2D8; 2E11; 16E1; y 22B3, incluidos los anticuerpos específicos para OPGL que tienen la cadena ligera de la SEQ ID NO: 2 según se indica allí en la Figura 2 y/o la cadena pesada de la SEQ ID NO:4, según se indica allí en la Figura 4;

- las proteínas, peptidocuerpos y proteínas relacionadas y similares de unión a miostatina, incluidos peptidocuerpos específicos para miostatina, particularmente los descritos en la publicación estadounidense núm. 2004/0181033 y la publicación PCT núm. WO 2004/058988, particularmente en partes pertinentes a peptidocuerpos específicos para miostatina que incluyen, pero no se limitan a, peptidocuerpos de la familia mTN8-19, incluidos los de las SEQ ID NOS: 305-351, incluidos TN8-19-1 a TN8-19-40, TN8-19 con1 y TN8-19 con2; peptidocuerpos de la familia mL2 de las SEQ ID NOS: 357-383; la familia mL15 de las SEQ ID NOS: 384-409; la familia mL17 de las SEQ ID NOS: 410-438; la familia mL20 de las SEQ ID NOS: 439-446; la familia mL21 de las SEQ ID NOS: 447-452; la familia mL24 de las SEQ ID NOS: 453-454; y los de las SEQ ID NOS: 615-631;
- anticuerpos, peptidocuerpos y proteínas relacionadas y similares específicos para el receptor de IL-4, particularmente los que inhiben actividades mediadas por la unión de IL-4 e/o IL-13 al receptor, incluidos los descritos en la publicación PCT núm. WO 2005/047331 o solicitud PCT núm. PCT/US2004/03742 y en la publicación estadounidense núm. 2005/112694, particularmente en partes pertinentes a anticuerpos específicos para el receptor de IL-4, particularmente los anticuerpos según se describen allí, particularmente, y sin limitación, los designados allí: L1H1; L1H2; L1H3; L1H4; L1H5; L1H6; L1H7; L1H8; L1H9; L1H10; L1H11; L2H1; L2H2; L2H3; L2H4; L2H5; L2H6; L2H7; L2H8; L2H9; L2H10; L2H11; L2H12; L2H13; L2H14; L3H1; L4H1; L5H1; L6H1;
- anticuerpos, peptidocuerpos y proteínas relacionadas y similares específicos para el receptor 1 de interleucina 1 ("IL1-R1"), que incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación estadounidense núm. 2004/097712A1, en partes pertinentes a proteínas de unión específicas para IL1-R1, anticuerpos monoclonales en particular, especialmente, sin limitación, los designados allí: 15CA, 26F5, 27F2, 24E12 y 10H7;
- anticuerpos, peptidocuerpos y proteínas relacionadas y similares específicos para Ang2, que incluyen, pero no se limitan a los descritos en la publicación PCT núm. WO 03/057134 y la publicación estadounidense núm. 2003/0229023, particularmente en partes pertinentes a anticuerpos y peptidocuerpos y similares específicos para Ang2, especialmente los de secuencias descritas allí y que incluyen, pero no se limitan a: L1(N); L1(N) WT; L1(N) 1K WT; 2xL1(N); 2xL1(N) WT; Con4 (N), Con4 (N) 1K WT, 2xCon4 (N) 1K; L1C; L1C 1K; 2xL1C; Con4C; Con4C 1K; 2xCon4C 1K; Con4-L1 (N); Con4-L1C; TN-12-9 (N); C17 (N); TN8-8(N); TN8-14 (N); Con 1 (N), también se incluyen anticuerpos anti-Ang 2 y formulaciones tales como las descritas en la publicación PCT núm. WO 2003/030833, particularmente Ab526; Ab528; Ab531; Ab533; Ab535; Ab536; Ab537; Ab540; Ab543; Ab544; Ab545; Ab546; A551; Ab553; Ab555; Ab558; Ab559; Ab565; AbF1AbFD; AbFE; AbFJ; AbFK; AbG1D4; AbGC1E8; AbH1C12; AbIA1; AbIF; AbIK, AbIP; y AbIP, en sus diversas versiones según se describen allí;
- anticuerpos, peptidocuerpos y proteínas relacionadas y similares específicos para NGF, que incluyen, pero no se limitan a los descritos en la publicación estadounidense núm. 2005/0074821 y la patente estadounidense núm. 6.919.426, particularmente en relación con anticuerpos y proteínas relacionadas específicos para NGF en este sentido, que incluyen en particular, pero no se limitan a, los anticuerpos específicos para NGF designados allí 4D4, 4G6, 6H9, 7H2, 14D10 y 14D11;
- anticuerpos, peptidocuerpos y proteínas relacionadas y similares específicos para CD22, tales como los descritos en la patente estadounidense núm. 5.789.554, en relación con anticuerpos y proteínas relacionadas específicos para CD22, particularmente anticuerpos específicos para CD22 humano, tal como, pero sin limitarse a, anticuerpos humanizados y completamente humanos, que incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos monoclonales humanizados y completamente humanos, particularmente que incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos de IgG específicos para CD22 humano, tal como, por ejemplo, un dímero de una cadena gamma de hLL2 monoclonal humano-ratón enlazada por disulfuro a una cadena kappa de hLL2 monoclonal humano-ratón, que incluye, pero no se limita a, por ejemplo, el anticuerpo completamente humanizado específico para CD22 humano en Epratuzumab, número de registro CAS 501423-23-0;
- anticuerpos, peptidocuerpos y proteínas relacionadas y similares específicos para el receptor de IGF-1, tales como los descritos en la publicación PCT núm. WO 06/069202, en relación con anticuerpos específicos para el receptor de IGF-1 y proteínas relacionadas, que incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos específicos para IGF-1 allí designados L1H1, L2H2, L3H3, L4H4, L5H5, L6H6, L7H7, L8H8, L9H9, L10H10, L11H11, L12H12, L13H13, L14H14, L15H15, L16H16, L17H17, L18H18, L19H19, L20H20, L21H21, L22H22, L23H23, L24H24, L25H25, L26H26, L27H27, L28H28, L29H29, L30H30, L31H31, L32H32, L33H33, L34H34, L35H35, L36H36, L37H37, L38H38, L39H39, L40H40, L41H41, L42H42, L43H43, L44H44, L45H45, L46H46, L47H47, L48H48, L49H49, L50H50, L51H51, L52H52, y fragmentos de unión a IGF-1R y derivados de estos;
- También entre los ejemplos no limitantes de anticuerpos anti-IGF-1R para su uso en los métodos y composiciones de la presente invención están cada uno y todos los descritos en:
- (i) la publicación estadounidense núm. 2006/0040358 (publicada el 23 de febrero de 2006), 2005/0008642 (publicada el 13 de enero de 2005), 2004/0228859 (publicada el 18 de noviembre de 2004), que incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, el anticuerpo 1A (núm. de depósito en DSMZ DSM ACC 2586), el anticuerpo 8 (núm. de depósito en DSMZ DSM ACC 2589), el anticuerpo 23 (núm. de depósito en DSMZ DSM ACC 2588) y el anticuerpo 18 según se describen allí;

(ii) la publicación PCT núm. WO 06/138729 (publicada el 28 de diciembre de 2006) y WO 05/016970 (publicada el 24 de febrero de 2005), y Lu et al., 2004, J. Biol. Chem. 279:2856-65, que incluye, pero no se limita a, anticuerpos 2F8, A12 e IMC-A12 según se describen allí;

5 (iii) la publicación PCT núm. WO 07/012614 (publicada el 1° de febrero de 2007), WO 07/000328 (publicada el 4 de enero de 2007), WO 06/013472 (publicada el 9 de febrero de 2006), WO 05/058967 (publicada el 30 de junio de 2005) y WO 03/059951 (publicada el 24 de julio de 2003);

10 (iv) la publicación estadounidense núm. 2005/0084906 (publicada el 21 de abril de 2005), que incluye, pero no se limita a, el anticuerpo 7C10, el anticuerpo quimérico C7C10, el anticuerpo h7C10, el anticuerpo 7H2M, el anticuerpo quimérico *7C10, el anticuerpo GM 607, el anticuerpo humanizado 7C10 versión 1, el anticuerpo humanizado 7C10 versión 2, el anticuerpo humanizado 7C10 versión 3 y el anticuerpo 7H2HM, según se describen allí;

15 (v) las publicaciones estadounidenses núms. 2005/0249728 (publicada el 10 de noviembre de 2005), 2005/0186203 (publicada el 25 de agosto de 2005), 2004/0265307 (publicada el 30 de diciembre de 2004), y 2003/0235582 (publicada el 25 de diciembre de 2003) y Maloney et al., 2003, Cancer Res. 63:5073-83, que incluye, pero no se limita a, el anticuerpo EM164, EM164 acondicionado, EM164 humanizado, huEM164 v1.0, huEM164 v1.1, huEM164 v1.2 y huEM164 v1.3 según se describen allí;

20 (vi) la patente estadounidense núm. 7.037.498 (expedida el 2 de mayo de 2006), las publicaciones estadounidenses núms. 2005/0244408 (publicada el 30 de noviembre de 2005) y 2004/0086503 (publicada el 6 de mayo de 2004) y Cohen, et al., 2005, Clinical Cancer Res. 11:2063-73, p. ej., el anticuerpo CP-751,871, que incluye, pero no se limita a, cada uno de los anticuerpos producidos mediante los hibridomas que tienen los números de acceso a ATCC PTA-2792, PTA-2788, PTA-2790, PTA-2791, PTA-2789, PTA-2793 y los anticuerpos 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2 y 4.17.3, según se describen allí;

25 (vii) las publicaciones estadounidenses núms. 2005/0136063 (publicada el 23 de junio de 2005) y 2004/0018191 (publicada el 29 de enero de 2004), que incluye, pero no se limita a, el anticuerpo 19D12 y un anticuerpo que comprende una cadena pesada codificada por un polinucleótido en el plásmido 15H12/19D12 HCA (γ4), depositada en ATCC con el número PTA-5214, y una cadena ligera codificada por un polinucleótido en el plásmido 15H12/19D12 LCF (κ), depositada en ATCC con el número PTA-5220, según se describen allí; y

30 (viii) la publicación estadounidense núm. 2004/0202655 (publicada el 14 de octubre de 2004), que incluye, pero no se limita a, los anticuerpos PINT-6A1, PINT-7A2, PINT-7A4, PINT-7A5, PINT-7A6, PINT-8A1, PINT-9A2, PINT-11A1, PINT-11A2, PINT-11A3, PINT-11A4, PINT-11A5, PINT-11A7, PINT-11A12, PINT-12A1, PINT-12A2, PINT-12A3, PINT-12A4 y PINT-12A5, según se describen allí; particularmente en relación con los anticuerpos, pepticuerpos y proteínas relacionadas y similares que se dirigen a los receptores de IGF-1 mencionados anteriormente;

35 anticuerpos, pepticuerpos, proteínas relacionadas y similares específicos para la proteína 1 relacionada con B-7 ("B7RP-1", también denominada en la literatura B7H2, ICOSL, B7h y CD275), particularmente anticuerpos de IgG2 monoclonales completamente humanos específicos para B7RP, particularmente un anticuerpo monoclonal de IgG2 completamente humano que se une a un epítipo en el primer dominio similar a inmunoglobulina de B7RP-1, especialmente los que inhiben la interacción de B7RP-1 con su receptor natural, ICOS, en linfocitos T activados, en particular, especialmente, en todos los sentidos mencionados anteriormente, los descritos en la publicación estadounidense núm. 2008/0166352 y la publicación PCT núm. WO 07/011941, en relación con dichos anticuerpos y proteínas relacionadas, que incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos designados allí de la siguiente manera: 16H (que tiene secuencias variable de cadena ligera y variable de cadena pesada SEQ ID NO:1 y SEQ ID NO:7 respectivamente allí); 5D (que tiene secuencias variable de cadena ligera y variable de cadena pesada SEQ ID NO:2 y SEQ ID NO:9 respectivamente allí); 2H (que tiene secuencias variable de cadena ligera y variable de cadena pesada SEQ ID NO:3 y SEQ ID NO:10 respectivamente allí); 43H (que tiene secuencias variable de cadena ligera y variable de cadena pesada SEQ ID NO:6 y SEQ ID NO:14 respectivamente allí); 41H (que tiene secuencias variable de cadena ligera y variable de cadena pesada SEQ ID NO:5 y SEQ ID NO:13 respectivamente allí); y 15H (que tiene secuencias variable de cadena ligera y variable de cadena pesada SEQ ID NO:4 y SEQ ID NO:12 respectivamente allí);

50 anticuerpos, pepticuerpos y proteínas relacionadas y similares específicos para IL-15, tales como, en particular, anticuerpos monoclonales humanizados, particularmente anticuerpos tales como los descritos en la publicación estadounidense núms. 2003/0138421; 2003/023586; y 2004/0071702; y la patente estadounidense núm. 7.153.507, en relación con anticuerpos y proteínas relacionadas específicos para IL-15, incluidos pepticuerpos, incluidos particularmente, por ejemplo, pero sin limitarse a, anticuerpos HuMax IL-15 y proteínas relacionadas, tales como, por ejemplo, 146B7;

55 anticuerpos, pepticuerpos y proteínas relacionadas y similares específicos para IFN gamma, especialmente anticuerpos específicos para INF gamma humano, particularmente anticuerpos anti-IFN gamma completamente humanos, tales como, por ejemplo, los descritos en la publicación estadounidense núm. 2005/0004353, en relación con anticuerpos específicos para IFN gamma, particularmente, por ejemplo, los anticuerpos designados allí 1118; 1118*; 1119; 1121; y 1121*. Las secuencias enteras de las cadenas pesada y ligera de cada uno de estos anticuerpos,

- así como las secuencias de sus regiones variables y regiones de determinación de la complementariedad de cadena pesada y ligera, según se describen en la publicación estadounidense indicada anteriormente y en Thakur et al., Mol. Immunol. 36:1107-1115 (1999). Los anticuerpos específicos incluyen los que tienen la cadena pesada de la SEQ ID NO: 17 y la cadena ligera de la SEQ ID NO:18; los que tienen la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO:6 y la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO:8; los que tienen la cadena pesada de la SEQ ID NO:19 y la cadena ligera de la SEQ ID NO:20; los que tienen la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO:10 y la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO:12; los que tienen la cadena pesada de la SEQ ID NO:32 y la cadena ligera de la SEQ ID NO:20; los que tienen la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO:30 y la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO:12; los que tienen la secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO:21 y la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO:22; los que tienen la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO:14 y la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO:16; los que tienen la cadena pesada de SEQ ID NO:21 y la cadena ligera de SEQ ID NO:33; y los que tienen la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO:14 y la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO:31, según se describen en la publicación estadounidense indicada anteriormente. Un anticuerpo específico contemplado es el anticuerpo 1119 según se describe en la publicación estadounidense indicada anteriormente y que tiene una cadena pesada completa de la SEQ ID NO:17 según se describe allí y que tiene una cadena ligera completa de la SEQ ID NO:18 según se describe allí;
- anticuerpos, peptidocitos y las proteínas relacionadas y similares específicos para TALL-1, y otras proteínas de unión específicas para TALL, tales como las descritas en las publicaciones estadounidenses núms. 2003/0195156 y 2006/0135431, en relación con proteínas de unión a TALL-1, particularmente las moléculas de las Tablas 4 y 5B;
- anticuerpos, peptidocitos y proteínas relacionadas y similares específicos para la hormona paratiroidea ("PTH", por sus siglas en inglés), tales como los descritos en la patente estadounidense núm. 6.756.480, particularmente en partes pertinentes a proteínas que se unen a PTH;
- anticuerpos, peptidocitos y proteínas relacionadas y similares específicos para el receptor de trombopoyetina ("TPO-R", por sus siglas en inglés), tales como los descritos en la patente estadounidense núm. 6.835.809, particularmente en partes pertinentes a proteínas que se unen a TPO-R;
- anticuerpos, peptidocitos y proteínas relacionadas y similares específicos para el factor de crecimiento de hepatocitos ("HGF", por sus siglas en inglés), incluidos los que se dirigen al eje HGF/SF:cMet (HGF/SF:c-Met), tales como los anticuerpos monoclonales completamente humanos que neutralizan el factor de crecimiento/dispersor de hepatocitos (HGF/SF, por sus siglas en inglés) descritos en la publicación estadounidense núm. 2005/0118643 y la publicación PCT núm. WO 2005/017107, huL2G7 descrito en la patente estadounidense núm. 7.220.410 y OA-5d5 descrito en las patentes estadounidenses núms. 5.686.292 y 6.468.529 y en la publicación PCT núm. WO 96/38557, particularmente en partes pertinentes a proteínas que se unen a HGF;
- anticuerpos, peptidocitos y proteínas relacionadas y similares específicos para TRAIL-R2, tales como los descritos en la patente estadounidense núm. 7.521.048, particularmente en partes pertinentes a proteínas que se unen a TRAIL-R2;
- anticuerpos, peptidocitos, proteínas relacionadas y similares específicos para activina A, que incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación estadounidense núm. WO 2009/0234106, particularmente en partes pertinentes a proteínas que se unen a activina A;
- anticuerpos, peptidocitos, proteínas relacionadas y similares específicos para TGF-beta, que incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la patente estadounidense núm. 6.803.453 y la publicación estadounidense núm. 2007/0110747;
- anticuerpos, peptidocitos, proteínas relacionadas y similares específicos para proteína amiloide-beta, que incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación PCT núm. WO 2006/081171, particularmente en partes pertinentes a proteínas que se unen a proteínas amiloide-beta. Un anticuerpo contemplado es un anticuerpo que tiene una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 8 y una región variable de cadena ligera que tiene la SEQ ID NO: 6 según se describe en la publicación internacional;
- anticuerpos, peptidocitos, proteínas relacionadas y similares específicos para c-Kit, que incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación núm. 2007/0253951, particularmente en partes pertinentes a proteínas que se unen a c-Kit y/u otros receptores de factor de células madre;
- anticuerpos, peptidocitos, proteínas relacionadas y similares específicos para OX40L, que incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la solicitud estadounidense núm. 11/068.289, particularmente en partes pertinentes a proteínas que se unen a OX40L y/u otros ligandos del receptor de OX40; y
- Otras proteínas ilustrativas, que incluyen Activase® (alteplasa, tPA); Aranesp® (darbepoetina alfa); Epogen® (epoetina alfa, o eritropoyetina); GLP-1, Avonex® (interferón beta-la); Bexxar® (tositumomab, anticuerpo monoclonal anti-CD22); Betaseron® (interferón-beta); Campath® (alemtuzumab, anticuerpo monoclonal anti-CD52); Dynepo® (epoetina delta); Velcade® (bortezomib); MLN0002 (mAb anti-α4β7); MLN1202 (mAb anti-receptor de quimiocina

- CCR2); Enbrel® (etanercept, proteína de fusión receptor de TNF /Fc, bloqueante de TNF); Eprex® (epoetina alfa); Erbitux® (cetuximab, anti-EGFR / HER1 / c-ErbB-1); Genotropin® (somatropina, hormona de crecimiento humana); Herceptin® (trastuzumab, mAb anti-receptor de HER2/neu (erbB2)); Humatrope® (somatropina, hormona de crecimiento humana); Humira® (adalimumab); insulina en disolución; Infergen® (interferón alfacon-1); Natrecor® (nesiritida; péptido natriurético tipo B humano recombinante (hBNP); Kineret® (anakinra); Leukine® (sargamostim, rhuGM-CSF); LymphoCide® (epratuzumab, mAb anti-CD22); Benlysta™ (lymphotox B, belimumab, mAb anti-BlyS); Metalyse® (tenecteplasa, análogo de t-PA); Mircera® (metoxi polietilenglicol-epoetina beta); Mylotarg® (gemtuzumab ozogamicina); Raptiva® (efalizumab); Cimzia® (certolizumab pegol, CDP 870); Soliris™ (eculizumab); pexelizumab (anti-complemento C5); Numax® (MEDI-524); Lucentis® (ranibizumab); Panorex® (17-1A, edrecolomab); Trabcio® (lerdelimumab); TheraCim hR3 (nimotuzumab); Omnitarg (pertuzumab, 2C4); Osidem® (IDM-1); OvaRex® (B43.13); Nuvion® (visilizumab); cantuzumab mertansina (huC242-DM1); NeoRecormon® (epoetina beta); Neumega® (oprelvekin, interleucina-11 humana); Neulasta® (filgastrim pegilado, G-CSF pegilado, hu-Met-G-CSF pegilado); Neupogen® (filgrastim, G-CSF, hu-MetG-CSF); Orthoclone OKT3® (muromonab-CD3, anticuerpo monoclonal anti-CD3); Procrit® (epoetina alfa); Remicade® (infliximab, anticuerpo monoclonal anti-TNF α); Reopro® (abciximab, anticuerpo monoclonal anti-receptor de GP IIb/IIIa); Actemra® (mAb anti-receptor de IL6); Avastin® (bevacizumab, HuMax-CD4 (zanolimumab); Rituxan® (rituximab, mAb anti-CD20); Tarceva® (erlotinib); Roferon-A® (interferón alfa-2a); Simulect® (basiliximab); Prexige® (lumiracoxib); Synagis® (palivizumab); 146B7-CHO (anticuerpo anti-IL15, ver la patente estadounidense núm. 7.153.507); Tysabri® (natalizumab, mAb anti- α 4integrin); Valortim® (MDX-1303, mAb anti-antígeno protector de B. anthracis); ABthrax™; Vectibix® (panitumumab); Xolair® (omalizumab); ETI211 (mAb anti-MRSA); IL-1 trap (la porción Fc de IgG1 humana y los dominios extracelulares de ambos componentes del receptor de IL-1 (el receptor tipo I y la proteína accesoria del receptor)); VEGF trap (dominios Ig de VEGFR1 fusionados a IgG1 Fc); Zenapax® (daclizumab); Zenapax® (daclizumab, mAb anti-IL-2R α); Zevalin® (ibritumomab tiuxetan); Zetia® (ezetimibe); Orenzia® (atacept, TACI-Ig); anticuerpo monoclonal anti-CD80 (galiximab); mAb anti-CD23 (lumiliximab); BR2-Fc (proteína de fusión huBR3 / huFc, antagonista de BAFF soluble); CNTO 148 (golimumab, mAb anti-TNF α); HGS-ETR1 (mapatumumab; mAb anti-receptor 1 de TRAIL humano); HuMax-CD20 (ocrelizumab, mAb anti-CD20 humano); HuMax-EGFR (zalutumumab); M200 (volociximab, mAb anti- α 5 β 1 integrina); MDX-010 (ipilimumab, mAb anti-CTLA-4 y VEGFR-1 (IMC-18F1); mAb anti-BR3; mAb anti-toxina A y toxina B C de C. difficile MDX-066 (CDA-1) y MDX-1388); conjugados anti-CD22 dsFv-PE38 (CAT-3888 y CAT-8015); mAb anti-CD25 (HuMax-TAC); mAb anti-CD3 (NI-0401); adecatumumab; mAb anti-CD30 (MDX-060); MDX-1333 (anti-IFNAR); mAb anti-CD38 (HuMax CD38); mAb anti-CD40L; mAb anti-Cripto; anti-fibrógen de fase I de fibrosis pulmonar idiopática CTGF (FG-3019); mAb anti-CTLA4; mAb anti-eotaxinl (CAT-213); mAb anti-FGF8; mAb anti-gangliósido GD2; mAb anti-gangliósido GM2; mAb anti-GDF-8 humano (MYO-029); mAb anti-receptor de GM-CSF (CAM-3001); mAb anti-HepC (HuMax HepC); mAb anti-IFN α m (MEDI-545, MDX-1103); mAb anti-IGFIR; mAb anti-IGF-IR (HuMax-Inflam); mAb anti-IL12 (ABT-874); mAb anti-IL12/IL23 (CNTO 1275); mAb anti-IL13 (CAT-354); mAb anti-IL2Ra (HuMax-TAC); mAb anti-receptor de IL5; mAb anti-receptores de integrina (MDX-018, CNTO 95); mAb anti-colitis ulcerosa IP 10 (MDX-1100); anticuerpo anti-LLY; BMS-66513; mAb anti-receptor de manosa/hCG β (MDX-1307); conjugado anti-mesotelina dsFv-PE38 (CAT-5001); mAb anti-PDI (MDX-1106 (ONO-4538)); anticuerpo anti-PDGFR α (IMC-3G3); mAb anti-TGF β (GC-1008); mAb anti-receptor 2 de TRAIL humano (HGS-ETR2); mAb anti-TWEAK; mAb anti-VEGFR/Flt-1; mAb anti-ZP3 (HuMax-ZP3); anticuerpo núm. 1 para NVS; y anticuerpo núm. 2 para NVS.
- También puede incluirse un anticuerpo de esclerostina, tal como, pero sin limitarse a, romosozumab, blosozumab o BPS 804 (Novartis). Se pueden incluir, además, agentes terapéuticos tales como rilotumumab, bixalomer, trebananib, ganitumab, conatumumab, difosfato de motesanib, brodalumab, vidupiprant, panitumumab, denosumab, NPLATE, PROLIA, VECTIBIX o XGEVA. Además, se puede incluir en el dispositivo un anticuerpo monoclonal (IgG) que se une a la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana (PCSK9), p. ej. US 8.030.547, US13/469,032, WO2008/057457, WO2008/057458, WO2008/057459, WO2008/063382, WO2008/133647, WO2009/100297, WO2009/100318, WO2011/037791, WO2011/053759, WO2011/053783, WO2008/125623, WO2011/072263, WO2009/055783, WO2012/0544438, WO2010/029513, WO2011/111007, WO2010/077854, WO2012/088313, WO2012/101251, WO2012/101252, WO2012/101253, WO2012/109530 y WO2001/031007. Aunque el texto anterior expone una descripción detallada de diferentes realizaciones de la invención, debe entenderse que el alcance legal de la invención se define por las palabras de las reivindicaciones expuestas al final de la presente patente. La descripción detallada ha de interpretarse únicamente como ejemplar y no describe todas las posibles realizaciones de la invención porque describir todas las realizaciones posibles resultaría poco práctico, si no imposible. Podrían implementarse numerosas realizaciones alternativas, utilizando o bien tecnología actual o tecnología desarrollada después de la fecha de presentación de la presente patente, ello seguiría estando dentro del alcance de las reivindicaciones que definen la invención.

Debe entenderse que, a menos que un término se defina expresamente en esta patente utilizando la expresión «Tal como se utiliza en la presente memoria, el término ‘_’ se define como...» o una expresión similar, no se pretende limitar el significado de ese término, ni expresamente ni de manera implícita, más allá de su significado obvio u ordinario, y dicho término no debe interpretarse como limitado en su alcance basándose en cualquier afirmación realizada en cualquier sección de esta patente (aparte del lenguaje de las reivindicaciones). En la medida en que en la presente patente se haga referencia a cualquier término citado en las reivindicaciones al final de esta patente de manera congruente con un único significado, ello se hace únicamente por motivos de claridad para no confundir al lector, y no se pretende que dicho término de las reivindicaciones se limite, implícitamente o de otro modo, a ese único significado.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo (50, 60) de administración de fármacos que comprende:

una carcasa (200), presentando la carcasa (200) una abertura (208) a través de la cual la cánula roma o la aguja (100) rígida está dispuesta en un estado operativo,

5 una cánula roma o una aguja (100) rígida que presenta una pared (102) cilíndrica que define un pasaje (104) axial entre un primer extremo (106) y un segundo extremo (108) de la cánula roma o la aguja (100) rígida, presentando la pared (102) al menos una primera región (110) ahusada en el primer extremo (106) para definir una abertura (112) en comunicación fluida con el pasaje (104) axial y adaptada en el primer extremo (106) para resistir la interrupción del flujo de fluido a través del pasaje (104) axial y fuera del primer extremo (106) de la cánula roma o aguja (100) rígida,
10 en el que la cánula roma o aguja (100) rígida se configura para desplegarse a través de la abertura (208) en el estado operativo; y

un reservorio (52) conectado al segundo extremo (108) de la cánula roma o la aguja (100) rígida; **caracterizado por** al menos un par de puertos (130) laterales formados en la pared (102) de la cánula roma o aguja (100) rígida en el primer extremo (106), dicho par de puertos (130) laterales están alineados entre sí a través del pasaje (104) axial.

15 2. El dispositivo (50, 60) de administración de fármacos según la reivindicación 1, en el que al menos un puerto lateral del par de puertos (130) laterales comprende una abertura circular o una hendidura alargada o una ranura (140) alargada formada en la pared (102) para permitir flujo transversal al pasaje (104) axial.

3. El dispositivo (50, 60) de administración de fármacos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que cada puerto lateral del par de puertos (130) laterales está formado en el primer extremo (106) de la cánula roma o
20 aguja (100) rígida alejado de la primera región (110) ahusada.

4. El dispositivo (50, 60) de administración de fármacos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la primera región (110) ahusada comprende al menos un bisel (150, 151, 152, 154, 156, 158), en el que la primera región (110) ahusada comprende preferiblemente:

-solo un bisel (150, 151), o

25 -dos biseles (152, 154, 156, 158) que se intersecan entre sí, o

-dos biseles (156, 158) invertidos o negativos que se intersecan entre sí.

5. El dispositivo (50, 60) de administración de fármacos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el primer extremo (106) incluye un patrón de aberturas (160, 164, 166) dispuestas alrededor de la abertura (112) en la primera región (110) ahusada.

30 6. El dispositivo (50, 60) de administración de fármacos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que la cánula roma o la aguja (100) rígida presenta al menos una región (170, 174) externa rebajada hacia el pasaje (104) axial en relación con regiones de superficie adyacentes.

7. El dispositivo (50, 60) de administración de fármacos según una cualquiera de las reivindicaciones 5-6, en el que el patrón de aberturas (160, 164, 166) comprende un patrón de rebajes dentro de la pared (102).

35 8. El dispositivo (50, 60) de administración de fármacos según una cualquiera de las reivindicaciones 6-7, en el que la al menos una región (170, 174) externa rebajada está definida por un patrón de nervios (172) y/o por un patrón de ranuras (176).

9. El dispositivo (50, 60) de administración de fármacos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que además comprende un autoinyector, microinfusor, o bomba de infusión que presenta un tambor y un émbolo dispuesto dentro
40 del tambor para definir el reservorio.

10. El dispositivo (50, 60) de administración de fármacos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que además comprende un generador (62) de vibraciones acoplado a la cánula roma o la aguja (100) rígida, siendo el generador (62) accionado para resistir la interrupción del flujo de fluido a través del pasaje (104) axial y fuera del primer extremo (106) de la cánula roma o la aguja (100) rígida.

45 11. El dispositivo (50, 60) de administración de fármacos según la reivindicación 10, en el que el generador (62) de vibraciones comprende (a) un motor con un eje y un peso excéntrico sujeto al eje o (b) un vibrador piezoeléctrico.

12. El dispositivo (50, 60) de administración de fármacos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que la abertura (208) tiene un diámetro que es menor que el doble del diámetro de la cánula roma o la aguja (100) rígida.

13. El dispositivo (50, 60) de administración según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que además

comprende:

- un volumen de un agente estimulante de la eritropoyesis dispuesto en el reservorio; y/o
- un volumen de un factor estimulante de colonias de granulocitos dispuesto en el reservorio; y/o
- un volumen de un bloqueante de TNF dispuesto en el reservorio; y/o
- 5 -un volumen de un factor estimulante de colonias de granulocitos pegilado dispuesto en el reservorio; y/o
- un volumen de anticuerpo específico de receptor de interleucina dispuesto en el reservorio; y/o
- un volumen de anticuerpo específico de receptor de IGF dispuesto en el reservorio; y/o
- un volumen de anticuerpo específico de TGF dispuesto en el reservorio; y/o
- un volumen de insulina dispuesto en el reservorio; y/o
- 10 -un volumen de GLP-1 dispuesto en el reservorio; y/o
- un volumen de un anticuerpo de esclerostina dispuesto en el reservorio.

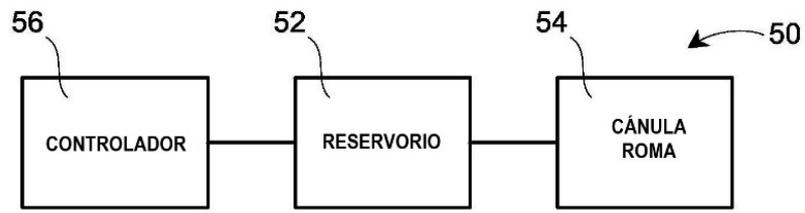


FIG. 1

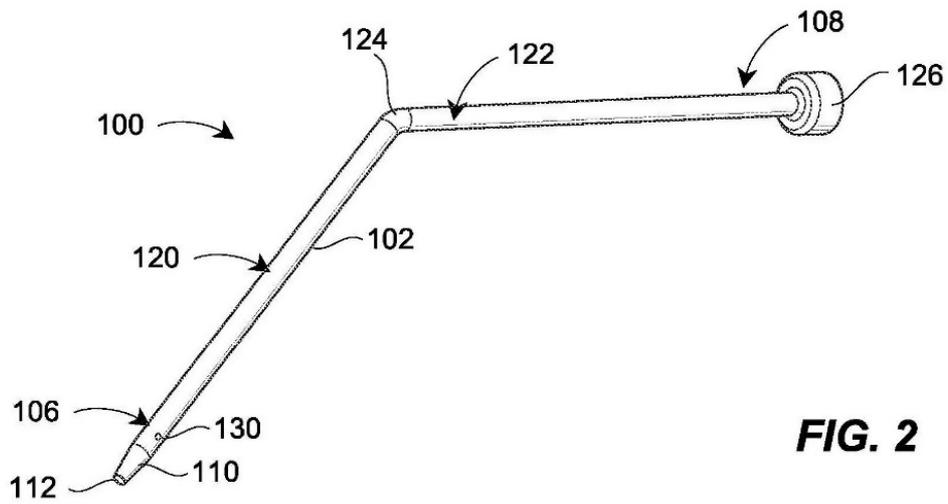


FIG. 2

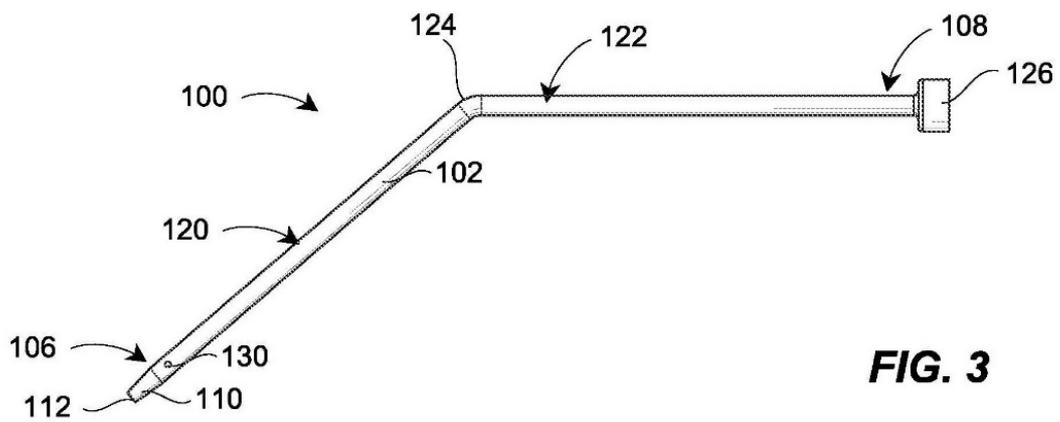


FIG. 3

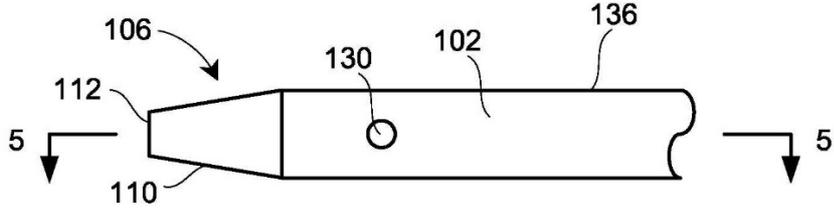


FIG. 4

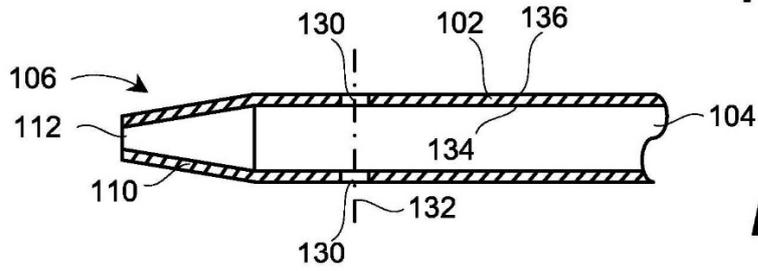


FIG. 5

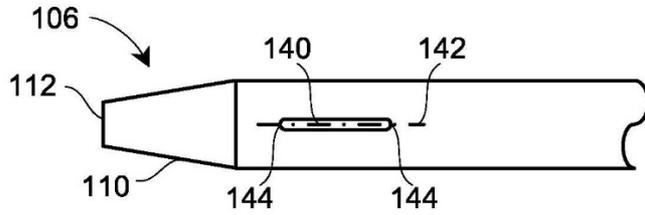


FIG. 6

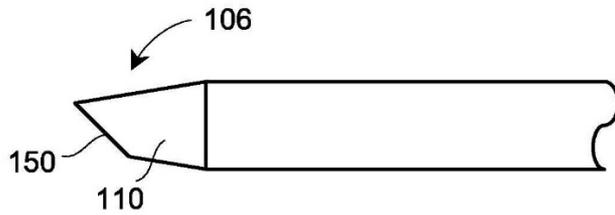


FIG. 7

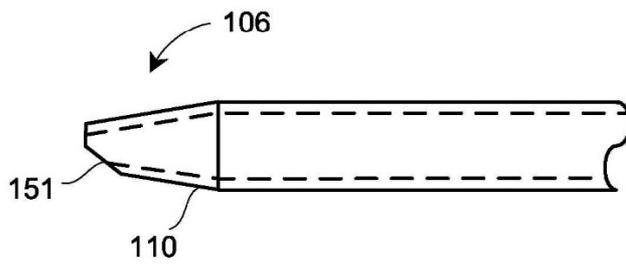


FIG. 8

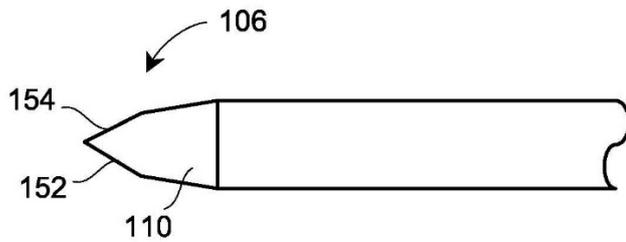


FIG. 9

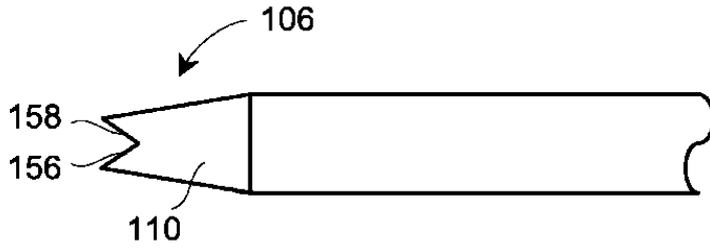


FIG. 10

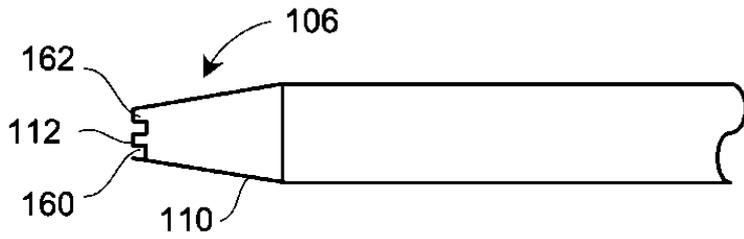


FIG. 11

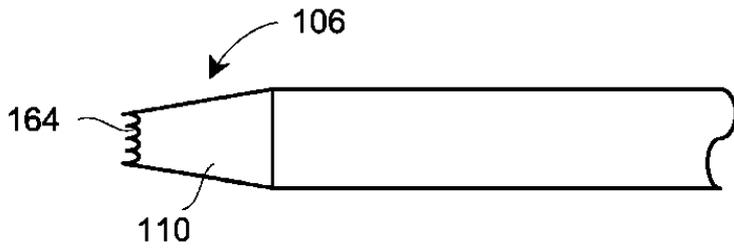


FIG. 12

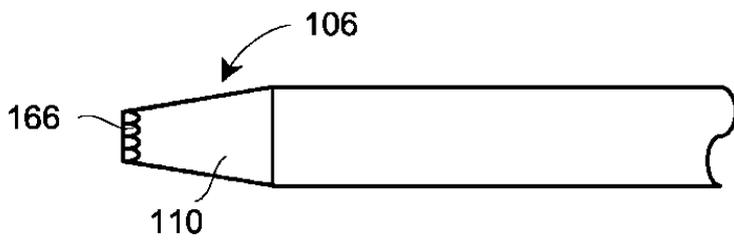


FIG. 13

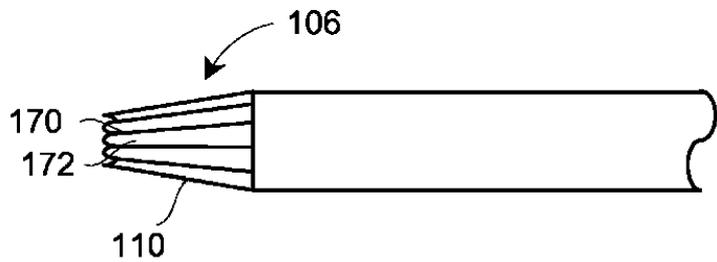


FIG. 14

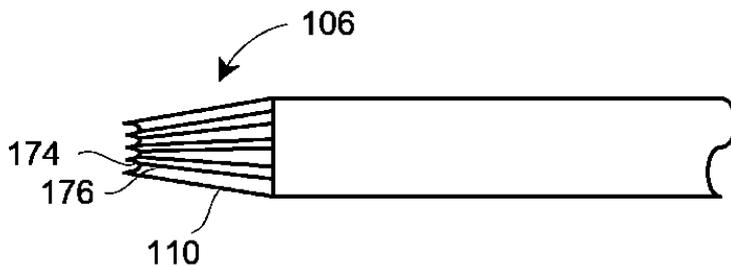


FIG. 15

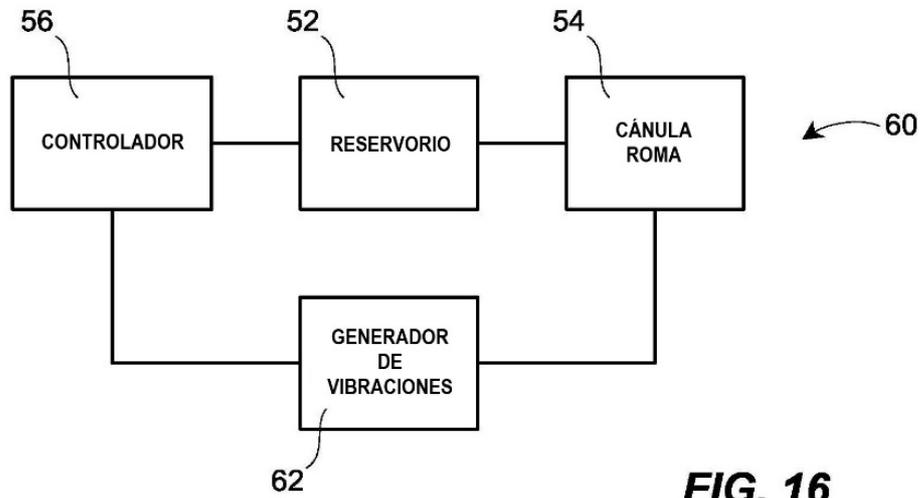


FIG. 16

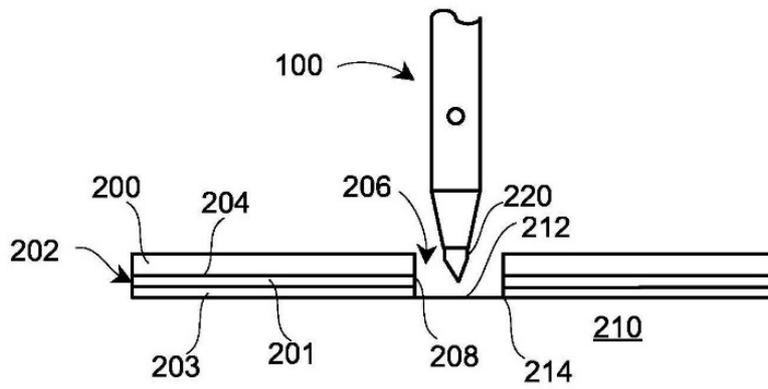


FIG. 17

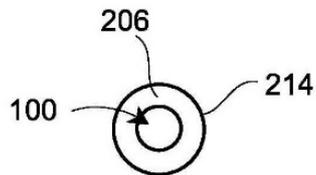


FIG. 18

