

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 814 287**

51 Int. Cl.:

A61M 5/20 (2006.01)

G06F 30/17 (2010.01)

A61M 5/32 (2006.01)

G06F 30/20 (2010.01)

G06F 111/08 (2010.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2017 PCT/US2017/022249**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.09.2017 WO17160799**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2017 E 17713557 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2020 EP 3429663**

54 Título: **Reducir la probabilidad de rotura de cristal en dispositivos de administración de fármaco**

30 Prioridad:

15.03.2016 US 201662308578 P

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

26.03.2021

73 Titular/es:

**AMGEN INC. (100.0%)
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California 91320-1799, US**

72 Inventor/es:

**FITZGIBBON, SEAN;
FOLK, CHRISTOPHER, R. y
JAZAYERI, JULIAN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 814 287 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

Reducir la probabilidad de rotura de cristal en dispositivos de administración de fármaco

Campo de la descripción

5 La presente descripción se refiere a dispositivos de inyección para la administración de fármacos. Más particularmente, la presente descripción se refiere a determinar la probabilidad de fallo de un autoinyector con una configuración determinada, y modificar uno o varios parámetros del autoinyector para mejorar su fiabilidad.

Antecedentes

10 Los dispositivos de administración de fármaco, tal y como los autoinyectores, los inyectores en el cuerpo y los inyectores de mano, se suelen recetar a pacientes para que se administren la medicación a sí mismos. Dichos dispositivos suelen incluir un mecanismo (p. ej., un resorte) que funciona en una jeringuilla llenada previamente en respuesta a un hecho desencadenante, tal y como que el paciente presione un botón en el dispositivo. El mecanismo dirige la aguja hacia el paciente y funciona en el émbolo para administrar la medicación de manera subcutánea a través de la aguja. Estos dispositivos de administración de fármaco se pueden construir como dispositivos de uso único o reutilizables.

15 Los autoinyectores y los inyectores en el cuerpo ofrecen varios beneficios en la administración de medicamentos comparados con las jeringuillas convencionales, tal y como la simplicidad del uso. Sin embargo, un mecanismo puede ejercer una fuerza excesiva en una jeringuilla de cristal, causando su rotura. Debido a la interacción de múltiples partes en un dispositivo de administración de fármaco, la rotura en general es difícil de predecir.

20 El documento US 2010/082305 A1 describe un dispositivo de la técnica anterior dirigido a sistemas implementados en ordenador para modelar componentes estructurales y mecánicos.

Compendio

La invención se define en las reivindicaciones independientes. Las realizaciones adicionales están definidas por las reivindicaciones dependientes.

25 En la presente memoria se describen técnicas para determinar el índice de probabilidad de fallo de un dispositivo de administración de fármaco con determinados parámetros, y utilizar el índice de probabilidad de fallo en el diseño del dispositivo de administración de fármaco. El dispositivo de administración de fármaco puede ser un autoinyector con un mecanismo que dirige una aguja y un émbolo de una jeringuilla para administrar un fármaco de forma subcutánea. Tal y como se describe a continuación, un sistema de esta descripción puede aplicar uno o varios parámetros de un autoinyector (p. ej., constante de resorte), una jeringuilla de cristal (p. ej., masa), y producto de fármaco (p. ej., densidad de fluido) a un modelo cinemático de identificación del dispositivo de administración de fármaco para generar una predicción de la presión máxima en la jeringuilla de cristal. El sistema por tanto puede determinar, basándose en la presión máxima predicha y datos empíricos que relacionan la presión máxima con la probabilidad de fallo, la probabilidad de que el autoinyector en consideración falle.

35 Una realización de ejemplo de estas técnicas es un medio no transitorio legible por ordenador que almacena instrucciones. Cuando se ejecuta en uno o más procesadores, las instrucciones implementan un método para determinar índices de fallos predichos de dispositivos de inyección de fármaco (o "administración de fármaco"). El método incluye recibir un conjunto de parámetros que especifican propiedades físicas de (i) una jeringuilla, y (ii) un fármaco líquido, y (iii) un dispositivo de inyección de fármaco configurado para administrar el fármaco líquido a un paciente mediante la jeringuilla. El método también incluye recibir datos de índice de fallo que especifican un índice de fallo medido del dispositivo de inyección de fármaco en respuesta a varias presiones máximas en la jeringuilla, aplicar el conjunto de parámetros recibido a un modelo cinemático del dispositivo de inyección de fármaco para determinar una presión máxima predicha en la jeringuilla, incluido determinar la presión máxima predicha como una función de velocidad de impacto del fármaco líquido, y determinar una probabilidad de fallo del dispositivo de inyección de fármaco utilizando (i) los datos recibidos del índice de fallo y (ii) la presión máxima predicha. El método también incluye proporcionar una indicación de la probabilidad determinada de fallo a un dispositivo de salida.

45 Otra realización de ejemplo es un método para fabricar dispositivos de inyección de fármaco. El método incluye recibir, por uno o más procesadores, un conjunto fijo de parámetros que especifican propiedades físicas de una jeringuilla y un fármaco líquido. El método también incluye recibir un conjunto de parámetros que especifican propiedades físicas de un dispositivo de inyección de fármaco configurado para administrar el fármaco líquido a un paciente mediante la jeringuilla, que incluye: (i) generar, por el uno o más procesadores, un conjunto de parámetros candidato para el dispositivo de inyección de fármaco, (ii) aplicar, por el uno o más procesadores, el conjunto fijo de parámetros y el conjunto de parámetros candidato a un modelo cinemático del dispositivo de inyección de fármaco para determinar una presión máxima predicha en la jeringuilla, incluido determinar la presión máxima predicha como una función de velocidad de impacto del fármaco líquido, (iii) determinar, por el uno o más procesadores, una probabilidad de fallo del dispositivo de inyección de fármaco utilizando la presión máxima predicha determinada, (iv) si la probabilidad de fallo

está por encima de un valor umbral, repetir las etapas (i) - (iii) con un conjunto de parámetros candidato modificado, y (v) seleccionar el conjunto de parámetros candidato si la probabilidad de fallo no está por encima del valor umbral. El método también incluye fabricar el dispositivo de inyección de fármaco utilizando el conjunto de parámetros determinado.

- 5 Otra realización de estas técnicas es un dispositivo de inyección de fármaco configurado para administrar un fármaco líquido a un paciente mediante una jeringuilla. El dispositivo de inyección de fármaco se prepara mediante un proceso que incluye recibir un conjunto fijo de parámetros que especifican propiedades físicas de una jeringuilla y un fármaco líquido, determinar un conjunto de parámetros que especifican propiedades físicas de un dispositivo de inyección de fármaco configurado para administrar el fármaco líquido a un paciente mediante la jeringuilla, y utilizar el conjunto de parámetros determinado para fabricar el dispositivo de inyección de fármaco. Determinar el conjunto de parámetros incluye (i) generar un conjunto de parámetros candidato para el dispositivo de inyección de fármaco, (ii) aplicar el conjunto fijo de parámetros y el conjunto de parámetros candidato a un modelo cinemático del dispositivo de inyección de fármaco para determinar una presión máxima predicha en la jeringuilla, incluido determinar la presión máxima predicha como una función de velocidad de impacto del fármaco líquido, (iii) determinar una probabilidad de fallo del dispositivo de inyección de fármaco utilizando la presión máxima predicha determinada, (iv) si la probabilidad de fallo está por encima de un valor umbral, repetir las etapas (i) - (iii) con un conjunto de parámetros candidato modificado, y (v) seleccionar el conjunto de parámetros candidato si la probabilidad de fallo no está por encima del valor umbral.

Breve descripción de los dibujos

- 20 La Figura 1 es un diagrama de bloque de un sistema informático de ejemplo en el cual se pueden implementar las técnicas de la presente descripción.

La Figura 2A ilustra una sección transversal de una porción proximal de un autoinyector que puede ser modelado por el sistema de la Figura 1, en una vista en perspectiva ampliada.

La Figura 2B ilustra una sección transversal de una porción distal del autoinyector de la Figura 2A, en una vista en perspectiva ampliada.

- 25 La Figura 3A ilustra un autoinyector de ejemplo que puede ser modelado por el sistema de la Figura 1, antes de inicializar una secuencia de encendido.

La Figura 3B ilustra el autoinyector de la Figura 3A en la primera etapa de la secuencia de encendido, donde se elimina un protector de aguja.

- 30 La Figura 3C ilustra el autoinyector de la Figura 3A en la segunda etapa de la secuencia de encendido, donde un paciente presiona el botón para hacer que un resorte haga avanzar a una varilla del émbolo y un accionador de la jeringuilla.

La Figura 3D ilustra el autoinyector de la Figura 3A en la tercera etapa de la secuencia de encendido, donde el accionador de la jeringuilla hace avanzar la aguja hacia el paciente.

- 35 La Figura 3E ilustra el autoinyector de la Figura 3A en la cuarta etapa de la secuencia de encendido, donde la varilla del émbolo desacopla el accionador de la jeringuilla y avanza hacia el émbolo.

La Figura 3F ilustra el autoinyector de la Figura 3A en la quinta y última etapa de la secuencia de encendido, donde el émbolo extruye el fármaco de la jeringuilla.

La Figura 4A es un diagrama cinético anterior al impacto, según el cual el sistema de la Figura 1 puede modelar un autoinyector.

- 40 La Figura 4B es un diagrama cinético anterior al impacto simplificado, según el cual el sistema de la Figura 1 puede modelar un autoinyector.

La Figura 5A es un diagrama cinético de primer impacto, según el cual el sistema de la Figura 1 puede modelar un autoinyector.

- 45 La Figura 5B es un diagrama cinético de primer impacto simplificado, según el cual el sistema de la Figura 1 puede modelar un autoinyector.

La Figura 5C es un diagrama cinético de primer impacto extendido, según el cual el sistema de la Figura 1 puede modelar un autoinyector.

La Figura 6A es un diagrama de segundo impacto, según el cual el sistema de la Figura 1 puede modelar un autoinyector.

La Figura 6B es un diagrama de segundo impacto simplificado, según el cual el sistema de la Figura 1 puede modelar un autoinyector.

La Figura 7 es una gráfica que ilustra ajustar la fricción del accionador de la jeringuilla a los datos experimentales, lo cual el sistema de la Figura 1 puede utilizar con un modelo de un autoinyector.

5 La Figura 8 es una gráfica que ilustra ajustar la amortiguación del émbolo a los datos experimentales, lo cual el sistema de la Figura 1 puede utilizar con un modelo de un autoinyector.

La Figura 9 es una gráfica que ilustra ajustar la fricción émbolo-jeringuilla a los datos experimentales, lo cual el sistema de la Figura 1 puede utilizar con un modelo de un autoinyector.

10 La Figura 10 es una gráfica que ilustra datos experimentales indicativos de fuerza máxima medida en un portador de jeringuilla como una función de velocidad de impacto, lo cual el sistema de la Figura 1 puede utilizar con un modelo de un autoinyector.

La Figura 11 ilustra distribuciones predichas de presiones máximas, las cuales el sistema de la Figura 1 puede generar utilizando un modelo.

15 La Figura 12 es un diagrama de flujo de un método de ejemplo para determinar índices de fallo predichos de dispositivos de inyección de fármaco, los cuales se pueden implementar en el sistema de la Figura 1.

La Figura 13 es un diagrama de flujo de un método de ejemplo para fabricar un dispositivo de inyección de fármaco utilizando el sistema de la Figura 1.

Se utilizan los mismos números de referencia en los dibujos para identificar elementos y estructuras iguales o similares en las diversas realizaciones.

20 Descripción detallada

VISIÓN GENERAL DEL SISTEMA

La Figura 1 es un diagrama de bloque de un sistema 10 informático de ejemplo en el cual se pueden implementar algunas de las técnicas de modelado y selección de parámetros de la presente descripción.

25 El sistema 10 informático puede incluir un único ordenador, un ordenador portátil, un servidor o un grupo de servidores. En una implementación de ejemplo, el sistema 10 informático incluye uno o más procesadores 12 (p. ej., CPU), una interfaz 14 de usuario (p. ej., una pantalla táctil, una pantalla y un teclado), una interfaz 16 de red configurada para comunicaciones alámbricas y/o inalámbricas, una memoria 18 de programa no transitorio legible por ordenador, un almacenamiento 20 de datos de parámetro, y un almacenamiento 22 de datos históricos, interconectados a través de un enlace de comunicación tal y como un bus digital. La memoria 18 de programa puede incluir componentes tanto persistentes (p. ej., un disco duro) como no persistentes (p. ej., RAM). Los componentes 20 y 22 de almacenamiento se pueden implementar en una memoria local o remota según cualquier técnica de almacenamiento de datos apropiada (p. ej., como una base de datos relacional).

30 Un sistema 30 de modelado se puede almacenar en la memoria 18 de programa como un conjunto de instrucciones ejecutables en el uno o más procesadores 12. El sistema 30 de modelado puede incluir un módulo 32 de modelado de inyector que recibe indicaciones de propiedades de un dispositivo de administración de fármaco, una jeringuilla en la cual funciona el dispositivo de administración de fármaco, y un fármaco administrado por el dispositivo de administración de fármaco a un paciente mediante la jeringuilla. Utilizando estos parámetros, el módulo 32 de modelado de inyector genera una predicción de presión máxima en la jeringuilla basándose en la entrada según un modelo 40 cinemático.

35 Una implementación de ejemplo del modelo 40 cinemático se describe a continuación con referencia a las Figuras 4A - 6B. Se describen a continuación ejemplos de propiedades que el módulo 32 de modelado de inyector puede recibir como entrada con referencia a diversos dibujos. Se pueden recuperar valores potenciales y/o reales de estas propiedades del almacenamiento 20 de datos de parámetro, el cual a su vez puede recibir estos valores a través de la interfaz 14 de usuario o la interfaz 16 de red de un módulo 50 de selección de parámetro que puede generar valores candidato automáticamente. En diversos escenarios, los parámetros que definen la entrada al módulo 32 de modelado de inyector se pueden corresponder con parámetros de dispositivos o componentes existentes o parámetros candidato para dispositivos o componentes que se estén diseñando.

40 El sistema 30 de modelado también puede incluir un módulo 60 de cálculo de probabilidad de fallo que recibe la predicción de presión máxima del módulo 32 de modelado de inyector así como datos empíricos para valores de presión máxima, los cuales se pueden almacenar en el almacenamiento 22 de datos históricos, por ejemplo. El módulo 60 de cálculo de probabilidad de fallo determina una probabilidad de fallo utilizando una técnica estadística tal y como la distribución de Weibull de dos períodos.

El módulo 60 de cálculo de probabilidad de fallo puede proporcionar una indicación de la probabilidad determinada a un usuario a través de la interfaz 14 de usuario. Además, en algunas implementaciones, el módulo 50 de selección de parámetro puede utilizar el resultado de la probabilidad de fallo en el módulo 34 para seleccionar un nuevo conjunto de parámetros candidato. Tal y como se describe en mayor detalle a continuación con referencia a la Figura 8, el módulo 50 de selección de parámetro puede iterar entre varios valores candidato para identificar parámetros que produzca una probabilidad de fallo lo suficientemente baja. Entonces, los parámetros se pueden utilizar en la fabricación.

Si se desea, se puede implementar el módulo 32 de modelado de inyector en un servidor o grupo de servidores, y el módulo 50 de selección de parámetro se puede implementar en otro servidor o grupo de servidores. Más generalmente, los componentes ilustrados en la Figura 1 se pueden distribuir entre múltiples sistemas e interconectar de cualquier manera apropiada.

A continuación, se describe un autoinyector de ejemplo que puede ser modelado por el sistema de la Figura 1 con referencia a las Figuras 2A y 2B. Se describe entonces una sucesión de ejemplo de estados operacionales de este autoinyector (la "secuencia de encendido") con referencia a las Figuras 3A - F. Sin embargo, se observa que al menos algunas de las técnicas de la presente descripción se pueden aplicar similarmente a otros dispositivos de administración de fármaco. Por ejemplo, los dispositivos de administración de fármaco generalmente apropiados para la simulación que utilizan las técnicas de la presente descripción pueden incluir inyectores de mano.

Más generalmente, las técnicas de la presente descripción se pueden aplicar a dispositivos en los cuales un componente que hace avanzar un fármaco líquido (u otro líquido) utiliza compresión de bobina, torsión, u otro tipo de almacenamiento de energía mecánica. Además, estas técnicas se pueden aplicar a sistemas no mecánicos tal y como sistemas accionados por propulsores.

AUTOINYECTOR DE EJEMPLO Y SECUENCIA DE ENCENDIDO

Un autoinyector 100 de ejemplo incluye un extremo 102 proximal ilustrado en la Figura 2A y un extremo 104 distal ilustrado en la Figura 2B. El autoinyector 100 es de un tipo para el cual el sistema 30 de modelado puede generar una presión máxima predicha y determinar la probabilidad de fallo. Sin embargo, el autoinyector 100 es solo un ejemplo de un dispositivo de administración de fármaco apropiado, y el sistema 30 de modelado en general puede modelar la ruptura de cristal en una gran variedad de dispositivos en los que un mecanismo ejerce una fuerza en una jeringuilla para administrar un fármaco a un paciente. Como un ejemplo más específico, el sistema 30 de modelado puede modelar la ruptura de cristal en un dispositivo de administración de fármaco que, a diferencia del autoinyector 100, no incluye la auto-inserción.

El autoinyector 100 puede estar configurado como un dispositivo tipo pluma. En algunas realizaciones el autoinyector 100 puede estar configurado como un dispositivo desechable de uso único que administra una dosis fija del fármaco. En otras realizaciones, el autoinyector 100 puede estar configurado como un dispositivo reutilizable. Los dispositivos 10 de inyección de fármaco pueden estar contruidos para administrar múltiples dosis de un fármaco donde las dosis del fármaco pueden ser fijas o pueden establecerse según el usuario/paciente.

Con referencia primero a la Figura 2A, el autoinyector 100 comprende una envuelta o un alojamiento 106, el cual puede estar abierto en el extremo 104 distal y cerrado en el extremo 102 proximal. El alojamiento 106 puede estar construido como un componente único y unitario o construido a partir de múltiples componentes o secciones que están combinadas en una unidad única e integral. El alojamiento puede estar fabricado de plástico, por ejemplo.

El alojamiento 106 encierra un actuador 102 y un manguito 104 del actuador. Se dispone un resorte 106 a lo largo de una varilla 108 de guía de resorte dentro de una varilla 110 del émbolo. Tal y como se ilustra mejor en la Figura 2B, un émbolo-obturador 112 (o simplemente "émbolo") se posiciona en el mismo eje virtual que la varilla 110 del émbolo. Colectivamente, se puede denominar a los componentes 102 - 110 como el "bloque de alimentación", ya que estos componentes almacenan y liberan durante el funcionamiento, energía cinética utilizada por el autoinyector 100. Como se ilustra en mayor detalle en la Figura 2B, una jeringuilla 120 de cristal está recubierta por un portador 122 de jeringuilla. El émbolo 112 se puede mover a través de la cámara de la jeringuilla 120 para hacer avanzar una columna de fluido (es decir, el fármaco) hacia un hombro 128 y dentro de una aguja 124. La porción de la jeringuilla 120 que contiene una porción de la aguja 124 define un área 130 cónica, y el lado opuesto de la jeringuilla 120 define una aleta 121. Un protector 126 de aguja encierra de forma desmontable el área 130 cónica y la aguja 124 antes de activar el autoinyector 100. Antes de retirarlo, el protector 126 de aguja está dentro de una envuelta 132 delantera, que es una porción del alojamiento 106.

Durante el funcionamiento, el paciente retira el protector 120 de aguja, coloca el autoinyector 100 contra su piel, y presiona el botón de activación (no se muestra) o, de lo contrario, inicia el funcionamiento del autoinyector 100. El actuador 102 libera la energía del resorte 106 comprimido. En respuesta, el resorte 106 acciona la varilla 110 del émbolo, lo cual hace a su vez avanzar al émbolo 112 y al accionador 114 de la jeringuilla.

5 Análisis del autoinyector 100 que utiliza vídeo de alta velocidad han demostrado que dos eventos imparten fuerzas de impacto significativas a la jeringuilla. El primer evento tiene lugar cuando la varilla 100 del émbolo móvil entra en contacto con el émbolo 112 estático tras la activación inicial del autoinyector 100. El segundo evento de impacto tiene lugar cuando el portador 122 de jeringuilla móvil entra en contacto con la envuelta 132 delantera estática y el extremo de la extensión de la aguja. Las fuerzas de estos dos impactos pueden romper cristal en índices bajos de incidencia. Si el émbolo 112 se coloca inferiormente en la jeringuilla 120, el primer impacto se vuelve más importante, es decir, más probable de ser la causa de la rotura. Aquí, la profundidad del émbolo se refiere a la distancia entre la parte superior de la aleta 121 hasta la parte superior del émbolo 120. Por consiguiente, "superiormente" se refiere a que el émbolo 120 está más cerca de la aleta 121, e "inferiormente" se refiere a que el émbolo 120 está más lejos de la aleta 121 y más cerca de la aguja 124.

10 Más particularmente, cuando la varilla 110 del émbolo golpea al émbolo 112 se genera un impacto. La carga genera ondas de presión que se propagan a través de la columna de fluido. Para la combinación de materiales y geometrías típicos de jeringuillas de cristal, una onda de presión se "acoplará" al cilindro de cristal mientras se propaga de forma axial. Este acoplamiento resulta en una reducción de la velocidad de onda, y en movimiento radial de la jeringuilla 120. La onda acoplada oscila a través de la jeringuilla 120.

15 Después de que la varilla 110 del émbolo impacte al émbolo 112, la varilla 110 del émbolo, la jeringuilla 120, y el portador 122 de jeringuilla avanzan juntos. Este desplazamiento inserta la aguja 124 en el paciente. Se genera una segunda carga de impacto cuando el portador 122 de jeringuilla impacta al obturador interno en la envuelta 132. El segundo impacto produce una segunda onda de presión que se difunde a través de los mismos componentes. Tanto el golpe de la varilla 110 del émbolo contra el émbolo 112, como el golpe del portador 122 de jeringuilla contra la envuelta 132 delantera producen ondas de presión similares. La onda de presión resulta en una tensión local que en sucesos inferiores puede causar la rotura de la jeringuilla 120 de cristal.

20 Las Figuras 3A - E ilustran una secuencia de encendido de ejemplo de un autoinyector. Para mayor conveniencia, se describe la secuencia con referencia al autoinyector 100 de las Figuras 2A y 2B. La secuencia de encendido puede tardar varios milisegundos en completarse.

25 La Figura 3A ilustra el autoinyector 100 antes de iniciar la secuencia de encendido. El autoinyector 100 se carga con la jeringuilla 100 de cristal, rellena previamente con un fármaco líquido. En esta etapa, el protector 126 de aguja cubre la aguja 124. El resorte 106 no se ha accionado.

30 En la etapa representada en la Figura 3B, el paciente retira el protector 126 de aguja, exponiendo la aguja 124. Entonces, el paciente presiona un botón para activar el dispositivo (Figura 3C). Como resultado, el resorte 106 actúa sobre la varilla 110 del émbolo y el accionador 114 de la jeringuilla. En respuesta, la varilla 110 del émbolo junto con el accionador 114 de la jeringuilla comienzan a avanzar en la dirección de la aguja 124. En esta implementación de ejemplo, el accionador 114 de la jeringuilla avanza con la varilla 112 del émbolo debido a un ajuste con apriete.

35 Después, en la etapa de la Figura 3D, la varilla 110 del émbolo junto con el accionador 114 de la jeringuilla, la jeringuilla 120, y el portador 122 de la jeringuilla comienzan a avanzar en la dirección del punto en el cuerpo del paciente en el que se debe administrar el fármaco. La varilla 110 del émbolo y el accionador 114 de la jeringuilla avanzan lo suficientemente lejos como para dirigir la aguja 124 hacia el interior de la piel. Después de esta etapa, el accionador 114 de la jeringuilla ya no avanza a la misma velocidad que la varilla 110 del émbolo.

40 Con referencia ahora a la Figura 3E, la varilla 110 del émbolo en este punto desacopla el accionador 114 de la jeringuilla y avanza para impactar al émbolo 112, el cual comienza a extruir el fármaco de la jeringuilla 120. Entonces, el émbolo 112 extruye el fármaco de la jeringuilla 120 mediante la aguja 124, tal y como se ilustra en la Figura 3F.

45 En la secuencia de las Figuras 3A - F, la varilla 110 del émbolo no entra en contacto con el émbolo 112 antes de que el accionador 114 de la jeringuilla haga avanzar a la jeringuilla 120. En otra secuencia según la cual el autoinyector 100 puede funcionar, la varilla 110 del émbolo se libera del accionador 114 de la jeringuilla al principio de la secuencia. La varilla 110 del émbolo impacta entonces al émbolo 112 antes de que la jeringuilla 120 y la aguja 124 sean dirigidas hacia el paciente. Tal y como se ha indicado anteriormente, el impacto de la varilla 110 del émbolo en el émbolo 112 se denomina en la descripción del modelado como el "primer impacto", y el evento correspondiente a que el portador 114 de la jeringuilla llega a una parada al final del trayecto se denomina como el "segundo impacto".

50 En una implementación de ejemplo de un autoinyector 100, se ha observado que la varilla 110 del émbolo se desplaza hacia delante lentamente a lo largo de una distancia pequeña (p. ej., aproximadamente 2 mm) tras la activación. Posteriormente, el autoinyector 100 libera completamente la varilla 110 del émbolo, y el modelo entra en un período previo al impacto. En este momento, el portador 122 de la jeringuilla también se desplaza hacia delante (p. ej., haciendo un trayecto de aproximadamente 0,4 - 1,2 mm).

MODELO CINEMÁTICO 1D

Con referencia de nuevo a la Figura 1, el modelo 40 se puede utilizar para modelar el comportamiento de dispositivos de administración de fármaco tal y como el autoinyector 100 descrito anteriormente. En términos generales, el modelo 40 se basa en la conservación del *momentum*, siendo el resorte 106 descrito anteriormente la fuerza impulsora. El modelo 40 utiliza un conjunto de ecuaciones 1D de balance de fuerzas para predecir el historial de presión en el cilindro de la jeringuilla 120, y determinar respuestas dinámicas de los componentes del autoinyector 100 como una función de tiempo. Más particularmente, el modelo 40 describe la cinemática del autoinyector 100 y se puede utilizar para calcular el momento y magnitud de las ondas de presión generadas en la jeringuilla. Con este fin, el modelo 40 utiliza la ecuación de Korteweg para predecir la presión máxima como una función de velocidades de impacto. Tal y como se describe en mayor detalle a continuación, el modelo 40 modela la acústica utilizando el método de las características (una técnica para resolver ecuaciones diferenciales parciales), con el añadido de una única condición límite. Por tanto, el modelo 40 puede capturar la interacción fluido-estructura entre el cristal de la jeringuilla y el producto farmacológico, lo cual es difícil de modelar de otra manera.

Algunos de los parámetros de activación del modelo 40 se pueden desarrollar en cámaras de alta velocidad para capturar velocidades de los componentes móviles de un autoinyector similar al autoinyector 100. Las masas de los componentes individuales del autoinyector 100 se pueden medir utilizando técnicas convencionales. La(s) constante(s) del resorte se pueden medir de forma estática. Las dimensiones geométricas de los componentes del autoinyector 100 se pueden obtener utilizando mediciones de laboratorio o diagramas. Además, el modelo 40 se puede validar utilizando datos experimentales transformados en entradas y salidas del modelo 40.

El resorte 106 se modela como un resorte lineal con una longitud en equilibrio. A los fines del modelo 40, solo es importante la dinámica general del émbolo 112, y el émbolo 112 está representado por un resorte y un amortiguador paralelo. La columna de fluido (es decir, el producto farmacológico) en el dispositivo se modela como un medio acústico, el cual interactúa con la jeringuilla de cristal a través de interacciones fluido-estructura. Un análisis de vídeo de alta velocidad ha mostrado que se extruyeron cantidades muy pequeñas del producto farmacológico durante la activación del autoinyector. Para modelar esta liberación de presión, el extremo de la aguja de la columna de fluido se modeló con una combinación de teoría acústica y teoría de Hagen-Poiseuille. De forma semejante al émbolo, la interacción de la jeringuilla con el portador/la envuelta delantera se modela como un resorte y amortiguador paralelos.

El resultado del modelo 1D cinemático es presión máxima en el extremo de la aguja (donde, según datos empíricos, tiene lugar la rotura). Estas presiones máximas se pueden separar en las presiones máximas asociadas con el primer y el segundo impacto.

El modelo 40 se basa en diversas suposiciones. Estas suposiciones se basan en pruebas experimentales, y/o en análisis de vídeo de alta velocidad, y/o enfoques teóricos conocidos.

En primer lugar, el modelo 40 se basa en la observación de que los efectos 2D y 3D no son significativos (basándose en experimentos con modelos 2D y 3D, que exponen un comportamiento similar al modelo 1D en la jeringuilla). Además, el modelo 40 puede funcionar según la suposición de que la rotura de cristal es independiente del método de generación de presión. Incluso, el modelo 40 puede basarse en la presión dinámica máxima para predecir la rotura de cristal.

Las simplificaciones relacionadas con propiedades de fluido y flujo pueden incluir lo siguiente: El flujo de Hagen-Poiseuille se desarrolla instantáneamente en la aguja; el producto farmacológico se modela como fluido newtoniano; los fenómenos de ondas de presión se aproximan a través de la solución de tubo de choque 1D del método de las características; la velocidad del sonido en el producto farmacológico es equivalente al agua; el flujo a través del cilindro actúa como circulación a tapón 1D; y una presión máxima en el cilindro crea tensión en el embudo. Las simplificaciones relacionadas con el resorte pueden incluir lo siguiente: el resorte y el componente de accionamiento general actúan como un resorte lineal ideal con una fuente de amortiguación; la amortiguación se origina del accionador de la jeringuilla que se aproxima a través de un modelo de fricción seca; el resorte actúa como resorte libre contribuyendo con 1/3 de su masa de forma dinámica; y la dinámica del resorte y el comportamiento de fuerza estática son equivalentes. Las simplificaciones relacionadas con la elasticidad y viscosidad pueden incluir lo siguiente: el émbolo-obturador actúa como un modelo viscoelástico de Voigt; la elasticidad del émbolo se comporta de forma no lineal; las elasticidades dinámica y estática del émbolo son equivalentes; la viscosidad del émbolo se comporta de forma lineal; la conservación del *momentum* se aplica instantáneamente en la porción superior del émbolo tras el impacto; y la jeringuilla y el portador de la jeringuilla no se desplazan independientemente uno de otro. Otras simplificaciones pueden incluir lo siguiente: cuando existe un espacio de aire, se comprime adiabáticamente; la cavitación y las burbujas de aire proporcionan un efecto de amortiguación inapreciable; la cavitación no es significativa para la rotura de cristal; y la piel del paciente se modela como un cuerpo rígido.

Los experimentos han mostrado que un espacio de aire puede estar presente entre la columna de fluido (es decir, el fármaco) y el émbolo 112, cuando el autoinyector 100 se sostiene verticalmente. En una orientación horizontal, la que a veces se utiliza para administrar el fármaco, el aire forma una burbuja que puede desplazarse en la jeringuilla 120. Este espacio de aire puede reducir la presión máxima de manera sustancial únicamente cuando es grande (p. ej.,

varios mm de diámetro); de otro modo, el espacio de aire puede reducir la presión máxima solo de forma marginal. Debido a que la orientación del autoinyector 100 no se puede suponer, y debido a las otras simplificaciones y/o suposiciones citadas anteriormente, el espacio de aire no se utiliza en el modelo 40. En otras realizaciones del módulo 32 de modelado de inyector, sin embargo, el espacio de aire se puede tener en cuenta explícitamente.

5 A continuación, se describe el modelo 40 en detalle con referencia a los diagramas de las Figuras 4A - 6B.

Para hacer una distinción más clara entre elementos idealizados y sus contrapartes en una implementación de ejemplo del autoinyector 100, los componentes de un autoinyector modelado se ilustran utilizando diferentes números de referencia. Por tanto, la Figura 4A ilustra un diagrama cinético previo al impacto de un sistema 200 que incluye un resorte 202 fijado rígidamente en un extremo y acoplado a una varilla 204 del émbolo en el otro extremo. La varilla 204 del émbolo está en ajuste con apriete con un accionador 206 de la jeringuilla. La varilla 204 del émbolo se puede desplazar hacia un émbolo 208 mientras se descomprime el resorte 202.

Los parámetros de entrada para el modelo 40, y las anotaciones correspondientes, se resumen a continuación en la siguiente subsección. Además de estos parámetros de entrada, la descripción a continuación utiliza las siguientes anotaciones: x_{objeto} se refiere a la posición de un objeto, x_{objeto}^0 se refiere a la posición inicial de un objeto, u_{objeto} se refiere a la velocidad de un objeto, u_{objeto}^0 se refiere a la velocidad inicial de un objeto, P_{atm} se refiere a la presión atmosférica, $H = x_{menisco}^0 - x_{émbolo}^0$ se refiere a la altura inicial del espacio de aire, $A_{cilindro} = \pi D_{cilindro}^2/4$ se refiere al área transversal del interior de la jeringuilla, x se refiere a la posición en la jeringuilla, $P(x, t)$ se refiere a la presión en la jeringuilla, $u(x, t)$ se refiere a la velocidad en la jeringuilla, a se refiere a la velocidad de onda de Kortaweg, y $R = D_{cilindro}^2/2$ se refiere al radio interior de la jeringuilla.

20 Tras la activación, el modelo 400 divide el sistema 200 en dos componentes. El primer componente es la varilla 204 del émbolo y el resorte 202, que incluye la masa efectiva para el resorte 202. En un sistema resorte-masa idealizado (resorte de masa constante por longitud de unidad), la velocidad lineal del resorte 202 se contabiliza juntando 1/3 de la masa total del resorte en la masa:

$$M_{resorte+varilla} = M_{resorte} + \frac{M_{varilla}}{3} \quad (1)$$

25 El segundo componente incluye los componentes restantes además de la envuelta del dispositivo (autoinyector):

$$M_{conjunto_portador} = M_{émbolo} + M_{jeringuilla} + M_{fluido} + M_{portador} \quad (2)$$

Tal y como se ilustra en la Figura 4B, actúan dos fuerzas en la varilla 204 del émbolo y los componentes de la jeringuilla. Una fuerza de resorte empuja al componente varilla del émbolo-resorte, y una fuerza de fricción (transmitida a través del accionador de la jeringuilla) conecta la varilla 204 del émbolo con el resto del autoinyector. Se supone que la fuerza dinámica de fricción es constante. En una realización de ejemplo, se determina experimentalmente que la fuerza dinámica de fricción tiene los valores entre 3 y 10 N. La ley de resorte es lineal con longitudes de equilibrio de 13 - 18 cm y las constantes de resorte de 150 - 500 N/m, en una realización de ejemplo. La longitud de equilibrio y la constante de resorte dependen, por supuesto, del tipo de resorte y de variaciones individuales. Primero, el resorte deforma plásticamente una cantidad significativa cuando se coloca en el componente del autoinyector responsable de accionar la jeringuilla (véase la Figura 2A), y segundo, medir la fuerza de resorte en el autoinyector tiene en cuenta de forma automática la fricción interna extra no presente en un sistema de resorte descubierto.

Aplicar la ley de Newton, $F = ma$, a los dos componentes lleva a las ecuaciones (3) y (5) ilustradas a continuación. Las condiciones iniciales, ilustradas en las ecuaciones 6 - 9, establecen que ambas masas comienzan a reposar con posiciones conocidas. En las ecuaciones a continuación, los puntos superiores indican derivadas con respecto al tiempo.

$$M_{varilla+resorte} \ddot{x}_{varilla+resorte} = F_{resorte} - F_{fricción} \quad (3)$$

$$F_{resorte} = -k(x_{varilla+resorte} - L) \quad (4)$$

$$M_{conjunto_portador} \ddot{x}_{conjunto_portador} = F_{fricción} \quad (5)$$

$$x_{varilla+resorte}(t=0) = x_{varilla+resorte}^0 \quad (6)$$

$$x_{\text{conjunto_portador}}(t = 0) = x_{\text{conjunto_portador}}^0 \quad (7)$$

$$\dot{x}_{\text{varilla + resorte}}(t = 0) = 0 \quad (8)$$

$$\dot{x}_{\text{conjunto_portador}}(t = 0) = 0 \quad (9)$$

5 Las posiciones iniciales para la varilla 204 del émbolo, el resorte 202, y el conjunto del portador tienen en cuenta las profundidades iniciales de la varilla y del émbolo así como las distancias de trayecto de activación del dispositivo. Se supone que las velocidades iniciales son inapreciables. Estas ecuaciones son lineales y tienen una solución analítica:

$$x_{\text{varilla + resorte}}(t) = \left[x_{\text{varilla + resorte}}^0 - \left(L - \frac{F_{\text{fricción}}}{k} \right) \right] \cos \left(\sqrt{\frac{k}{M_{\text{varilla + resorte}}}} t \right) + \left(L - \frac{F_{\text{fricción}}}{k} \right) \quad (10)$$

$$x_{\text{conjunto_portador}}(t) = \frac{F_{\text{fricción}}}{2M_{\text{conjunto_portador}}} t^2 + x_{\text{conjunto_portador}}^0 \quad (11)$$

10 El tiempo de impacto se halla equiparando las posiciones de la varilla 204 del émbolo y del émbolo 208 y resolviendo la ecuación para el tiempo de impacto. La ecuación (12) es una ecuación no lineal para t_{impacto} , que sustituye a las ecuaciones (10) y (11) en los períodos respectivos:

$$x_{\text{varilla + resorte}}(t_{\text{impacto}}) = x_{\text{conjunto_portador}}(t_{\text{impacto}}) \quad (12)$$

15 Para resolver esta ecuación no lineal repetidamente, se requiere un valor inicial razonable para el tiempo de impacto. La fuerza de fricción es más pequeña que la fuerza de resorte, por lo tanto, el conjunto del portador solo traslada una pequeña cantidad antes del primer impacto. Por tanto, se puede encontrar un buen valor inicial para el tiempo de impacto al suponer que el período t^2 en la ecuación (12), tras expandir el lado derecho con la ecuación (11), es inapreciable. Entonces, la ecuación (5) se puede resolver de forma exacta, con la forma ilustrada en la ecuación (13):

$$t_{\text{impacto}} \approx \sqrt{\frac{M_{\text{varilla + resorte}}}{k}} \cos^{-1} \left[\frac{x_{\text{conjunto_portador}}^0 - \left(L - \frac{F_{\text{fricción}}}{k} \right)}{x_{\text{varilla + resorte}}^0 - \left(L - \frac{F_{\text{fricción}}}{k} \right)} \right] \quad (13)$$

20 Al utilizar la ecuación (13) como un estimado inicial, se puede utilizar el método de Newton para resolver la ecuación (12) de forma numérica. El resultado de la simulación previa al impacto es el tiempo de impacto junto con las posiciones y velocidades del componente en el impacto:

$$x_{\text{varilla}}(t_{\text{impacto}}) \quad (14)$$

$$x_{\text{varilla + resorte}}(t_{\text{impacto}}) \quad (15)$$

$$x_{\text{conjunto_portador}}(t_{\text{impacto}}) \quad (16)$$

$$25 \quad x_{\text{conjunto_portador}}(t_{\text{impacto}}) \quad (17)$$

Con referencia ahora a la Figura 5A, el primer impacto tiene lugar cuando la varilla 204 impacta al émbolo 208. La Figura 5B ilustra una separación conceptual de una jeringuilla 210 en cuatro componentes en esta etapa previa al impacto. Se puede suponer que la varilla 204 del émbolo impacta de manera inelástica con la parte superior del émbolo

208-1, lo que se supone que contiene ¼ de la masa del émbolo 208. La masa restante (componente 208-2) se asigna a la jeringuilla 210. Durante todo el primer y el segundo impacto, se puede suponer que la varilla 204 del émbolo se mantiene en contacto con la parte superior del émbolo 208-1, y que la jeringuilla 210 y el portador de la jeringuilla se desplazan juntos en todo momento. Se pueden hacer un seguimiento de cuatro posiciones en este sistema, tal y como se ilustra en la Figura 5A: el botón de la varilla del émbolo/la parte superior (220) del émbolo, la parte inferior (222) del émbolo, la parte superior del menisco (224), y la parte inferior de la jeringuilla 210 (226).

A excepción del tubo de choque entre el menisco y la jeringuilla 210, las fuerzas en el sistema se pueden modelar con resortes y amortiguadores, tal y como se ilustra en la Figura 5C.

Las fuerzas de amortiguación están rodeadas en la Figura 5C, y las fuerzas de resorte no están rodeadas. Las fuerzas de fricción seca del resorte y del accionador de la jeringuilla son las mismas que en el modelo anterior, en las que la fricción seca resiste el movimiento entre el accionador de la jeringuilla y la varilla del émbolo. Las fuerzas internas en la jeringuilla 210 se modelan como un elástico de Voigt. La amortiguación es lineal, pero la fuerza de resorte, la cual se puede medir de forma experimental, puede ser no lineal. El resorte 202 se modela al incluir un período cuadrático al resorte lineal estándar con una longitud de equilibrio. El émbolo 208 interactúa con la jeringuilla 210 mediante contacto directo así como una fina capa de aceite, y la interacción se modela como un período de amortiguación lineal. Cuando se incluye el espacio de aire, se modela como un resorte utilizando una aproximación de compresión adiabática. El fluido en la jeringuilla 210 se modela utilizando las ecuaciones de Korteweg descritas a continuación, junto con condiciones límite apropiadas.

Aún con referencia a la Figura 5C, las fuerzas resultantes en el sistema son las siguientes, donde las velocidades se indican con una u :

$$F_{resorte} = k(L - x_{varilla}) \quad (18)$$

$$F_{amortiguación_accionamiento_jeringuilla} = signo(u_{varilla} - u_{jeringuilla})F_{fricción} \quad (19)$$

$$F_{resorte_émbolo} = k_1(x_{émbolo} - x_{varilla} - L_{émbolo}) - k_2(x_{émbolo} - x_{varilla} - L_{émbolo})^2 \quad (20)$$

$$F_{amortiguación_émbolo} = C_{émbolo}(u_{varilla} - u_{émbolo}) \quad (21)$$

$$F_{fricción_jeringuilla} = C_{jeringuilla}(u_{jeringuilla} - u_{émbolo}) \quad (22)$$

$$P_{espacio_aire} = P_{atm} \left(\frac{H}{x_{menisco} - x_{émbolo}} \right)^\gamma \quad (23)$$

$$F_{espacio_aire} = P_{espacio_aire} A_{cilindro} \quad (24)$$

$$F_{tubo_choque} = (P_{tubo_choque}(extremo_aguja) - P_{atm})A_{cilindro} \quad (25)$$

Las fuerzas se convierten en ecuaciones de movimiento utilizando la ley de Newton, $F = ma$, de nuevo:

$$\left(M_{varilla} + \frac{1}{3}M_{resorte} + \frac{1}{4}M_{émbolo} \right) \ddot{x}_{varilla} = F_{resorte} - F_{amortiguación_accionamiento_jeringuilla} - F_{resorte_émbolo} - F_{amortiguación_émbolo} \quad (26)$$

$$\frac{3}{4}M_{émbolo} \ddot{x}_{émbolo} = F_{resorte_émbolo} + F_{amortiguación_émbolo} - F_{fricción_émbolo} - F_{espacio_aire} \quad (27)$$

$$u_{menisco} = u_{tubo_choque}(extremo_émbolo) \quad (28)$$

$$(M_{jeringuilla} + M_{portador} + M_{fluido}) \ddot{x}_{jeringuilla} = F_{amortiguación_accionamiento_jeringuilla} + F_{fricción_émbolo} + F_{presión_choque} \quad (29)$$

Las condiciones iniciales se especifican al aplicar la conservación del *momentum* al resultado previo al impacto, para las ecuaciones (14) - (17). El modelo también puede funcionar sin un espacio de aire. En este caso, $F_{\text{espacio_aire}}$ se reemplaza por la ecuación (30):

$$F_{\text{choque_émbolo}} = P_{\text{tubo_choque}}(\text{extremo_émbolo})A_{\text{cilindro}} \quad (30)$$

- 5 La presión de fluido en la jeringuilla 210 se puede modelar con una ecuación de Korteweg de una dimensión, con la presión y velocidad de los recorridos como funciones de distancia axial y tiempo:

$$\frac{\partial P}{\partial t} = -\rho a^2 \frac{\partial u}{\partial x} \quad (31)$$

$$\frac{\partial u}{\partial t} = -\frac{1}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} \quad (32)$$

- 10 Las ecuaciones (31) y (32) se pueden resolver con el método de las características. La velocidad de onda, a , se calcula con la ecuación (33) de Korteweg. La velocidad de onda depende de la velocidad del sonido, densidades, y geometrías de los sistemas fluidos y sólidos, tal y como se ilustra en la ecuación (34).

$$a = \frac{c_{\text{fluido}}}{\sqrt{1 + \beta}} \quad (33)$$

$$\beta = \left(\frac{c_{\text{fluido}}}{c_{\text{sólido}}} \right)^2 \left(\frac{\rho_{\text{fluido}}}{\rho_{\text{sólido}}} \right) \left(\frac{2R}{h} \right) \quad (34)$$

- 15 El tubo está dividido en N elementos iguales de tamaño Δx . Entonces, se puede seleccionar una etapa de tiempo basándose en la velocidad de onda y tamaño de la etapa.

$$\Delta t = \frac{\Delta x}{a} \quad (35)$$

- 20 En el comienzo del primer impacto, la velocidad en cada nodo se establece según el resultado de la velocidad de la jeringuilla mediante el modelo previo al impacto de las Figuras 4A y 4B. La presión se establece a la presión atmosférica. En cada etapa de tiempo posterior, se actualizan notas interiores (excluyendo los nodos cerca del émbolo y de la aguja) con las ecuaciones (36) y (37):

$$P(x, t + \Delta t) = \frac{1}{2} (P(x - \Delta t, t) + P(x + \Delta t, t)) + \frac{\rho a}{2} (u(x - \Delta t, t) - u(x + \Delta t, t)) \quad (36)$$

$$u(x, t + \Delta t) = \frac{1}{2\rho a} (P(x - \Delta t, t) - P(x + \Delta t, t)) + \frac{1}{2} (u(x - \Delta t, t) + u(x + \Delta t, t)) \quad (37)$$

Existen dos posibles condiciones límite cerca de la aguja. En ambos casos, el nodo límite se actualiza con la ecuación

$$(38): \quad \frac{P(0, t + \Delta t)}{\rho a} - u(0, t + \Delta t) = \frac{P(\Delta x, t)}{\rho a} - u(\Delta x, t) \quad (38)$$

- 25 En ambos casos, el lado derecho de la ecuación se conoce al comienzo de la etapa de tiempo. Si está presente el espacio de aire, $P(0, t + \Delta t)$ se establece como la presión del espacio de aire, y se utiliza la ecuación para resolver la velocidad desconocida. Si no hay espacio de aire, la velocidad del lado izquierdo se especifica como la velocidad de la parte inferior del émbolo, y la ecuación se resuelve para la presión desconocida.

- 30 La ecuación en el extremo de la aguja se implica más porque se expulsa algo de líquido a través de la aguja. Hay dos incógnitas al comienzo de una etapa de tiempo: u y P en el límite de la aguja, de manera que se requieren dos ecuaciones. La primera ecuación viene del método de las características:

$$\frac{P(L, t + \Delta t)}{\rho a} + u(L, t + \Delta t) = \frac{P(L - \Delta x, t)}{\rho a} - u(L - \Delta x, t) \quad (39)$$

Se conoce el lado derecho, mientras que las incógnitas aparecen en el lado izquierdo. La ecuación restante se deriva al asumir que P y u siguen la ley de Hagen-Poiseuille:

$$u(L, t + \Delta t)A_{cilindro} = u_{jeringuilla}A_{cilindro} + \frac{\pi D_{aguja}^4}{128 \mu L_{aguja}} (P(L, t + \Delta t) - P_{atm}) \quad (40)$$

5 Resolver ambas ecuaciones de forma simultánea permite actualizar u y P en el límite de la aguja. La velocidad de la jeringuilla aparece porque el volumen de extrusión se basa en la diferencia de velocidad entre la velocidad media en el tubo de choque y la velocidad de la jeringuilla.

10 Con referencia ahora a la Figura 6A, el segundo impacto se produce cuando el portador entra en contacto con un pequeño reborde en el interior de la envuelta. Las ecuaciones son idénticas al primer impacto además del añadido de dos nuevas fuerzas, las cuales están rodeadas con un óvalo en la Figura 6B.

La fuerza de impacto entre la envuelta y la jeringuilla/portador se modela con un elemento lineal viscoelástico de Voigt. Se aplican las siguientes fuerzas extra a la jeringuilla:

$$15 \quad F_{resorte_portador_envuelta} = k_{portador_envuelta} (x_{jeringuilla} - x_{envuelta}) \quad (41)$$

$$F_{amortiguación_portador_envuelta} = C_{portador_envuelta} u_{jeringuilla} \quad (42)$$

ENTRADAS AL MODELO CINEMÁTICO 1D

20 En términos generales, el modelo 40 descrito anteriormente puede recibir parámetros que especifican propiedades físicas de la jeringuilla 120 o 210, el autoinyector 100 o 200, y el fármaco con el cual la jeringuilla 120 o 210 se rellena previamente. Estos parámetros se pueden referir a geometría, fricción, masa, viscosidad, elasticidad, etc. Algunos de estos parámetros de entrada se citan a continuación. En algunas realizaciones, se pueden utilizar parámetros adicionales o, por otro lado, se pueden omitir algunos de los parámetros citados a continuación. Más particularmente, en algunos escenarios, solo se pueden recibir subconjuntos de los parámetros citados a continuación, y los parámetros restantes se pueden fijar en valores constantes determinados o se pueden eliminar del modelo, dependiendo de la realización.

25 Los parámetros de entrada geométricos pueden incluir parte o todo de lo siguiente: profundidad del émbolo, grosor de la pared de la varilla del émbolo, longitud de la varilla de activación del émbolo, diámetro ($D_{cilindro}$) del cilindro de la jeringuilla, grosor (h) de la pared de la jeringuilla, volumen (V_{fluido}) del fluido, longitud de activación del portador de la jeringuilla, profundidad de la varilla del émbolo, longitud de la varilla guía, longitud de la base de la varilla guía, longitud de la inserción de la aguja, longitud (L_{aguja}) de la aguja, diámetro (DM_{aguja}) de la aguja, longitud del resorte (L) estirado. Los parámetros de entrada relacionados con la masa de varios componentes pueden incluir uno o más de los siguientes: masa ($M_{portador}$) del portador de la aguja, masa de la jeringuilla rellena previamente con el fármaco ($M_{fluido} + M_{jeringuilla}$), masa del émbolo, el cual también se puede denominar "émbolo-obturador" ($M_{émbolo}$), masa de la varilla ($M_{varilla}$), masa del resorte ($M_{resorte}$). Los parámetros de entrada viscoelásticos pueden incluir parámetros (k_1 y k_2) de elasticidad del émbolo, plasticidad ($C_{émbolo}$) del émbolo, amortiguación ($C_{fricción_jeringuilla}$) viscosa del émbolo-jeringuilla, elasticidad ($k_{portador_envuelta}$) de la envuelta delantera, y amortiguación ($C_{portador_envuelta}$) de la envuelta delantera. Los parámetros de entrada de la interacción (FSI) fluido-estructura pueden incluir uno o más de los siguientes: velocidad (C_{fluido}) del sonido del fluido, velocidad ($C_{sólido}$) del sonido del sólido, viscosidad (μ) del fluido, densidad (ρ) del fluido, densidad del sólido para el cristal ($\rho_{sólido}$). Otros parámetros pueden incluir fricción ($F_{fricción}$) del accionador de la jeringuilla y constante (k) del resorte.

TÉCNICAS ALTERNATIVAS DE MODELADO

45 Como una alternativa a las técnicas descritas anteriormente, se puede construir un modelo asimétrico 2D, que aproxima el fluido como un medio acústico en contacto con la jeringuilla a través de una interacción fluido-estructura. Los componentes sólidos se pueden modelar como elásticos lineales con componentes viscosos adicionales. Otra alternativa es un modelo 3D que no tiene en cuenta el fluido en la jeringuilla. Los experimentos han mostrado que estos modelos 2D y 3D producen resultados similares.

Sin embargo, estos modelos a gran escala no son tan útiles como herramientas de predicción. Una razón es que, como resultado de cuestiones numéricas, los modelos solo convergen en velocidades de impacto bajas. Los tiempos de simulación largos restringen la exploración del dispositivo en dos configuraciones de dispositivo diferentes. Además, los modelos predicen de forma consistente que la jeringuilla debe romperse en la región debida, mientras que los datos empíricos muestran que los eventos de rotura suelen originarse en la región cónica.

Además, los resultados para el modelado 2D y 3D dependen en gran medida del parámetro de penalización utilizado en las regiones de contacto. Este parámetro es un valor numérico no físico utilizado para evitar que las regiones computacionales se interpenetren. La dependencia de los resultados del parámetro de penalización indica que las condiciones límite de contacto no se capturan de forma precisa. Asimismo, estos modelos predicen tensiones del cristal extremadamente altas que destruirían la mayoría de las jeringuillas. Los datos empíricos no apoyan estas predicciones.

Sin embargo, el modelado 2D y 3D apoya la teoría de que las tensiones de tracción en el cristal, las cuales causan fallos, se crean por las ondas de presión en la columna de fluido, que un modelo acústico es una aproximación apropiada para la columna de fluido, y que una dinámica del émbolo detallada tiene un efecto insignificativo en las ondas de presión.

Como una alternativa a las técnicas descritas anteriormente, se puede utilizar un Método de Elementos Finitos (FEM) para predecir la tensión máxima en elementos estructurales durante el impacto. Sin embargo, las técnicas FEM contienen un error inherente y suelen generar una gran cantidad de ruido numérico. Además, los enfoques FEM son caros computacionalmente. Los experimentos han mostrado que, cuando se implementa en un portátil, el sistema de la Figura 1 solo tarda varios minutos en modelar la interacción entre un autoinyector, una jeringuilla, y un fármaco para determinar la probabilidad de fallo, mientras que modelar esta interacción utilizando un enfoque FEM apropiado tarda horas.

Por el contrario, la velocidad a la cual se pueden ejecutar las técnicas de modelado de la presente descripción facilita el uso de la simulación Monte Carlo. En términos generales, la simulación Monte Carlo es una técnica eficaz para examinar la variabilidad de resultados para un conjunto dado de entradas con variación conocida. A pesar de que es teóricamente posible llevar a cabo simulaciones Monte Carlo con una técnica FEM, este enfoque no es práctico, ya que las simulaciones Monte Carlo son propensas a presentar dificultades para converger a lo largo de un amplio rango de entradas.

Se observa también que el modelo 40 predice la presión máxima en la jeringuilla, la cual se puede medir directamente para llevar al modelo 40 a la precisión, mientras que una FEM típica predice la tensión. La tensión es una propiedad inferida, y como tal no se puede medir directamente.

APLICACIÓN DE LOS DATOS EMPÍRICOS A LOS MODELOS

En una realización, el modelo 40 utiliza varias constantes de amortiguación que se derivan de datos experimentales (empíricos). Por ejemplo, se pueden utilizar técnicas para capturar vídeo de alta velocidad para medir la velocidad de la varilla, velocidad de la jeringuilla, presión, etc. en múltiples ocasiones para un determinado autoinyector. Los experimentos se pueden repetir múltiples veces para generar una muestra de datos fiable. Entonces, el sistema 10 puede almacenar la muestra de datos en la base de datos 22 histórica, por ejemplo (véase la Figura 1). Por consiguiente, el sistema 10 puede utilizar parámetros derivados de datos experimentales para modelar autoinyectores que comparten algunas de las propiedades del autoinyector real. En una realización de ejemplo, el modelo 40 utiliza las siguientes constantes de amortiguación: (i) fricción del accionador de la jeringuilla, que es la fricción entre el accionador de la jeringuilla y la varilla del émbolo, (ii) amortiguación interna del émbolo, (iii) fricción émbolo-jeringuilla, y (iv) la constante de amortiguación de la envuelta.

Con referencia a la Figura 7, el bloque de alimentación de un autoinyector real determinado se puede probar sin una jeringuilla, un portador de la jeringuilla, una envuelta delantera, etc. para producir una gráfica 300, en la que los puntos de datos ilustran mediciones de la velocidad de la varilla como una función de tiempo (el "trazo de la velocidad"). En este ejemplo, el diagrama es una media de diez intentos. Entonces, el trazo de la velocidad se puede comparar con las predicciones analíticas del modelo previo al impacto (véanse las Figuras 4A y 4B), y la fricción émbolo-jeringuilla se puede ajustar con menos recuadros. En la Figura 7, la línea 302 ilustra la predicción teórica tras ajustar la fricción del accionador de la jeringuilla. La fricción del accionador de la jeringuilla se puede evaluar por cada combinación de resorte/bloque de alimentación individual, ya que este parámetro puede variar de forma significativa a lo largo de diferentes configuraciones de un autoinyector.

Tras ajustar el modelo previo al impacto, la amortiguación interna del émbolo y la fricción émbolo-jeringuilla aparecen en el modelo del primer impacto (véanse las Figuras 5A -5C) como nuevos parámetros. Para ajustar la amortiguación interna del émbolo, se puede medir la presión máxima del primer impacto sobre un rango de velocidades de impacto. Tal y como se ilustra en la gráfica 310 de la Figura 8, la relación es aproximadamente lineal sobre un amplio rango de velocidades de impacto. Los experimentos muestran que el espacio de aire entre el émbolo y el menisco tiene un efecto relativamente pequeño en las mediciones de la presión máxima. En el modelo de espacio de aire, la singularidad

en la aproximación adiabática puede causar una presión máxima elevada irreal y una relación no lineal entre la velocidad y la presión del impacto, ya que el impacto real hace que el aire se arrastre en el fármaco. Por consiguiente, el espacio de aire se puede eliminar de todas las simulaciones utilizadas para predecir presiones máximas. Esto resulta en una simplificación más precisa físicamente. Al menos los recuadros ajustados 312 se pueden utilizar para determinar la amortiguación del émbolo.

En cuanto a la fricción émbolo-jeringuilla, este parámetro depende en gran medida de la siliconización de la jeringuilla y de la configuración del émbolo individual. Tal y como se ilustra en la Figura 9, este parámetro se puede ajustar comparando los trazos de vídeo de alta velocidad de la varilla 320 y la velocidad 322 de la jeringuilla inmediatamente después del primer impacto pero antes del segundo impacto. La varilla del modelo y las curvas de la jeringuilla del modelo son 326 y 328, respectivamente. A pesar de que el espacio de aire tiene un efecto inapreciable en la presión máxima, suele tener un gran efecto en el trazo de la velocidad tras el primer impacto. Por tanto, se puede reintroducir un espacio de aire para esta serie de simulaciones. La fricción émbolo-jeringuilla se puede ajustar, manual o automáticamente, a los datos en la gráfica 320.

Finalmente, la constante de amortiguación de la envuelta puede derivarse de las mediciones del segundo impacto. En el modelo 40, la fuerza máxima del segundo impacto está directamente relacionada con la velocidad de impacto con una constante de proporcionalidad equivalente a la constante de amortiguación de la envuelta. Por tanto, la constante de amortiguación se puede leer de la pendiente de la línea 330 en la Figura 1, que ilustra la relación entre la fuerza máxima y la velocidad de impacto.

En una realización de ejemplo, el módulo 50 de selección de parámetro determina automáticamente las constantes (i) - (iv) de amortiguación utilizando datos experimentales almacenados en la base de datos 22 histórica y almacena los resultados en la base de datos 20 de parámetros. En otras realizaciones, algunas o todas las constantes (i) - (iv) de amortiguación se pueden determinar por separado e introducirse al modelo 40 a través de los controles de la interfaz de usuario proporcionada por el módulo 50 de selección de parámetro. Por ejemplo, un operador puede elegir introducir algunos de los valores manualmente.

UTILIZAR MODELOS EN SIMULACIONES MONTE CARLO

Tal y como se ha descrito anteriormente, los resultados principales del modelo 40 son presiones máximas experimentadas en el primer y segundo impacto para las variadas configuraciones de interés. Las simulaciones Monte Carlo se pueden llevar a cabo para predecir tanto la media de presiones máximas como los rangos que probablemente se vean en el campo, es decir, cuando el autoinyector modelado se fabrica.

Existen cuatro etapas en una simulación Monte Carlo general: (i) se define un campo de posibles entradas (en esta simulaciones, las entradas son fuerzas de resorte, profundidad del émbolo, etc.); (ii) las entradas se generan aleatoriamente desde una distribución de probabilidad (en estas simulaciones, se utiliza una variable aleatoria normal con una desviación media estándar medida para cada parámetro de entrada), (iii) se llevan a cabo computaciones determinísticas para todos los conjuntos de entrada generados; y (iv) los resultados son totales de presiones máximas para el primer y segundo impacto. Para cada configuración candidata, se pueden medir valores medios para cada parámetro de entrada, y se pueden medir o aproximar desviaciones estándar. En cada simulación, se pueden extraer parámetros de distribuciones normales con medios correspondientes y desviaciones estándar. Se ilustra una distribución 340 de muestra en la Figura 11. Esta distribución se basa en el modelo 40 produciendo cien simulaciones independientes, en cada una de las cuales se registra una presión máxima. Para esta simulación, se ha utilizado una profundidad nominal del émbolo de 10,5 mm.

La misma distribución 340 ilustra que, primero, la presión máxima media es considerablemente más alta para el segundo impacto en las profundidades del émbolo seleccionadas para la simulación. Segundo, la desviación estándar para la primera presión máxima del primer impacto es más alta que el segundo impacto. Los experimentos muestran que esto es principalmente un resultado de la variabilidad del bloque de alimentación. Finalmente, las distribuciones se pueden aproximar razonablemente como normales, de modo que cada distribución se puede especificar de forma precisa utilizando la desviación media y estándar. Se han llevado a cabo múltiples experimentos, y todas las simulaciones Monte Carlo han mostrado distribuciones similarmente normales.

UTILIZAR MODELOS CON MÉTODOS TAGUCHI

Otra aplicación posible del modelo 40 descrito anteriormente es utilizar un método Taguchi de dos niveles para explorar el espacio de diseño de la variedad de autoinyectores. Taguchi es una forma específica de una metodología de Diseño de Experimentos utilizada para identificar las mayores variables influyentes en un espacio multivariable (el Diseño de Experimentos es un conjunto de métodos utilizados para identificar selección y secuencia experimental para maximizar el valor de la información generada). Se puede identificar un valor alto y bajo para un subconjunto de las variables de entrada. Se puede diseñar un conjunto de simulaciones N, de modo que cada par de parámetros se combina en las cuatro formas posibles (bajo-bajo, bajo-alto, alto-bajo, y alto-alto).

Las presiones máximas se pueden modelar para todas las simulaciones N . De acuerdo con los resultados, se puede calcular un valor señal-ruido (SNR) para cada experimento. Para cada parámetro, el valor medio del SNR se puede calcular por separado para las simulaciones con un valor de parámetro bajo y las simulaciones con un valor de parámetro alto. La diferencia (Δ) entre valores SNR (el conjunto bajo de simulaciones comparado con el conjunto alto de simulaciones) indica la importancia de cada parámetro en las presiones máximas. Se asocian valores absolutos mayores para Δ con parámetros más importantes.

Por ejemplo, después de N intentos, los resultados de un método Taguchi para el modelo 40 pueden ser un primer valor Δ para la constante de resorte, generado para el primer impacto, y un segundo valor Δ para la constante de resorte, generado para el segundo impacto. Para una configuración de ejemplo de un autoinyector modelado, valores Δ relativamente altos para la constante de resorte indican que la constante de resorte es un parámetro significativo para el primer impacto así como el segundo impacto. Sin embargo, un primer valor Δ y un segundo valor Δ se pueden producir de manera similar para el parámetro de la longitud del resorte para el primer impacto y el segundo impacto, respectivamente, y un primer valor Δ relativamente bajo puede indicar que la longitud del resorte no es un parámetro importante para el primer impacto pero es un parámetro importante para el segundo impacto. Como incluso otro ejemplo, se puede producir un primer valor Δ y un segundo valor Δ para el parámetro que especifica la distancia de activación de la varilla. Tanto el primer valor Δ como el segundo valor Δ pueden ser relativamente bajos, lo que indica que este parámetro no es importante ni para el primer impacto ni para el segundo impacto.

Con referencia de nuevo a la FIG. 1, el sistema 30 de modelado puede proporcionar controles UI apropiados para seleccionar N , especificando parámetros para intentos del método Taguchi, mostrando y tabulando los valores Δ , etc. El sistema 30 de modelado puede implementar la funcionalidad de Taguchi en el módulo 50 de selección de parámetros, por ejemplo.

CARACTERIZACIÓN DEL IMPACTO DE LA ROTURA DE CRISTAL

El módulo 60 de cálculo de probabilidad de fallo puede utilizar la distribución de Weibull de dos períodos porque este enfoque genera predicciones más precisas, particularmente al final de la "larga cola": Esto resulta especialmente útil cuando se modelan autoinyectores que suelen administrar fármacos de alta viscosidad. Sin embargo, en otras implementaciones se pueden utilizar otras técnicas, tal y como utilizar una función de ajuste logístico, una función de ajuste logarítmico-logístico, una función de ajuste mediante splines, o una función de ajuste gaussiano.

En términos generales, la rotura de cristal tiene lugar cuando se aplica tensión a un tamaño de defecto de una superficie crítica en el cristal. El término "defecto" aquí se refiere a una variación geométrica a escala microscópica que cumple las especificaciones de fabricación, y generalmente no se detecta por los métodos de producción de corriente. Las superficies cónicas de la aguja están formadas de manera libre, y por tanto estos defectos son inherentes a la formación de la jeringuilla. El origen de la fractura del cristal tiene lugar donde se aplica la mayor tensión al mayor defecto de superficie. Esto se puede denominar como el fenómeno del "eslabón más débil": La tensión en el cristal se puede expresar por la relación en la ecuación (43):

$$\delta = K_c \times P \tag{43}$$

Los datos de ejemplo recogidos de un estudio de caracterización muestran un comportamiento indicativo de una subida exponencial seguida de una bajada exponencial con el punto de inflexión en una determinada probabilidad de rotura (p. ej., 50%). Esta observación y la base del fenómeno del "eslabón más débil" para la fractura de cristal llevan a una distribución de dos parámetros de Weibull ajustada a los datos siguiendo la ecuación (44):

$$P_f = 1 - \exp\left(-\left(\frac{\delta}{\delta_0}\right)^m\right) \tag{44}$$

La probabilidad de rotura de cristal (P_f) es una función de tensión (σ) local, geometría (σ_0) de la superficie, y calidad (m) de la superficie del cristal. Este enfoque utiliza una presión máxima como equivalente de tensión ya que la tensión no se puede medir directamente en la jeringuilla. La ecuación (43) demuestra que la tensión es directamente proporcional a la presión (P) suponiendo una distribución aleatoria de los defectos de la superficie con el factor (K_c) de concentración.

Entonces, el módulo 60 de cálculo de probabilidad de fallo puede extrapolar el ajuste a las presiones observadas proporcionadas por el dispositivo de administración de fármaco y utilizar el ajuste extrapolado para predecir la probabilidad de rotura de cristal con diferentes configuraciones del dispositivo de administración de fármaco. Por ejemplo, el módulo 60 de cálculo de probabilidad de fallo puede predecir probabilidades de rotura de cristal en la jeringuilla 120 (véanse las Figuras 2A - 3F) para diferentes conjuntos de parámetros del autoinyector 100, tal y como la constante de resorte, la masa de la jeringuilla, la densidad del fármaco, etc.

En una realización, la estimación en la incertidumbre de la predicción de rotura de cristal se divide en tres componentes: (i) incertidumbre de muestreo estadístico (basada en un porcentaje del valor absoluto), (ii) incertidumbre de medición (basada en un porcentaje del valor absoluto), y (iii) tendencia de ajuste comparada con datos de campo reales (basada en tendencia baja y alta). La tendencia apropiada se puede basar puramente en la diferencia de valor absoluto entre la predicción y el valor de campo presentado.

MÉTODOS DE EJEMPLO

La Figura 12 es un diagrama de flujo de un método de ejemplo para determinar índices de fallo predichos de dispositivos de inyección de fármaco. El método se puede implementar en el sistema 30 de modelado, por ejemplo. Más generalmente, el método 400 se puede implementar como un conjunto de instrucciones almacenadas en un medio no transitorio legible por ordenador y ejecutable en uno o más procesadores.

El método 400 comienza en el bloque 402, donde se reciben los parámetros para un dispositivo de inyección de fármaco. En los bloques 404 y 406, se reciben los parámetros para una jeringuilla y un fármaco, respectivamente. Tal y como se ha descrito anteriormente, estos parámetros pueden incluir entradas geométricas relacionadas con el émbolo, la profundidad del émbolo, la jeringuilla, la longitud del resorte, etc.; parámetros de masa habituales relacionados con la jeringuilla, el émbolo, el resorte, etc.; parámetros de entrada viscoelásticos; etc.

Algunos o todos estos parámetros se pueden recibir a través de la interfaz de usuario del módulo 50 de selección de parámetros. Algunos parámetros, tal y como constantes de amortiguación, pueden derivarse utilizando datos experimentales tal y como se ha descrito anteriormente. Además, en algunos escenarios, algunos de los parámetros de entrada se generan automáticamente de manera iterativa con el fin de generar y comparar posteriormente resultados respectivos. Por ejemplo, el módulo 50 de selección de parámetros puede iterar entre múltiples valores de la profundidad del émbolo en un determinado rango $[D_1, D_2]$, con una etapa S , mientras los otros parámetros se mantienen igual (o ajustados únicamente en vista del cambio de la profundidad del émbolo). El módulo 32 de modelado de inyector puede generar respectivos valores de presión máxima predichos para cada valor de la profundidad del émbolo y determinar qué valores producen resultados aceptables, qué valores producen resultados óptimos, etc. Si se desea, el módulo 50 de selección de parámetro puede ajustar automáticamente múltiples parámetros al mismo tiempo cuando se busca un conjunto aceptable de parámetros de configuración.

Aún con referencia a la Figura 12, los parámetros recibidos se aplican al modelo para generar presiones predichas en el bloque 408. A continuación, en el bloque 410, se reciben los datos experimentales (empíricos) para las presiones máximas. En términos generales, los valores experimentales se pueden obtener de cualquier manera apropiada, y pueden variar en calidad dependiendo del número de muestras probadas, de cuánto se corresponden los parámetros de los dispositivos probados con los parámetros de entrada en el modelo, etc.

La probabilidad de fallo se determina en el bloque 412 utilizando resultados de presión máxima predichos por el modelo y los datos empíricos recibidos en el bloque 410. Con este fin, se puede aplicar la distribución de Weibull de dos períodos, u otra técnica estadística apropiada.

A continuación, en el bloque 414, se proporciona una indicación de la probabilidad de fallo determinada a un usuario a través de una interfaz de usuario, o se puede utilizar la probabilidad de fallo determinada en un proceso automatizado para modificar uno o varios parámetros y volver a aplicar los parámetros al modelo. Este enfoque se describe en mayor detalle a continuación con referencia a la Figura 13.

Con referencia ahora a la Figura 13, un método 450 también se puede complementar en el sistema 30 de modelado como un conjunto de instrucciones almacenadas en un medio no transitorio legible por ordenador y ejecutable en uno o más procesadores. El método 450 es aplicable a dispositivos de inyección de fármaco tal y como el autoinyector 100 descrito anteriormente.

El método 450 comienza en el bloque 452, donde se reciben un conjunto de parámetros "fijos". Por ejemplo, un operador que utilice el sistema 30 puede decidir ajustar los parámetros de la jeringuilla y del fármaco por distintas razones de negocio, y decidir variar únicamente los parámetros del dispositivo de inyección de fármaco. Por supuesto, el operador también puede fijar algunos de los parámetros del dispositivo de inyección de fármaco (o al menos imponer determinadas restricciones estrictas en esos parámetros, tal y como pequeños rangos de valores permisibles).

En el bloque 454, se recibe un conjunto de parámetros candidato para el dispositivo de inyección de fármaco. Algunos de estos parámetros se pueden generar automáticamente. En el bloque 456, los parámetros obtenidos en el bloque 452 y 454 se aplican al modelo cinemático 1D para generar una presión máxima, y la probabilidad de fallo se determina utilizando la presión máxima predicha y datos empíricos en el bloque 458 (similar al método 400 descrito anteriormente).

La probabilidad resultante se compara entonces con un valor umbral determinado en el bloque 460. Si se determina que la probabilidad es aceptable, el flujo procede al bloque 462, donde el conjunto de parámetros aplicados al modelo se selecciona como una configuración aceptable. Por el contrario, si se determina que la probabilidad supera el umbral

y por consiguiente se considera inaceptable, el flujo vuelve al bloque 454, donde se genera un nuevo conjunto de parámetros candidato (o recibidos de un operador, en un escenario alternativo).

Más particularmente, como resultado de ejecutar el bloque 462, se pueden inicializar acciones de mejora. Por ejemplo, el diseño del autoinyector se puede modificar para reducir la presión en la jeringuilla. Según un escenario de ejemplo, se puede utilizar una aguja diferente para reducir la fuerza de extrusión requerida del fármaco, lo que a su vez permite utilizar un resorte de menor fuerza. El método se completa tras ejecutar el bloque 462.

CONSIDERACIONES ADICIONALES

Se debe comprender que las técnicas descritas anteriormente se pueden utilizar con diferentes dispositivos que administran, o utilizan durante el funcionamiento, líquidos de alta viscosidad. Estos dispositivos incluyen pero no se limitan a los autoinyectores, y los líquidos de alta viscosidad incluyen pero no se limitan a los fármacos. Por tanto, a pesar de

La descripción anterior describe distintos sistemas y métodos para utilizar con un dispositivo de administración de fármaco. Debe quedar claro que el sistema, el dispositivo o métodos de administración de fármaco pueden además comprender el uso de un medicamento citado a continuación con la salvedad de que la siguiente lista no se debe considerar ni inclusiva ni limitante. El medicamento se encontrará en un depósito. En algunos casos, el depósito es un recipiente primario que ni se rellena ni se rellena previamente al tratamiento con el medicamento. El recipiente primario puede ser un cartucho o una jeringuilla rellena previamente.

Por ejemplo, el dispositivo de administración de fármaco o más específicamente el depósito del dispositivo se puede rellenar con factores estimulantes de colonia, tal y como factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF). Dichos agentes G-CSF incluyen, pero no se limitan a, Neupogen® (filgrastim) y Neulasta® (pegfilgrastim). En otras realizaciones distintas, el dispositivo de administración de fármaco se puede utilizar con distintos productos farmacéuticos, tal y como un agente de estimulación eritropoyética (ESA), los cuales pueden estar en forma líquida o liofilizada. Un ESA es cualquier molécula que estimula la eritropoyesis, tal y como Epogen® (epoetina alfa), Aranesp® (darbepoetina alfa), Dynepo® (epoetina delta), Mircera® (metoxi-poli(etilenglicol) 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 también las moléculas o variantes o análogas de las mismas tal y como se describe en las siguientes patentes o solicitudes de patente: Las patentes de Estados Unidos números 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; 5.986.047; 6.583.272; 7.084.245; y 7.271.689; y las publicaciones PCT internacionales números WO 91/05867; WO 95/05465; WO 96/40772; WO 00/24893; WO 01/81405; y WO 2007/136752.

Un ESA puede ser una proteína de estimulación eritropoyética. Tal y como se utiliza en la presente memoria, "proteína de estimulación eritropoyética" quiere decir cualquier proteína que causa directa o indirectamente la activación del receptor eritropoyético, por ejemplo, al unirse a o causar la dimerización del receptor. Las proteínas de estimulación eritropoyética incluyen eritropoyetinas y variantes, análogas, o derivadas de las mismas que se unen a y activan el receptor eritropoyético; anticuerpos que se unen al receptor eritropoyético y activan el receptor; o péptidos que se unen a y activan el receptor eritropoyético. Las proteínas de estimulación eritropoyética incluyen, pero no se limitan a, epoetina alfa, epoetina beta, epoetina delta, epoetina omega, epoetina iota, epoetina zeta, y análogas de las mismas, eritropoyetina pegilada, eritropoyetina carbamilada, péptidos miméticos (incluidos EMP1/hematide), y anticuerpos miméticos. Proteínas de estimulación eritropoyética de ejemplo incluyen eritropoyetina, darbepoyetina, variantes de la eritropoyetina agonista, y péptidos o anticuerpos que se unen a y activan el receptor de la eritropoyetina (e incluyen compuestos presentados en las publicaciones de Estados Unidos números 2003/0215444 y 2006/0040858) así como moléculas de eritropoyetina o variantes o análogas de las mismas tal y como se describen en las siguientes patentes o solicitudes de patente: Patentes de Estados Unidos números 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; publicaciones de Estados Unidos números 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 publicaciones PCT internacionales números 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.

5 Ejemplos de otros productos farmacéuticos para utilizar con el dispositivo pueden incluir, pero no se limitan a, anticuerpos tal y como Vectibix® (panitumumab), Xgeva™ (denosumab) y Prolia™ (denosamab); otros agentes biológicos tal y como Enbrel® (etanercept, receptor TNF /proteína de fusión Fc, bloqueador del TNF), Neulasta® (pegfilgrastim, filgastim pegilado, G-CSF pegilado, hu-Met-G-CSF pegilado), Neupogen® (filgrastim, G-CSF, hu-MetG-CSF), y Nplate® (romiplostim); fármacos de moléculas pequeñas tal y como Sensipar® (cinacalcet). El dispositivo también puede utilizarse con un anticuerpo terapéutico, un polipéptido, una proteína u otro químico, tal y como un hierro, por ejemplo, ferumoxitol, dextrano de hierro, gluconato ferroso, y sacarosa de hierro. El producto farmacéutico puede estar en forma líquida, o reconstruido de forma liofilizada.

Entre proteínas ilustrativas particulares están las proteínas específicas que se detallan a continuación, incluidas las fusiones, fragmentos, análogas, variantes o derivadas de las mismas:

15 anticuerpos específicos para OPGL, pepticuerpos, y proteínas relacionadas, y similares (a los que también se denomina anticuerpos específicos para RANKL, pepticuerpos y similares), incluidos los anticuerpo específicos para OPGL totalmente humanizados y humanos, particularmente anticuerpos monoclonales totalmente humanizados, incluidos pero no limitados a los anticuerpos descritos en la publicación PCT internacional número WO 03/002713, en cuanto a anticuerpos específicos para OPGL y proteínas de tipo anticuerpo, particularmente aquellas con las secuencias que se detallan a continuación, particularmente, pero no limitándose a, las indicadas en las mismas: 9H7; 18B2; 2D8; 2E11; 16E1; y 22B3, incluidos los anticuerpos específicos para OPGL con o bien la cadena ligera de la SEQ ID N° 2 tal y como se ha detallado en la misma en la Figura 2 y/o la cadena pesada de la SEQ ID N° 4, tal y como se ha detallado en la misma en la Figura 4, cada una de las cuales está individual y específicamente incorporada como referencia en la presente memoria en su totalidad tal y como se describe en la publicación anterior;

25 proteínas aglutinantes de miostalina, pepticuerpos, y proteínas relacionadas, y similares, incluidos los pepticuerpos específicos de miostalina, particularmente aquellos descritos en la publicación de Estados Unidos número 2004/0181033 y la publicación PCT internacional número WO 2004/058988, particularmente en partes pertinentes a pepticuerpos específicos de miostalina, incluidos pero no limitados a pepticuerpos de la familia mTN8-19, incluidos aquellos de la SEQ ID N° 305-351, incluidos TN8-19-1, a través de TN8-19-40, TN8-19 con1 y TN8-19 con2; pepticuerpos de la familia mL2 de la SEQ ID N° 357-383; la familia mL15 de la SEQ ID N° 384-409; la familia mL17 de la SEQ ID N°:410-438; la familia mL20 de la SEQ ID N°:439-446; la familia mL21 de la SEQ ID N°:447-452; la familia mL24 de la SEQ ID N°:453-454; y aquellos de la SEQ ID N°:615-631;

35 anticuerpos específicos de receptor IL-4, pepticuerpos, y proteínas relacionadas, y similares, particularmente aquellos que inhiben actividades mediadas por aglutinamiento de IL-4 y/o IL-13 al receptor, incluidos los descritos en la publicación PCT internacional número WO 2005/047331 o la publicación PCT número PCT/US2004/37242 y en la publicación de Estados Unidos número 2005/112694, particularmente en partes pertinentes a los anticuerpos específicos de receptor IL-4, particularmente dichos anticuerpos como se describen en las mismas, particularmente, y sin limitarse a, aquellos designados en las mismas: 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;

40 anticuerpos específicos de receptor 1 de interleucina-1 ("IL1-R1"), pepticuerpos, y proteínas relacionadas, y similares, incluidos pero no limitados a los descritos en la publicación de Estados Unidos número 2004/097712, en partes pertinentes a proteínas específicas aglutinantes de IL1-R1, anticuerpos monoclonales en particular, especialmente, sin limitarse a, los designados en la misma: 15CA, 26F5, 27F2, 24E12, y 10H7;

45 anticuerpos específicos de Ang2, pepticuerpos, y proteínas relacionadas, y similares, incluidas pero no limitadas a aquellas descritas en la publicación PCT internacional número WO 03/057134 y la publicación de Estados Unidos número 2003/0229023, particularmente en partes pertinentes a anticuerpos específicos y pepticuerpos de Ang2 y similares, especialmente aquellos de las secuencias descritas en las mismas e incluidos pero no limitados 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; 2xLIC; 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), incluidos también anticuerpos y fórmulas anti-Ang 2 tal y como aquellas descritas en la publicación PCT internacional número 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; Ab1A1; Ab1F; Ab1K, Ab1P; y Ab1P, en sus distintas permutaciones descritas en la misma;

55 anticuerpos específicos de NGF, pepticuerpos, y proteínas relacionadas, y similares incluidos, en particular, pero no limitados a aquellos descritos en la publicación de Estados Unidos número 2005/0074821 y la publicación de Estados Unidos número 6.919.426, particularmente como anticuerpos específicos de NGF y proteínas relacionadas en este aspecto, incluidos en particular, pero no limitados a, los anticuerpos específicos de NGF designados en las mismas 4D4, 4G6, 6H9, 7H2, 14D10 y 14D11

- 5 anticuerpos específicos de CD22, pepticuerpos, y proteínas relacionadas, y similares, tal y como aquellos descritos en la patente de Estados Unidos número 5.789.554, en cuanto a anticuerpos específicos de CD22 y proteínas relacionadas, particularmente anticuerpos específicos de CD22 humanos, tal y como pero no limitados a anticuerpos humanizados y totalmente humanos, incluidos pero no limitados a anticuerpos monoclonales humanizados y totalmente humanos, particularmente incluidos pero no limitados a anticuerpos IgG específicos de CD22 humanos, tal y como, por ejemplo, un dímero de un disulfuro de cadena gamma hLL2 monoclonal humano-ratón vinculado a una cadena kappa hLL2 monoclonal humano-ratón, incluido, pero no limitado a, por ejemplo, el anticuerpo específico de CD22 totalmente humanizado en Epratuzumab, número de registro CAS 501423-23-0;
- 10 anticuerpos específicos de receptor IGF-1, pepticuerpos, y proteínas relacionadas, y similares, tal y como aquellos descritos en la publicación PCT internacional número No. WO 06/069202, en cuanto a anticuerpos específicos de receptor IGF-1 y proteínas relacionadas, incluidos pero no limitados a los anticuerpos específicos de IGF-1 designados en la misma 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 aglutinantes IGF-1R y derivados del mismo;
- 15 También, entre los ejemplos no limitativos de anticuerpos anti-IGF-1R para su uso en los métodos y composiciones de la presente invención están todos y cada uno de los descritos en:
- 20 (i) publicación de Estados Unidos número 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), incluidos, pero no limitados a, por ejemplo, el anticuerpo 1A (depósito DSMZ número DSM ACC 2586), anticuerpo 8 (depósito DSMZ número DSM ACC 2589), anticuerpo 23 (depósito DSMZ número DSM ACC 2588) y anticuerpo 18 tal y como se describe en las mismas;
- 25 (ii) publicación PCT internacional número WO 06/138729 (publicada el 28 de diciembre de 2006) y la publicación internacional WO 05/016970 (publicada el 24 de febrero de 2005), y Lu et al. (2004), J. Biol. Chem. 279:2856-2865, incluidos pero no limitados a los anticuerpos 2F8, A12, y IMC-A12 tal y como se describe en las mismas;
- 30 (iii) publicación PCT internacional número WO 07/012614 (publicada el 1 de febrero de 2007), la publicación internacional WO 07/000328 (publicada el 4 de enero de 2007), la publicación internacional WO 06/013472 (publicada el 9 de febrero de 2006), la publicación internacional WO 05/058967 (publicada el 30 de junio de 2005), y la publicación internacional WO 03/059951 (publicada el 24 de julio de 2003);
- (iv) publicación de Estados Unidos número 2005/0084906 (publicada el 21 de abril de 2005), incluidos pero no limitados a anticuerpo 7C10, anticuerpo C7C10 quimérico, anticuerpo h7C10, anticuerpo 7H2M, anticuerpo *7C10 quimérico, anticuerpo GM 607, anticuerpo 7C10 humanizado versión 1, anticuerpo 7C10 humanizado versión 2, anticuerpo 7C10 humanizado versión 3, y anticuerpo 7H2HM, tal y como se describe en la misma;
- 35 (v) publicaciones de Estados Unidos número 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. 63:5073-5083, incluido pero no limitado a anticuerpo EM164, EM164 remodelado, EM164 humanizado, huEM164 v1,0, huEM164 v1,1, huEM164 v1,2, y huEM164 v1.3 tal y como se describen en las mismas;
- 40 (vi) patente de Estados Unidos número 7.037.498 (emitida el 2 de mayo de 2006), publicaciones de Estados Unidos número 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. 11:2063-2073, p.ej., anticuerpo CP-751,871, incluidos pero no limitados a cada uno de los anticuerpos producidos por las hibridomas con los números ATCC de acceso PTA-2792, PTA-2788, PTA-2790, PTA-2791, PTA-2789, PTA-2793, y anticuerpos 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2, y 4.17.3, tal y como se describen en la misma;
- 45 (vii) publicaciones de Estados Unidos número 2005/0136063 (publicada el 23 de junio de 2005) y 2004/0018191 (publicada el 29 de enero 2004), incluidos pero no limitados a anticuerpo 19D12 y un anticuerpo que comprende una cadena pesada codificada por un polinucleótido en plásmido 15H12/19D12 HCA (γ 4), depositada en el ATCC con el número PTA-5214, y una cadena ligera codificada por un polinucleótido en plásmido 15H12/19D12 LCF (κ), depositada en el ATCC con el número PTA-5220, tal y como se describe en las mismas; y
- 50 (viii) publicación de Estados Unidos número 2004/0202655 (publicada el 14 de octubre de 2004), incluidos pero no limitados 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, tal y como se describen en la misma; particularmente en cuanto a los anticuerpos, pepticuerpos, y proteínas relacionadas y similares que abordan los receptores IGF-1 anteriormente mencionados;
- 55

anticuerpos específicos de proteína 1 relacionadas con B-7, peptidocuerpos, proteínas relacionadas y similares (a "B7RP-1," también se le denomina en la bibliografía como B7H2, ICOSL, B7h, y CD275), particularmente anticuerpos IgG2 monoclonales totalmente humanos específicos de B7RP, particularmente anticuerpo IgG2 monoclonal totalmente humano que aglutina un epítipo en el primer dominio de inmunoglobulina de B7RP-1, especialmente aquellos que inhiben la interacción de B7RP-1, con su receptor natural, ICOS, en células T activadas en particular, especialmente, en todos los aspectos anteriores, aquellos descritos en la publicación de Estados Unidos número 2008/0166352 y la publicación PCT internacional número WO 07/011941, en cuanto a dichos anticuerpos y proteínas relacionadas, incluidos pero no limitados a anticuerpos designados en las mismas como se indica a continuación: 16H (con secuencia de cadena ligera variable y de cadena pesada variable, SEQ ID N° 1 y SEQ ID N° 7, respectivamente en las mismas); 5D (con secuencia de cadena ligera variable y de cadena pesada variable, SEQ ID N° 2 y SEQ ID N° 9, respectivamente en las mismas); 2H (con secuencia de cadena ligera variable y de cadena pesada variable, SEQ ID N° 3 y SEQ ID N° 10, respectivamente en las mismas); 43H (con secuencia de cadena ligera variable y de cadena pesada variable, SEQ ID N° 6 y SEQ ID N° 14, respectivamente en las mismas); 41H (con secuencia de cadena ligera variable y de cadena pesada variable, SEQ ID N° 5 y SEQ ID N° 13, respectivamente en las mismas); y 15H (con secuencia de cadena ligera variable y de cadena pesada variable, SEQ ID N° 4 y SEQ ID N° 12, respectivamente en las mismas);

anticuerpos específicos de IL-15, peptidocuerpos, y proteínas relacionadas, y similares, tal y como, en particular, anticuerpos monoclonales humanizados, particularmente anticuerpos tal y como aquellos descritos en las publicaciones de Estados Unidos número 2003/0138421; 2003/023586; y 2004/0071702; y la publicación de Estados Unidos número 7.153.507, en cuanto a anticuerpos específicos de IL-15 y proteínas relacionadas, incluidos peptidocuerpos, incluidos particularmente, por ejemplo, pero no limitados a, anticuerpos HuMax IL-15 y proteínas relacionadas, tal y como, por ejemplo, 146B7;

anticuerpos específicos de IFN gamma, peptidocuerpos, y proteínas relacionadas y similares, especialmente anticuerpos específicos de IFN gamma humanos, particularmente anticuerpos anti-IFN gamma totalmente humanos, tal y como, por ejemplo, aquellos descritos en la publicación de Estados Unidos número 2005/0004353, en cuanto a anticuerpos específicos de IFN gamma, particularmente, por ejemplo, los anticuerpos designados en la misma 1118; 1118*; 1119; 1121; y 1121*. Las secuencias al completo de las cadenas pesadas y ligeras de cada uno de estos anticuerpos, así como las secuencias de sus regiones de cadena pesada y ligera variables y regiones determinantes de complementariedad, se hace referencia a cada una individual y específicamente totalmente tal y como se describe en la publicación anterior y en Thakur et al. (1999), Mol. Immunol. 36:1107-1115. Además, también se hace referencia a la descripción de las propiedades de estos anticuerpos proporcionados en la publicación anterior. Los anticuerpos específicos incluyen aquellos con la cadena pesada de la SEQ ID N° 17 y la cadena ligera de la SEQ ID N° 18; aquellos con la región de cadena pesada variable de la SEQ ID N° 6 y la región de cadena ligera variable de la SEQ ID N° 8; aquellos con la región de cadena pesada variable de la SEQ ID N° 19 y la región de cadena ligera variable de la SEQ ID N° 20; aquellos con la región de cadena pesada variable de la SEQ ID N° 10 y la región de cadena ligera variable de la SEQ ID N° 12; aquellos con la región de cadena pesada variable de la SEQ ID N° 32 y la región de cadena ligera variable de la SEQ ID N° 20; aquellos con la región de cadena pesada variable de la SEQ ID N° 30 y la región de cadena ligera variable de la SEQ ID N° 12; aquellos con la región de cadena pesada variable de la SEQ ID N° 21 y la región de cadena ligera variable de la SEQ ID N° 22; aquellos con la región de cadena pesada variable de la SEQ ID N° 14 y la región de cadena ligera variable de la SEQ ID N° 16; aquellos con la región de cadena pesada variable de la SEQ ID N° 21 y la región de cadena ligera variable de la SEQ ID N° 33; y aquellos con la región de cadena pesada variable de la SEQ ID N° 14 y la región de cadena ligera variable de la SEQ ID N° 31, tal y como se describe en la publicación anterior. Un anticuerpo específico contemplado es el anticuerpo 1119 tal y como se describe en la publicación de Estados Unidos anterior y con una cadena pesada completa de la SEQ ID N° 17 tal y como se describe en la misma y con una cadena ligera completa de la SEQ ID N° 18 tal y como se describe en la misma;

anticuerpos específicos de TALL-1, peptidocuerpos, y las proteínas relacionadas, y similares, y otras proteínas aglutinantes específicas de TALL, tal y como aquellas descritas en las publicaciones de Estados Unidos número 2003/0195156 y 2006/0135431, en cuanto a proteínas aglutinantes TALL-1, particularmente las moléculas de las Tablas 4 y 5B;

anticuerpos específicos de la hormona paratiroidea ("PTH"), peptidocuerpos, y proteínas relacionadas, y similares, tal y como aquellas descritas en la patente de Estados Unidos número 6.756.480, particularmente en partes pertinentes a proteínas que aglutinan PTH;

anticuerpos específicos del receptor trombopoyetina ("TPO-R"), peptidocuerpos, y proteínas relacionadas, y similares, tal y como aquellas descritas en la patente de Estados Unidos número 6.835.809, particularmente en partes pertinentes a proteínas que aglutinan TPO-R;

anticuerpos específicos del factor de crecimiento de hepatocitos ("HGF"), peptidocuerpos, y proteínas relacionadas, y similares, incluidos aquellos que abordan el eje HGF/SF:cMet (HGF/SF:c-Met), tal y como los anticuerpos monoclonales completamente humanos que neutralizan el factor de crecimiento de hepatocitos/dispersión (HGF/SF) descritos en la publicación de Estados Unidos número 2005/0118643 y la publicación PCT internacional número WO

2005/017107, huL2G7 descrito en la patente de Estados Unidos número 7.220.410 y OA-5d5 descrito en las patentes de Estados Unidos número 5.686.292 y 6.468.529 y en la publicación PCT internacional número WO 96/38557, particularmente en partes pertinentes a proteínas que aglutinan HGF;

5 anticuerpos específicos de TRAIL-R2, peptidocuerpos, proteínas relacionadas y similares, tal y como aquellas descritas en la patente de Estados Unidos número 7.521.048, particularmente en partes pertinentes a proteínas que aglutinan TRAIL-R2;

anticuerpos específicos de Activina A, peptidocuerpos, proteínas relacionadas, y similares, incluidas pero no limitadas a aquellas descritas en la patente de Estados Unidos número 2009/0234106, particularmente en partes pertinentes a proteínas que aglutinan Activina A;

10 anticuerpos específicos TFG-beta, peptidocuerpos, proteínas relacionadas, y similares, incluidas pero no limitadas a aquellas descritas en la patente de Estados Unidos número 6.803.453 y la publicación de Estados Unidos número 2007/0110747, particularmente en partes pertinentes a proteínas que aglutinan TGF-beta.

15 anticuerpos específicos de proteína amiloide beta, peptidocuerpos, proteínas relacionadas, y similares, incluidas pero no limitadas a aquellas descritas en la publicación PCT internacional número WO 2006/081171, particularmente en partes pertinentes a proteínas que aglutinan proteínas amiloides beta. Un anticuerpo contemplado es un anticuerpo con una región de cadena pesada variable que comprende la SEQ ID N° 8 y una región de cadena ligera variable con la SEQ ID N° 6 tal y como se describe en la publicación anterior;

20 anticuerpos específicos de c-Kit, peptidocuerpos, proteínas relacionadas, y similares, incluidas pero no limitadas a aquellas descritas en la publicación de Estados Unidos número 2007/0253951, particularmente en partes pertinentes a proteínas que aglutinan c-Kit y/u otros receptores de factor célula madre;

anticuerpos específicos de OX40L, peptidocuerpos, proteínas relacionadas, y similares, incluidas pero no limitadas a aquellas descritas en la publicación de Estados Unidos número 2006/0002929, particularmente en partes pertinentes a proteínas que aglutinan OX40L y/u otros ligandos del receptor OX40; y

25 otras proteínas de ejemplo, incluidas Activase® (alteplasa, tPA); Aranesp® (darbepoetina alfa); Epogen® (epoetina alfa, o eritropoyetina); GLP-1, Avonex® (interferón beta-1a); Bexxar® (tositumomab, anticuerpo monoclonal anti-CD22); Betaseron® (interferón-beta); Campath® (alemtuzumab, anticuerpo monoclonal anti-CD52); Dynepo® (epoetina delta); Velcade® (bortezomib); MLN0002 (mAb anti- α 4 β 7); MLN1202 (mAb anti-receptor de quimiocinas CCR2); Enbrel® (etanercept, proteína de fusión receptor de TNF /Fc, bloqueante de TNF); Epex® (epoetina alfa); Erbitux® (cetuximab, anti-EGFR / HER1 / c-ErbB-1); Genotropin® (somatropina, Hormona del Crecimiento Humana); Herceptin® (trastuzumab, mAb anti-receptor de HER2/neu (erbB2)); Humatrope® (somatropina, Hormona del Crecimiento Humana); Humira® (adalimumab); insulina en disolución; Infergen® (interferón alfacon-1); Natrecor® (nesiritida; péptido natriurético tipo B humano recombinante (hBNP)); Kineret® (anakinra); Leukine® (sargramostim, rhuGM-CSF); LymphoCide® (epratuzumab, mAb anti-CD22); Benlysta™ (limfostato 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 (complemento anti-C5); Numax® (MEDI-524); Lucentis® (ranibizumab); Panorex® (17-1A, edrecolomab); Trabio® (lerdelimumab); TheraCim hR3 (nimotuzumab); Omnitarg (pertuzumab, 2C4); Osidem® (IDM-1); OvaRex® (B43.13); Nuvion® (visilizumab); cantuzumab mertansina (huC242-DM1); NeoRecormon® (epoetina beta); Neumega® (oprelvequina, interleuquina-11 humana); Neulasta® (filgrastim 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-TNFa); Reopro® (abciximab, anticuerpo monoclonal anti-GP receptor IIb/IIIa); Actemra® (Receptor mAb anti-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, véase la patente de Estados Unidos número 7.153.507); Tysabri® (natalizumab, mAb anti- α 4integrin); Valortim® (MDX-1303, mAb anti-antígeno protector de B. anthracis); ABThrax™; Vectibix® (panitumumab); Xolair® (omalizumab); ET1211 (mAb anti-MRSA); IL-1 trap (la porción Fc del IgG1 humana y los dominios extracelulares de ambos componentes del receptor IL-1 (el receptor Tipo I y la proteína accesoria de receptor)); VEGF trap (dominios Ig de VEGFR1 fusionados en IgG1 Fc); Zenapax® (daclizumab); Zenapax® (daclizumab, mAb anti-IL-2R α); Zevalin® (ibritumomab tiuxetan); Zetia® (ezetimiba); Orenicia® (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-TNFa); HGS-ETR1 (mapatumumab; mAb anti-receptor 1 deTRAIL 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-fibrogén de fase I de fibrosis pulmonar idiopática CTGF (FG-3019); mAb anti-CTLA4; mAb anti-eotaxin (CAT-213); mAb anti-FGF8; mAb anti-gangliósido GD2; mAb anti-

gangliósido GM2; mAb anti-GDF-8 humano (MYO-029); mAb anti-receptor de 4GM-CSF (CAM-3001); mAb anti-HepC (HuMax HepC); mAb anti-IFNa (MEDI-545, MDX-1103); mAb anti-IGFIR; mAb anti-IGF-1R (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 (MDX-1307); conjugado anti-mesotelina dsFv-PE38 (CAT-5001); mAb anti-PDI (MDX-1106 (ONO-4538)); anticuerpo anti-PDGFR α (IMC-3G3); mAb anti-TGFB (GC-1008); mAb anti-receptor 2 de TRAIL humano (HGS-ETR2); mAb anti-TWEAK; mAb anti-VEGFR/Fit-1; mAb anti-ZP3 (HuMax-ZP3); Anticuerpo #1 para NVS; y Anticuerpo #2 para NVS.

También puede estar incluido un anticuerpo contra la esclerostina, tal y como pero no limitado a romosozumab, blosozumab, o BPS 804 (Novartis). Además pueden estar incluidos los terapéuticos tal y como rilotumumab, bixalomer, ganitumab, conatumumab, difosfato de motesanib, brodalumab, vidupirant, panitumumab, denosumab, NPLATE, PROLIA, VECTIBIX o XGEVA. Además, puede estar incluido en el dispositivo un anticuerpo (IgG) monoclonal que aglutina proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 humana (PCSK9). Dichos anticuerpos específicos de PCSK9 incluyen, pero no se limitan a, Repatha® (evolcumab) y Praluent® (alirocumab), así como moléculas, variantes, análogos o derivados de los mismos tal y como se describe en las siguientes patentes o solicitudes de patente: patente de Estados Unidos número 8.030.547, publicación de Estados Unidos número 2013/0064825, publicaciones internacionales número 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.

También puede estar incluido el talimogén laherparepvec u otro HSV oncolítico para el tratamiento del melanoma u otros cánceres. Ejemplos de HSV oncolítico incluyen, pero no se limitan a, talimogén laherparepvec (patentes de Estados Unidos número 7.223.593 y 7.537.924); OncoVEXGALV/CD (patente de Estados Unidos número 7.981.669); OrienX010 (Lei et al. (2013), World J. Gastroenterol., 19:5138-5143); G207, 1716; NV1020; NV12023; NV1034 y NV1042 (Vargehes et al. (2002), Cancer Gene Ther., 9(12):967-978).

También se incluyen TIMP. Los TIMP son inhibidores de tejido endógeno de metaloproteinasas (TIMP) y son importantes en muchos procesos naturales. El TIMP-3 se expresa por varias células o y está presente en la matriz extracelular; inhibe todas las grandes metaloproteasas que degradan cartílago, y puede contribuir en muchas enfermedades que degradan tejido conectivo, incluidas la artritis reumatoide y la osteoartritis, así como en cánceres y afecciones cardiovasculares. Se describe la secuencia de aminoácidos de TIMP-3, y la secuencia de aminoácidos de un ADN que codifica TIMP-3 en la patente de Estados Unidos 6.562.596, emitida el 13 de mayo de 2003. La descripción de mutaciones TIMP se puede encontrar en la patente de Estados Unidos número 2014/0274874 y la publicación PCT internacional número WO 2014/152012.

También están incluidos anticuerpos antagonísticos para el péptido relacionado con el receptor del gen de la calcitonina humano (CGRP) y la molécula de anticuerpo biespecífico que aborda el receptor del CGRP y otros objetivos de dolor de cabeza. Se puede encontrar información adicional con respecto a estas moléculas en la aplicación PCT internacional número WO 2010/075238.

Además, se pueden utilizar anticuerpos acopladores de células T biespecíficos (BiTE®), p. ej., BLINCYTO® (blinatumomab), en el dispositivo. De manera alternativa, puede estar incluido un agonista de grandes moléculas APJ, p. ej., apelina o análogos de la misma en el dispositivo. Se puede encontrar información relacionada con estas moléculas en la aplicación PCT internacional número WO 2014/099984.

En determinadas realizaciones, el medicamento comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una linfopoyetina anti tímica estromal (TSLP) o anticuerpo receptor de TSLP. Ejemplos de anticuerpos anti-TSLP que se pueden utilizar en tales realizaciones incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en las patentes de Estados Unidos número 7.982.016, y 8.232.372, y la publicación de Estados Unidos número 2009/0186022. Ejemplos de anticuerpos receptores anti-TSLP incluyen, pero no están limitados a, aquellos descritos en la patente de Estados Unidos número 8.101.182. En realizaciones particularmente preferidas, el medicamento comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del anticuerpo anti-TSLP designado como A5 en la patente de Estados Unidos número 7.982.016.

A pesar de que se ha descrito el sistema informático para el modelado y la selección de parámetros, el dispositivo de inyección de fármaco, métodos, y elementos del mismo, en términos de realizaciones de ejemplo, no se limitan a los mismos. La descripción detallada ha de ser interpretada únicamente a modo de ejemplo y no describe toda realización posible de la invención porque describir toda posible realización no sería práctico, si no imposible. Se podrían implementar numerosas realizaciones alternativas, utilizando o bien tecnología actual o tecnología desarrollada después de la fecha de presentación de la presente patente que podría igualmente estar comprendida dentro del alcance de las reivindicaciones que definen la invención.

Se ha de comprender que el alcance legal de la invención se define con las palabras de las reivindicaciones que se indican al final de la presente patente.

REIVINDICACIONES

1. Un medio no transitorio legible por ordenador que almacena instrucciones que, cuando se ejecutan en uno o más procesadores, implementan un método para determinar índices de fallo predichos de dispositivos de inyección de fármaco, comprendiendo el método:
- 5 recibir un conjunto de parámetros que especifican propiedades físicas de (i) una jeringuilla (120), (ii) un fármaco líquido, y (iii) un dispositivo de inyección de fármaco configurado para administrar el fármaco líquido a un paciente a través de la jeringuilla, en el que el dispositivo de inyección de fármaco incluye un mecanismo configurado para dirigir una varilla (110) del émbolo hacia un émbolo (112) de la jeringuilla recubierta por un portador (122) de jeringuilla, y en el que la varilla (110) del émbolo hace avanzar al portador (122) de la jeringuilla hacia una envuelta delantera del dispositivo de inyección de fármaco;
- 10 recibir datos de índice de fallos que especifican un índice de fallos medido del dispositivo de inyección de fármaco en respuesta a varias presiones máximas en la jeringuilla;
- aplicar el conjunto de parámetros recibido a un modelo (40) cinemático de una dimensión (1D) del dispositivo de inyección de fármaco para determinar una presión máxima predicha en la jeringuilla (120), incluido determinar la presión máxima predicha como una función de velocidad de impacto del fármaco líquido, e incluido utilizar el modelo cinemático 1D para modelar interacciones entre al menos el mecanismo, la varilla (110) del émbolo, el émbolo (112), y el portador (122) de la jeringuilla;
- 15 determinar una probabilidad de fallo del dispositivo de inyección de fármaco utilizando (i) los datos de índice de fallo recibidos y (ii) la presión máxima predicha; y
- 20 proporcionar una indicación de la probabilidad determinada de fallo a un dispositivo de salida.
2. El medio legible por ordenador de la reivindicación 1, en el que el método implementado comprende además modelar una columna de fluido en la jeringuilla como un medio acústico.
3. El medio legible por ordenador de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el método implementado comprende además modelar una columna de fluido en la jeringuilla utilizando una ecuación de Korteweg.
- 25 4. El medio legible por ordenador de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que utilizar el modelo cinemático 1D incluye: modelar el mecanismo como un resorte lineal con una longitud de equilibrio.
5. El medio legible por ordenador de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que utilizar el modelo cinemático 1D incluye: modelar (i) una etapa previa al impacto en la que la varilla del émbolo no ha entrado en contacto con el émbolo, (ii) una primera etapa de impacto en la que la varilla del émbolo entra en contacto con el émbolo, y (iii)
- 30 una tercera etapa de impacto en la que el portador de la jeringuilla entra en contacto con la envuelta delantera.
6. El medio legible por ordenador de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que recibir el conjunto de parámetros en el modelo cinemático 1D incluye cualquiera, uno o más, de (A) a (H):
- (A) recibir parámetros geométricos relacionados con al menos una de la jeringuilla o el dispositivo de inyección de fármaco, en el que recibir los parámetros geométricos incluye opcionalmente recibir al menos uno de: (i) profundidad del émbolo, (ii) grosor de la pared de la varilla del émbolo, (iii) longitud de activación de la varilla del émbolo, (iv) diámetro del cilindro de la jeringuilla, (v) grosor de la pared de la jeringuilla, (vi) volumen del fluido, (vii) longitud de activación del portador de la jeringuilla (viii) profundidad de la varilla del émbolo, (ix) longitud de la varilla guía, (x) longitud de la base de la varilla guía, (xi) longitud de la inserción de la aguja, (xii) longitud de la aguja, (xiii) aguja, o (xiv) longitud del resorte estirado,
- 35 (B) recibir parámetros indicativos de masas de componentes, que incluye opcionalmente al menos uno de: (i) masa del portador de la jeringuilla, (ii) masa de la jeringuilla rellena previamente con el fármaco, (iii) masa del émbolo, (iv) masa de la varilla, o (v) masa del resorte,
- (C) recibir un parámetro indicativo de la elasticidad del émbolo,
- (D) recibir un parámetro indicativo de la elasticidad de la envuelta delantera,
- 45 (E) recibir un parámetro indicativo de la velocidad del sonido del líquido
- (F) recibir un parámetro indicativo de la viscosidad del fármaco,
- (G) recibir una constante de resorte, y/o
- (H) recibir datos experimentales indicativos de una pluralidad de intentos de prueba de un dispositivo de inyección de fármaco real que comparte varias propiedades físicas con el dispositivo de inyección de fármaco que se modela, y

deriva uno o más de (i) fricción del accionador de la jeringuilla, (ii) amortiguación del émbolo interna, (iii) fricción émbolo-jeringuilla, y (iv) una constante de amortiguación de la envuelta de los datos experimentales.

5 7. El medio legible por ordenador de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que determinar la probabilidad de fallo de un dispositivo de inyección de fármaco incluye aplicar una función de distribución de Weibull de dos períodos.

8. Un método para fabricar dispositivos de inyección de fármaco, comprendiendo el método:

recibir, por uno o más procesadores, un conjunto fijo de parámetros que especifican propiedades físicas de una jeringuilla y un fármaco líquido.

10 determinar un conjunto de parámetros que especifican propiedades físicas de un dispositivo de inyección de fármaco configurado para administrar el fármaco líquido a un paciente a través de la jeringuilla, en el que el dispositivo de inyección de fármaco incluye un mecanismo configurado para dirigir una varilla del émbolo hacia un émbolo de la jeringuilla recubierta por un portador de jeringuilla, y en el que la varilla del émbolo hace avanzar al portador de la jeringuilla hacia una envuelta delantera del dispositivo de inyección de fármaco, y en el que determinar el conjunto de parámetros incluye:

15 (i) generar, el uno o más procesadores, un conjunto de parámetros candidato para el dispositivo de inyección de fármaco;

20 (ii) aplicar, el uno o más procesadores, el conjunto fijo de parámetros y el conjunto de parámetros candidato a un modelo cinemático de una dimensión (1D) del dispositivo de inyección de fármaco para determinar una presión máxima predicha en la jeringuilla, incluido determinar la presión máxima predicha como una función de velocidad de impacto del fármaco líquido, e incluido utilizar el modelo cinemático 1D para modelar interacciones entre al menos el mecanismo, la varilla del émbolo, el émbolo, y el portador de la jeringuilla;

(iii) determinar, el uno o más procesadores, una probabilidad de fallo del dispositivo de inyección de fármaco utilizando la presión máxima predicha determinada,

25 (iv) si la probabilidad de fallo está por encima de un valor umbral, repetir las etapas (i) - (iii) con un conjunto de parámetros candidato modificado, y

(v) seleccionar el conjunto de parámetros candidato si la probabilidad de fallo no está por encima del valor umbral; y

fabricar el dispositivo de inyección de fármaco utilizando el conjunto de parámetros determinado.

9. El método de la reivindicación 8, que comprende además modelar una columna de fluido en la jeringuilla como un medio acústico.

30 10. El método de las reivindicaciones 8 o 9, que comprende además modelar una columna de fluido en la jeringuilla utilizando una ecuación de Korteweg.

11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que utilizar el modelo cinemático 1D incluye: modelar el mecanismo como un resorte lineal con una longitud de equilibrio.

35 12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en el que utilizar el modelo cinemático 1D incluye: modelar (i) una etapa previa al impacto en la que la varilla del émbolo no ha entrado en contacto con el émbolo, (ii) una primera etapa de impacto en la que la varilla del émbolo entra en contacto con el émbolo, y (iii) una tercera etapa de impacto en la que el portador de la jeringuilla entra en contacto con la envuelta delantera.

13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en el que recibir el conjunto de parámetros que especifique las propiedades físicas del dispositivo de inyección de fármaco incluye uno o más de (A) a (H):

40 (A) recibir parámetros geométricos para uno o varios componentes del dispositivo de inyección de fármaco,

(B) recibir parámetros indicativos de masas de componentes del dispositivo de inyección de fármaco,

(C) recibir un parámetro indicativo de la elasticidad de la envuelta delantera,

(D) recibir un parámetro indicativo de la elasticidad del émbolo,

(E) recibir un parámetro indicativo de la velocidad del sonido del líquido

45 (F) recibir un parámetro indicativo de la viscosidad del fármaco,

(G) recibir una constante de resorte, y/o

(H) recibir datos experimentales indicativos de una pluralidad de intentos de prueba de un dispositivo de inyección de fármaco real que comparte varias propiedades físicas con el dispositivo de inyección de fármaco que se modela, y deriva uno o más de (i) fricción del accionador de la jeringuilla, (ii) amortiguación del émbolo interna, (iii) fricción émbolo-jeringuilla, y (iv) una constante de amortiguación de la envuelta de los datos experimentales.

5

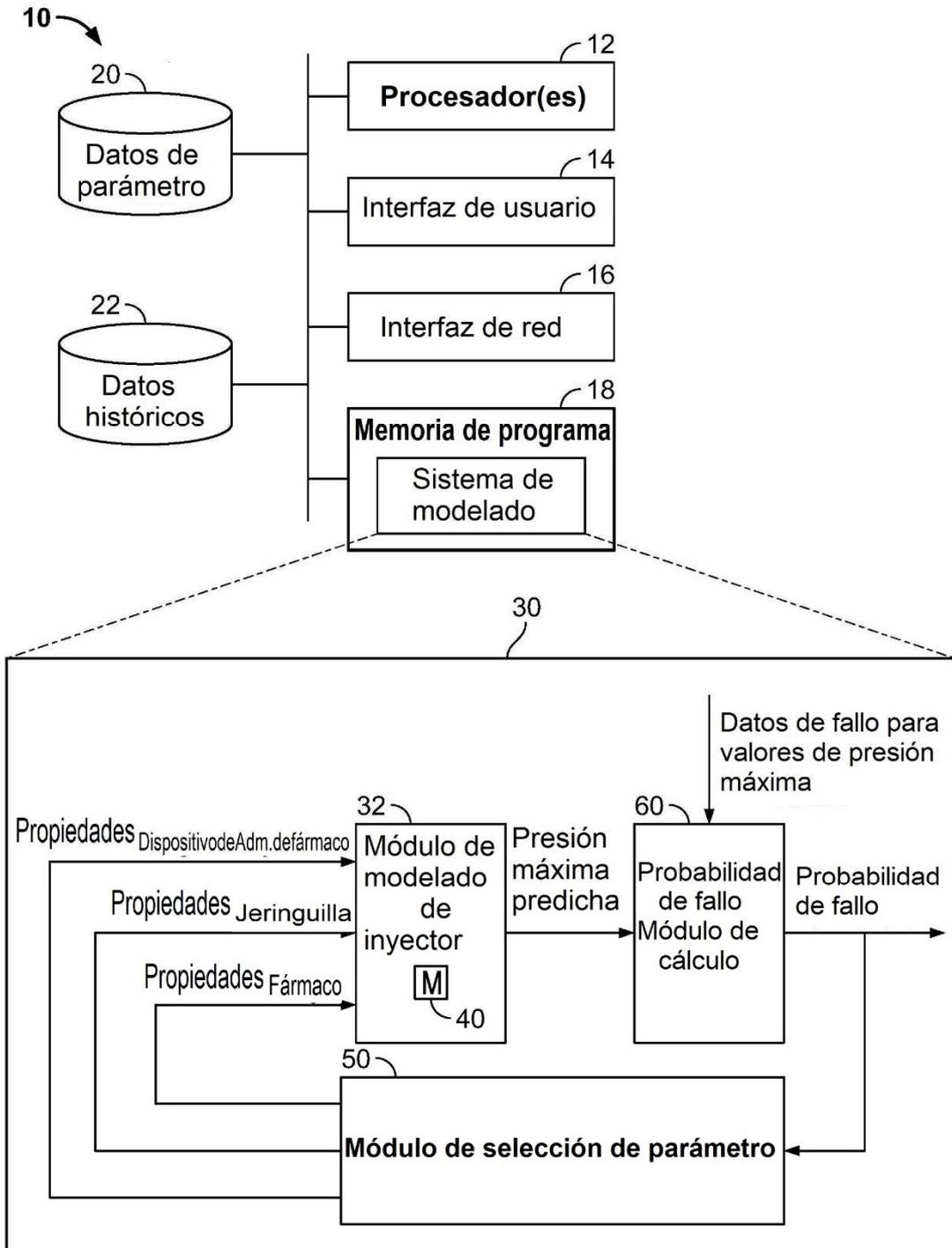


FIG. 1

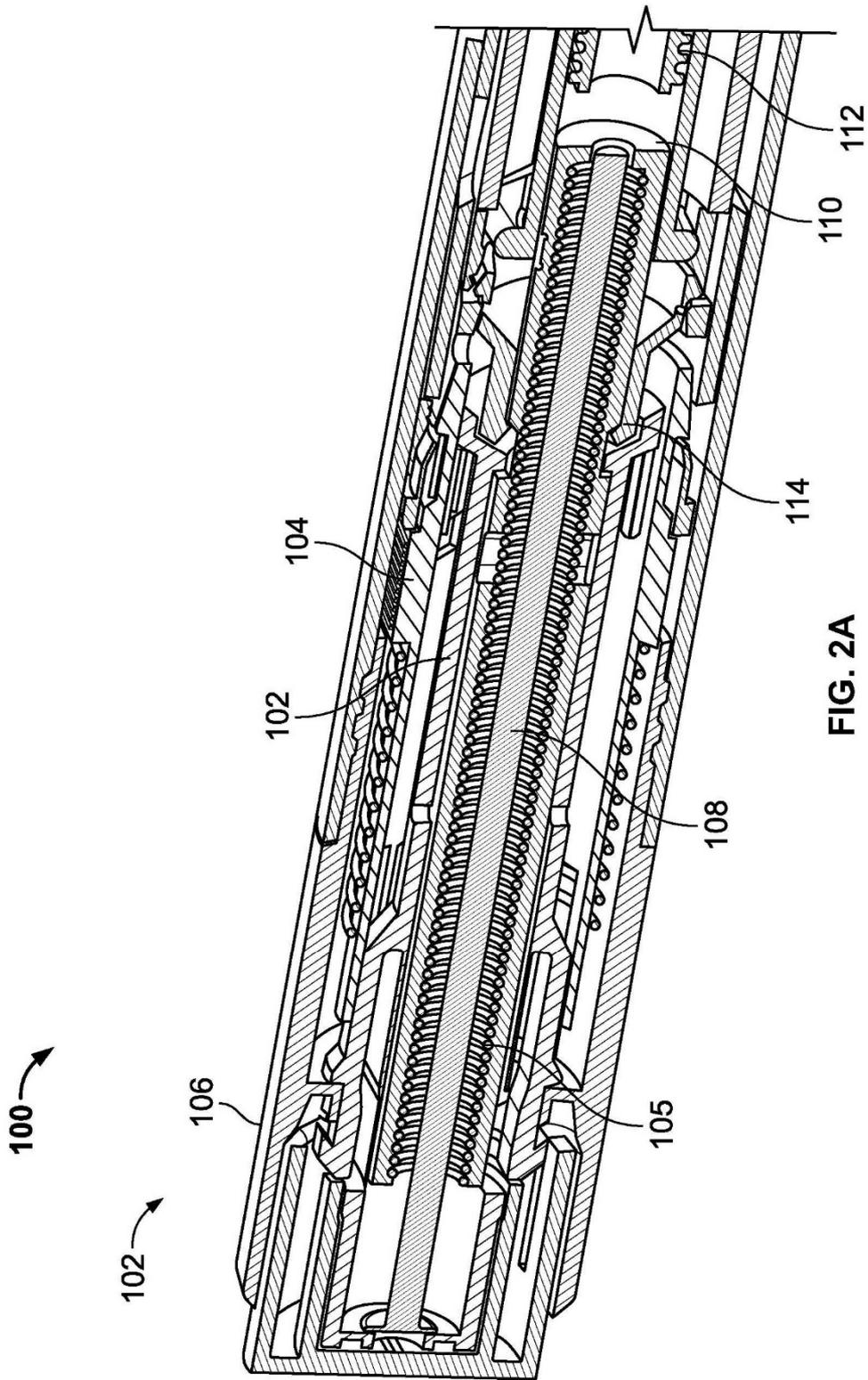


FIG. 2A

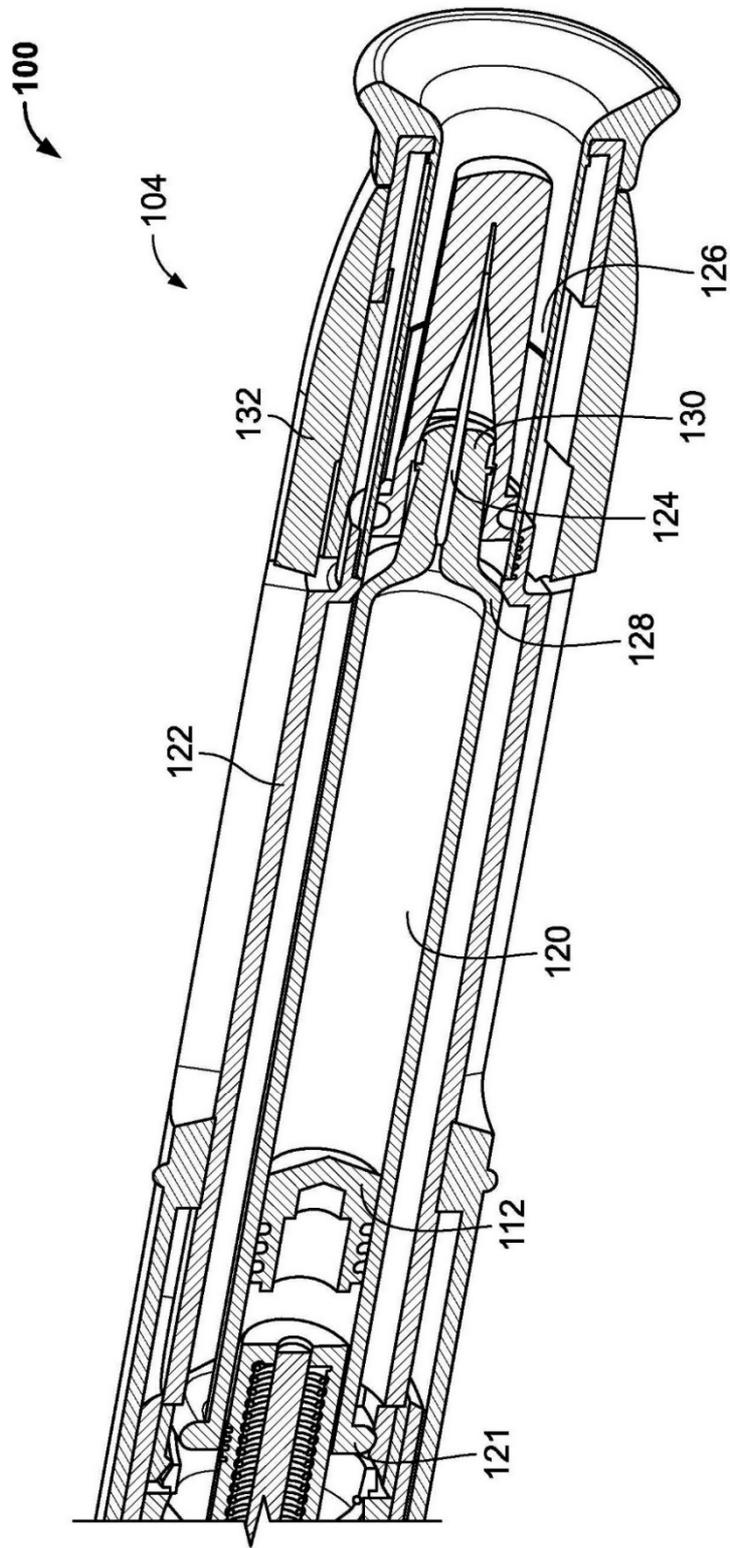


FIG. 2B

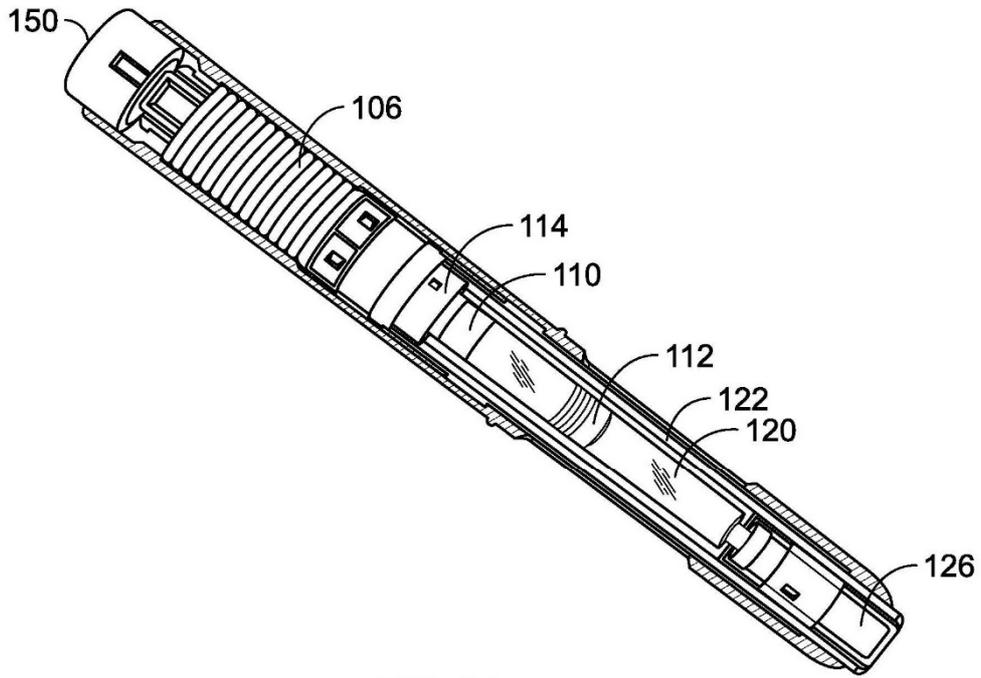


FIG. 3A

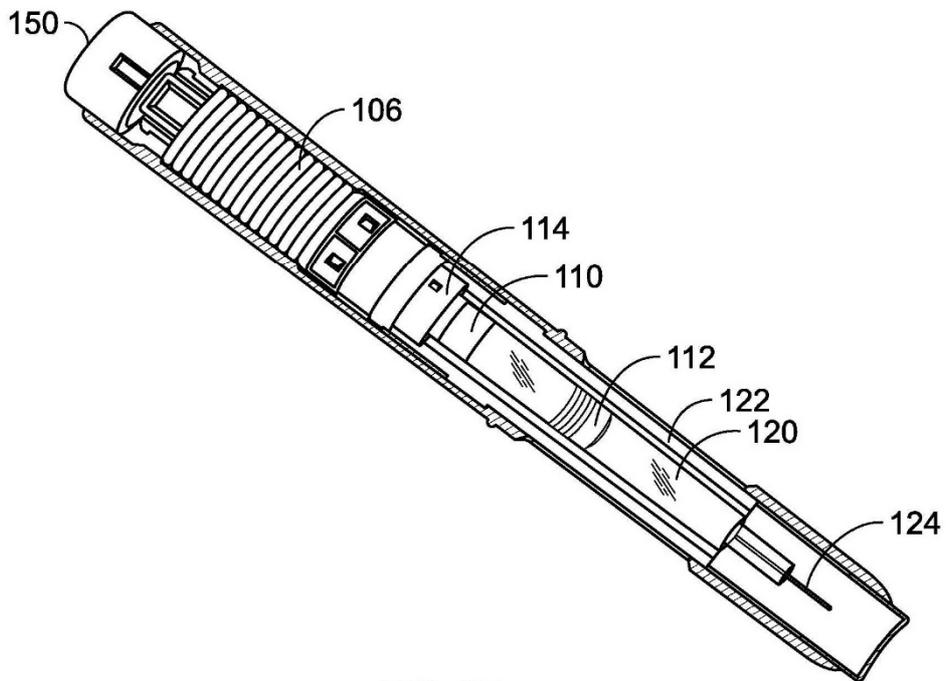


FIG. 3B

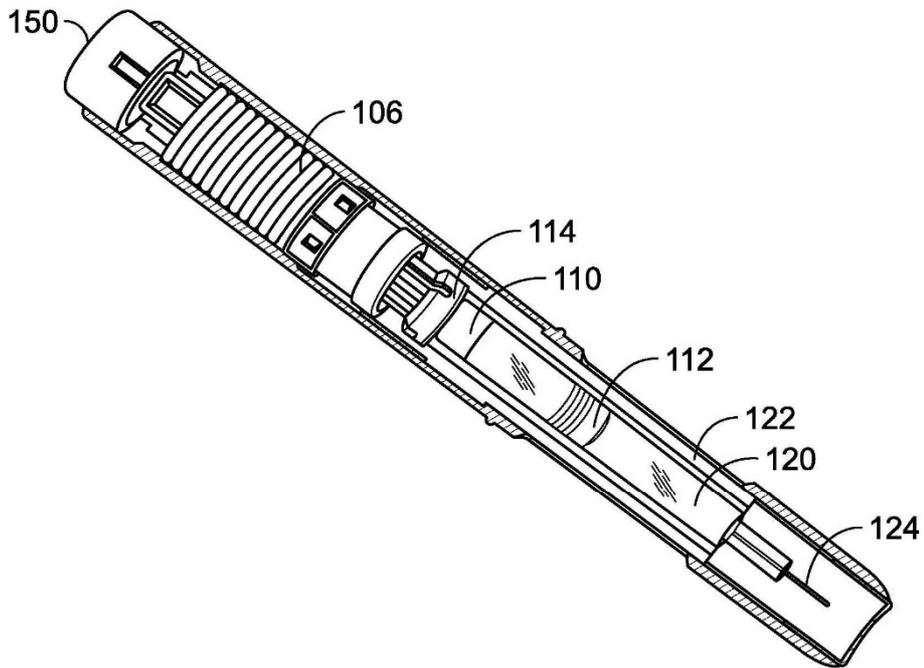


FIG. 3C

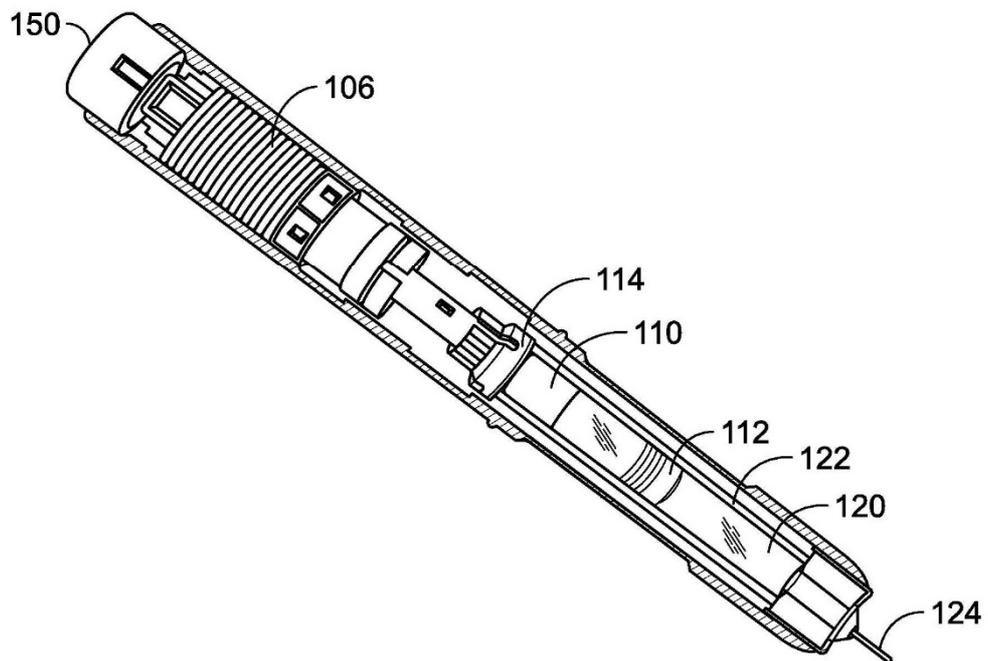


FIG. 3D

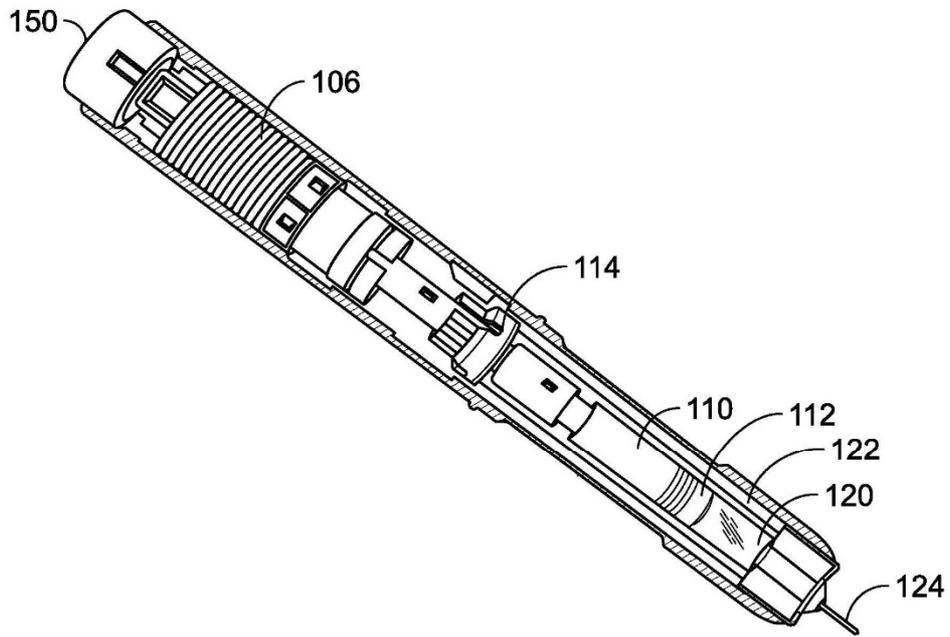


FIG. 3E

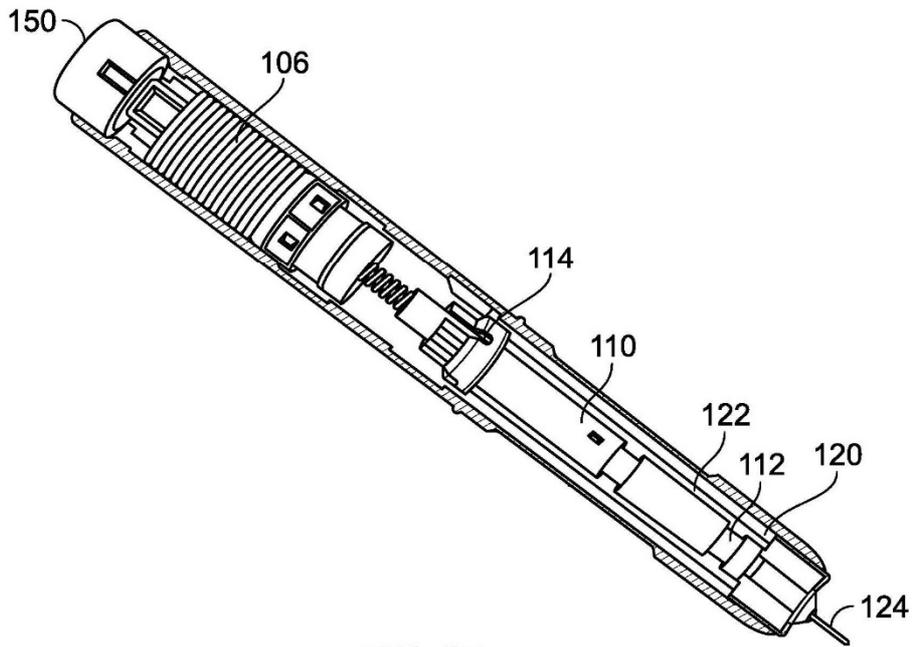


FIG. 3F

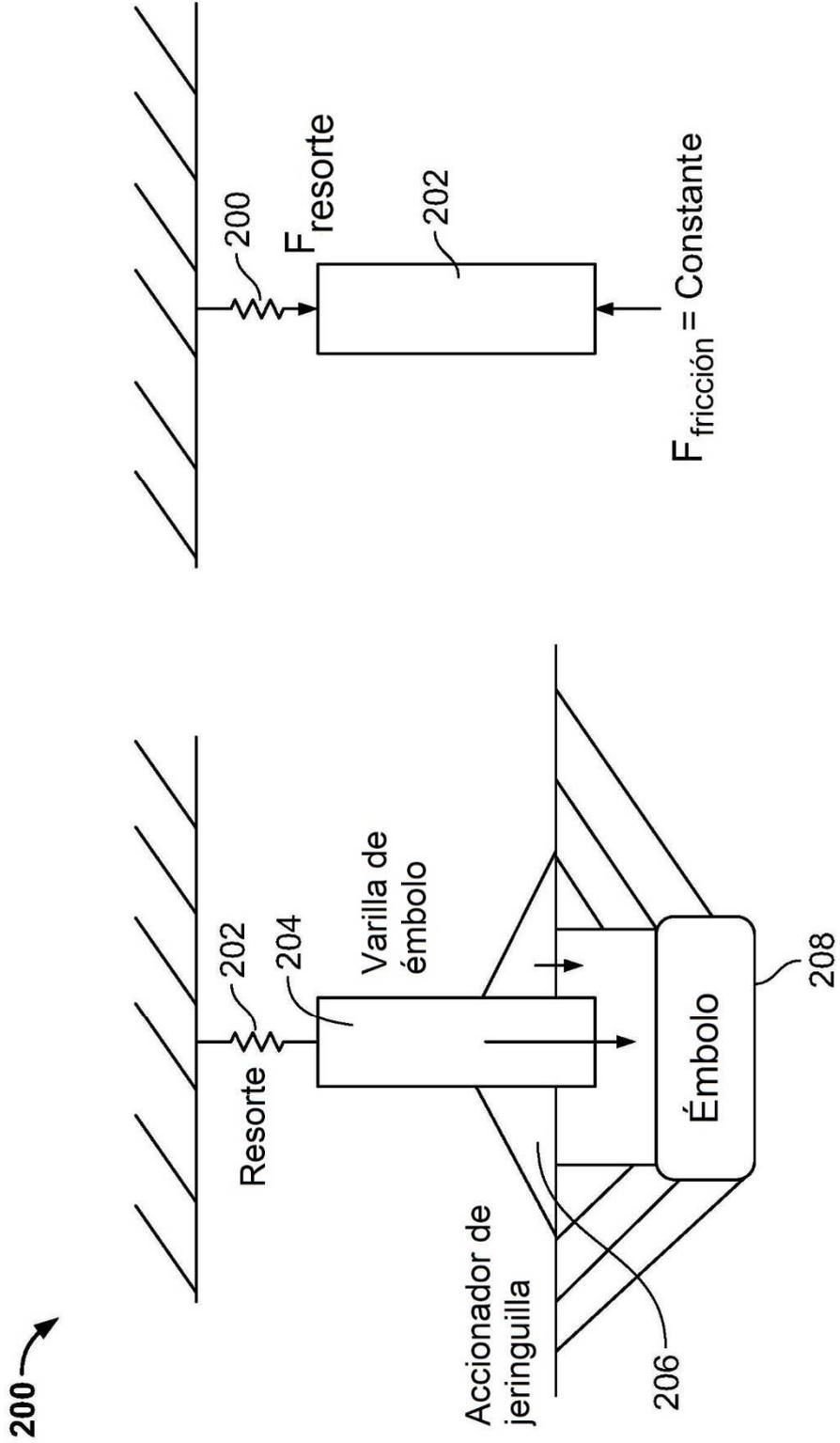


FIG. 4B

FIG. 4A

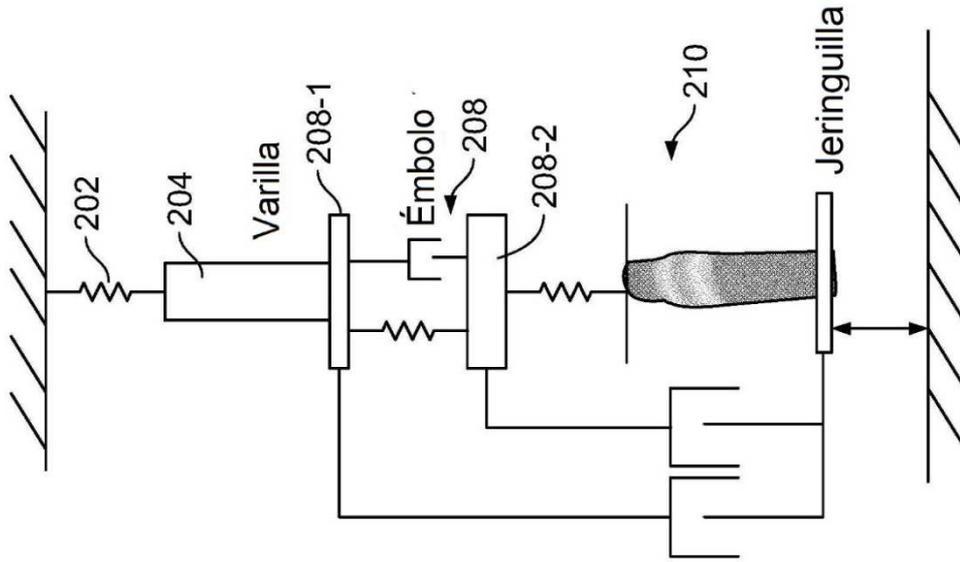


FIG. 5B

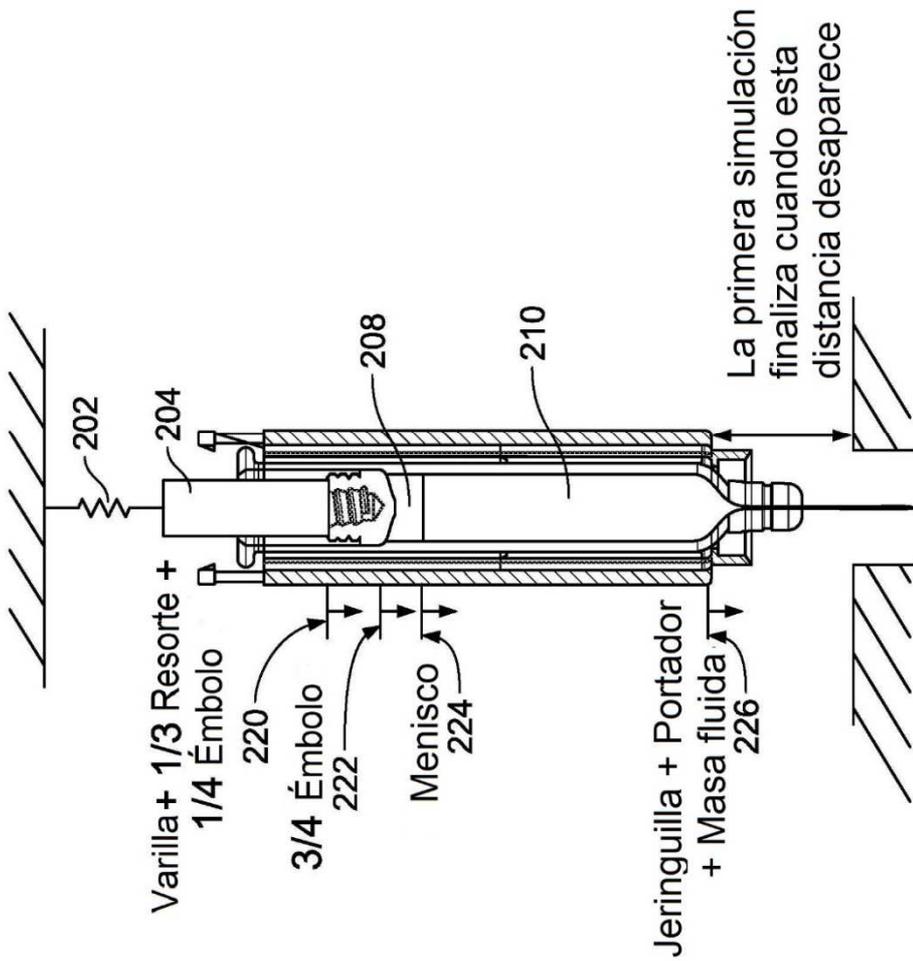


FIG. 5A

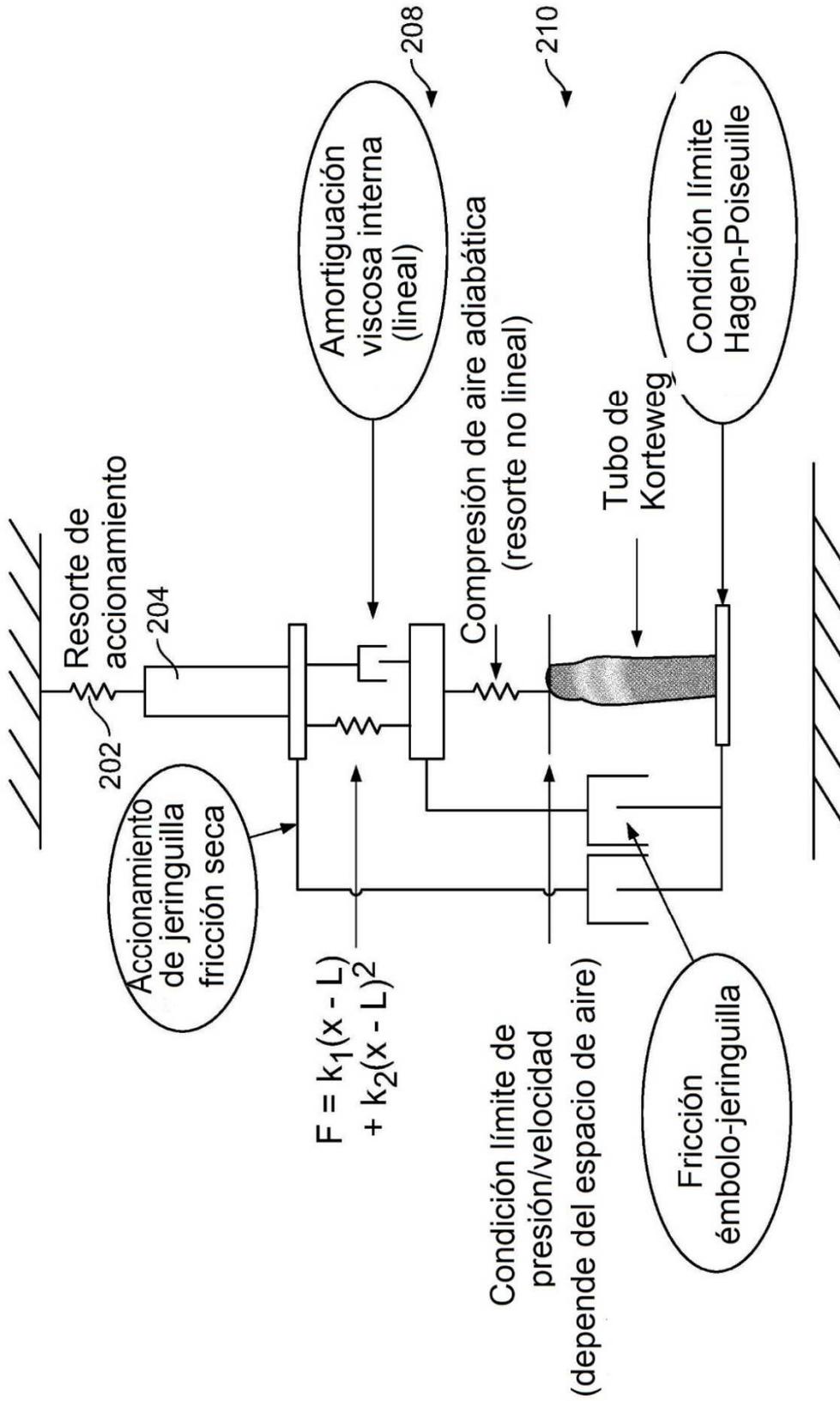


FIG. 5C

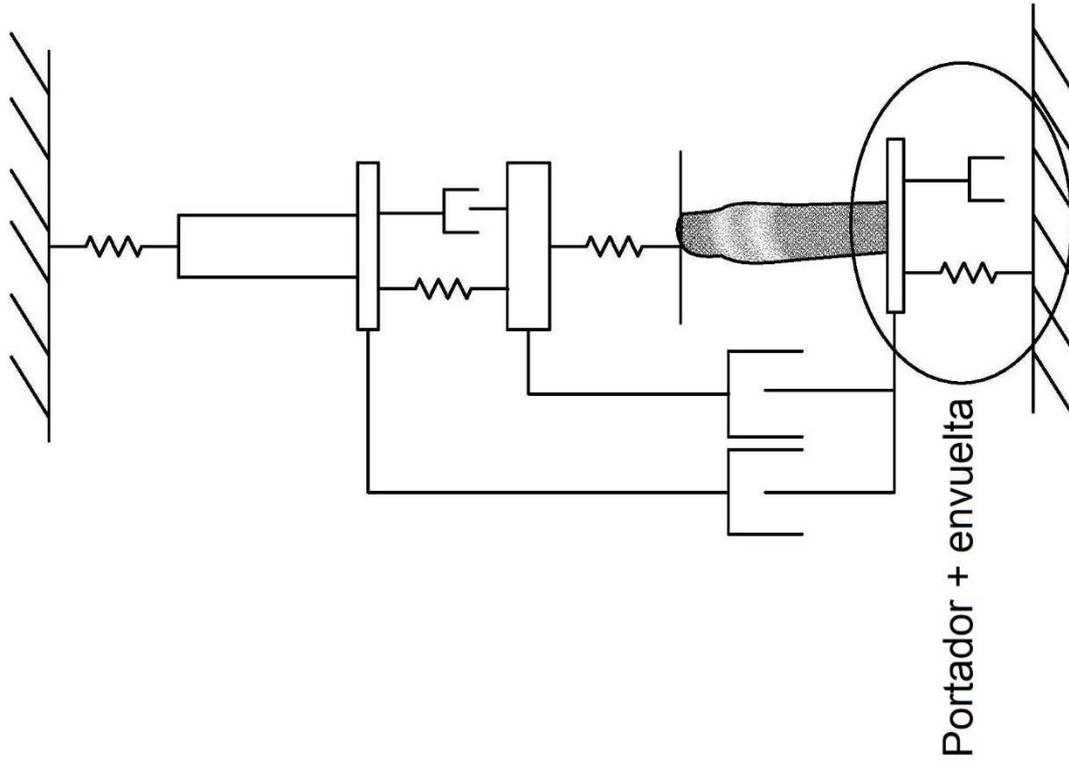


FIG. 6B

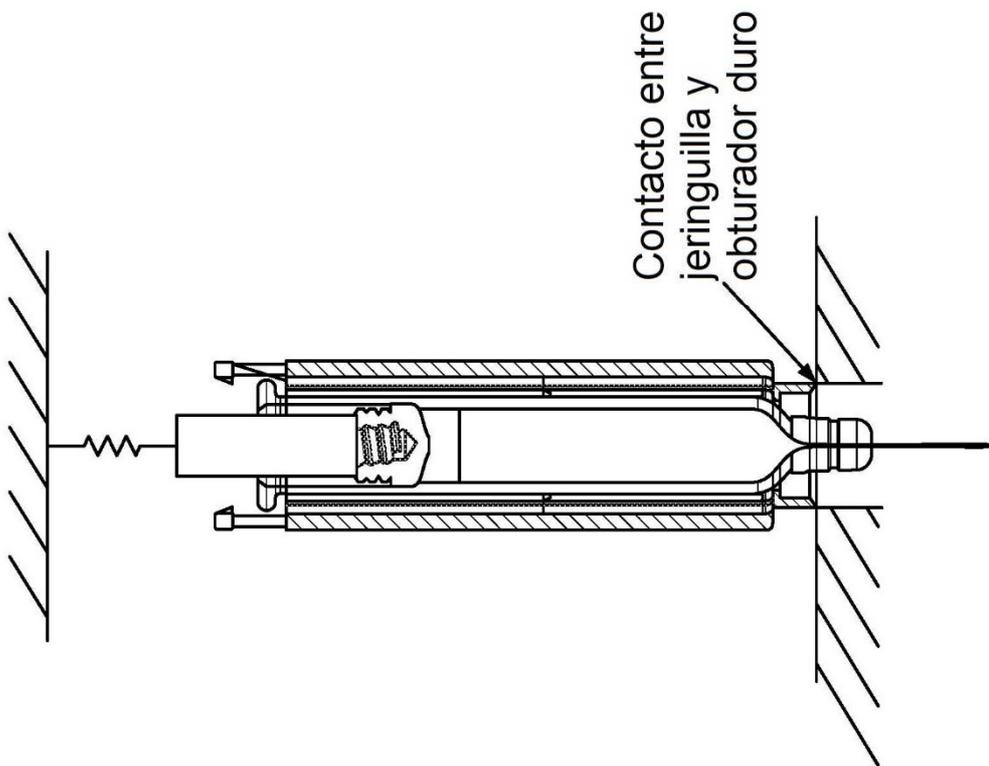


FIG. 6A

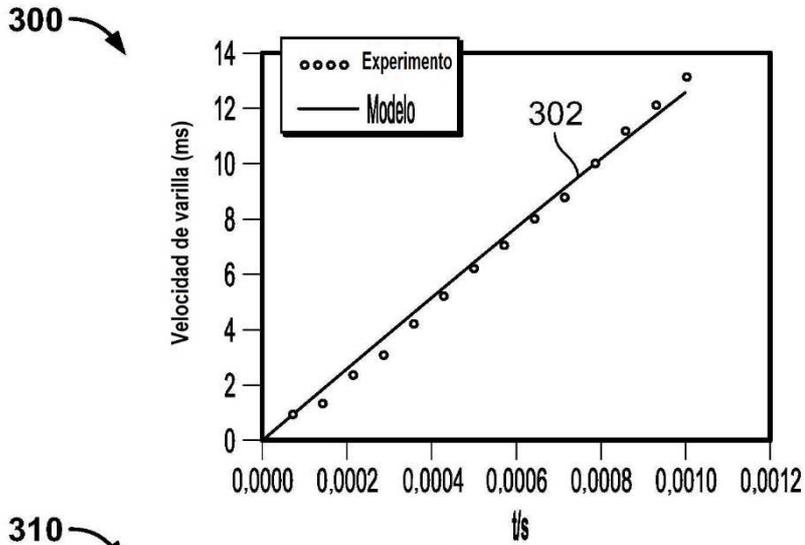


FIG. 7

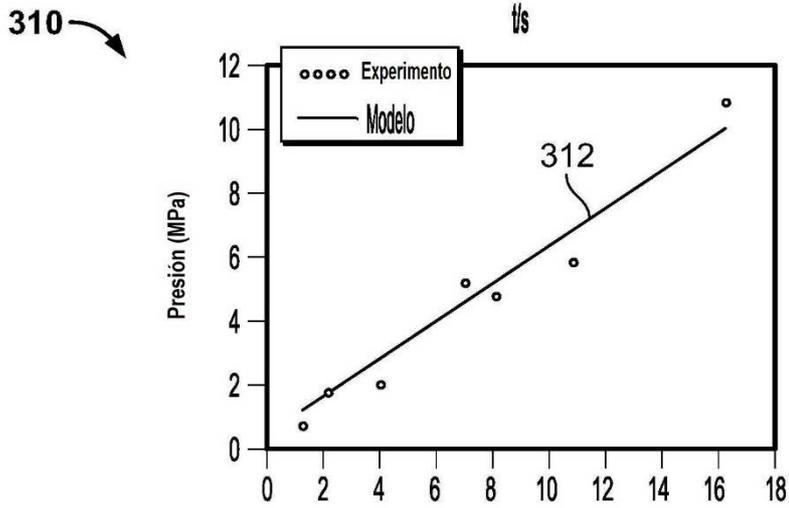


FIG. 8

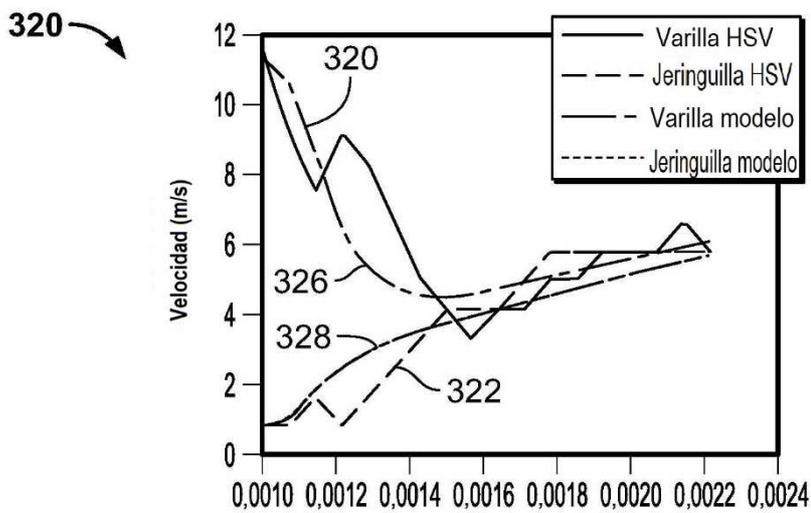


FIG. 9

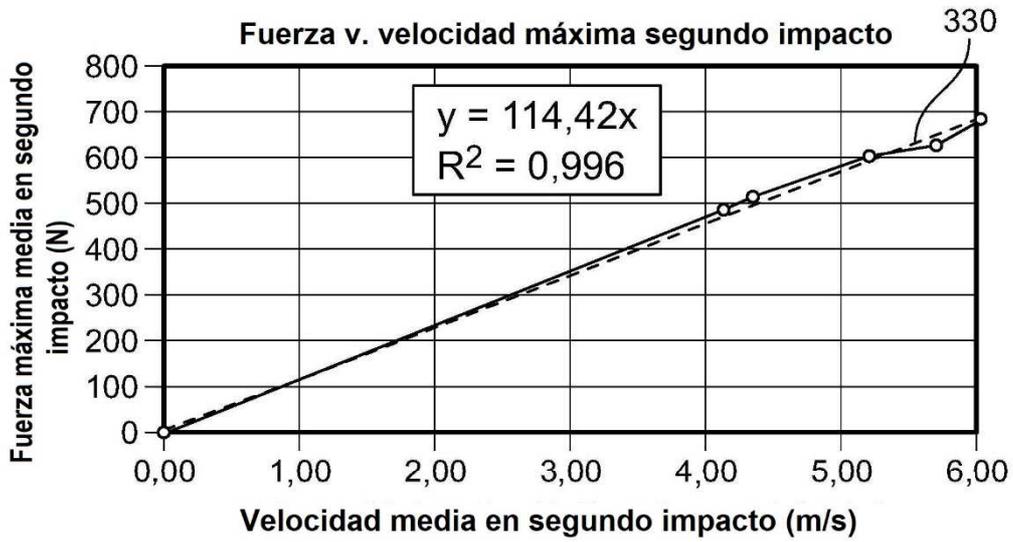


FIG. 10

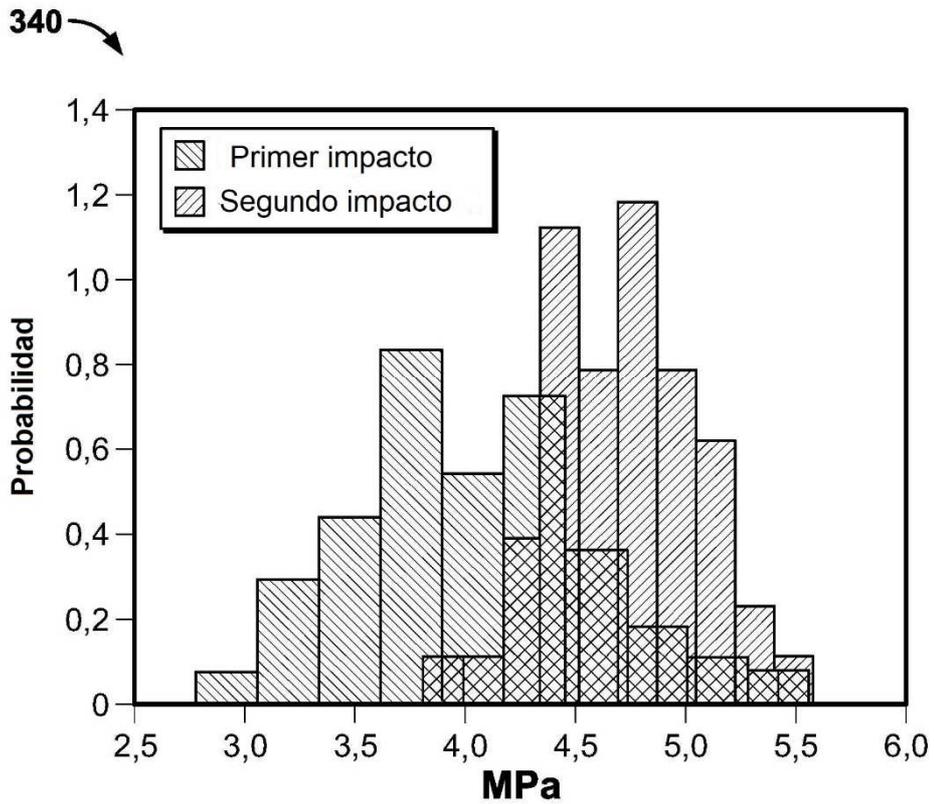


FIG. 11

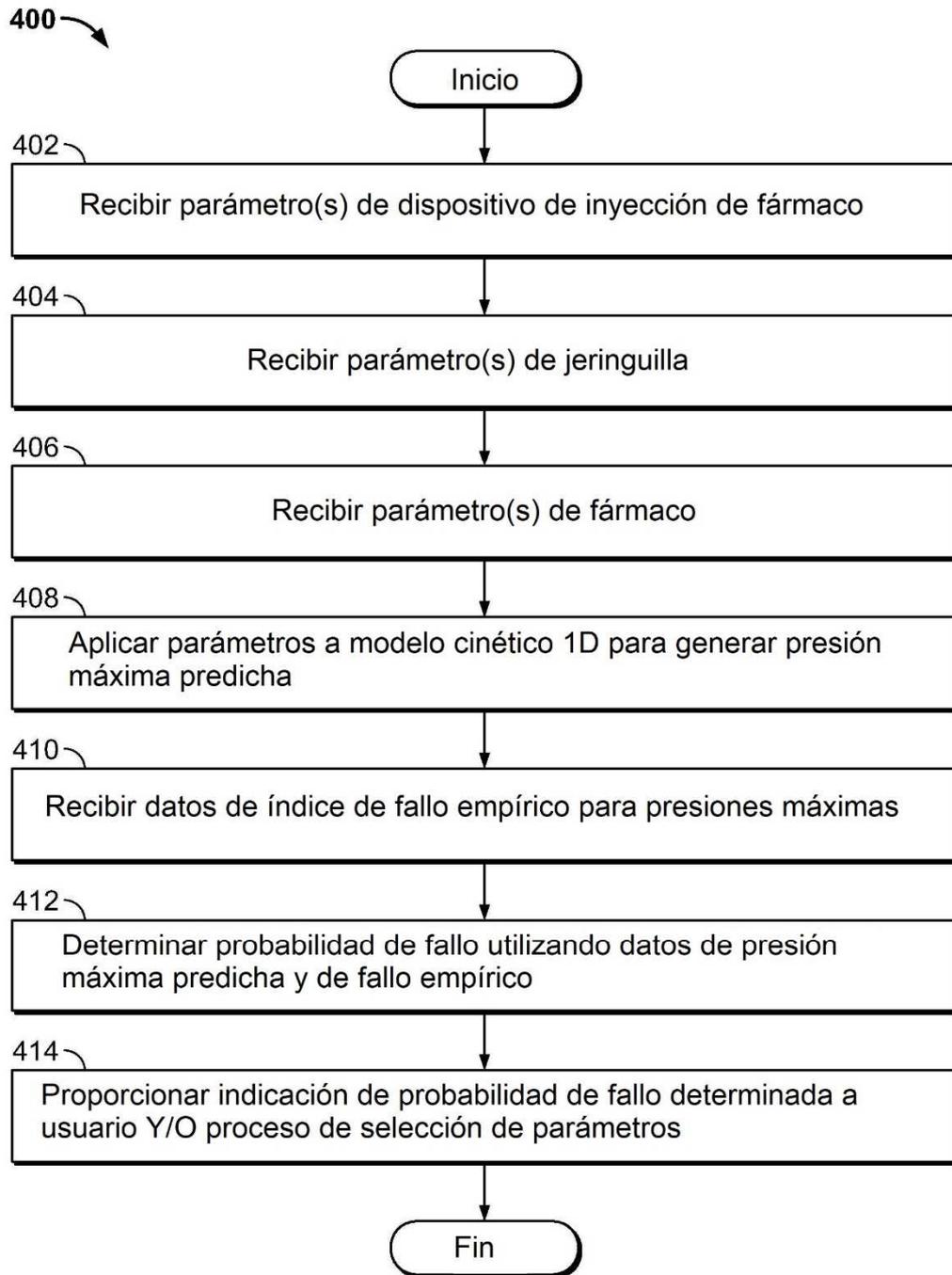


FIG. 12

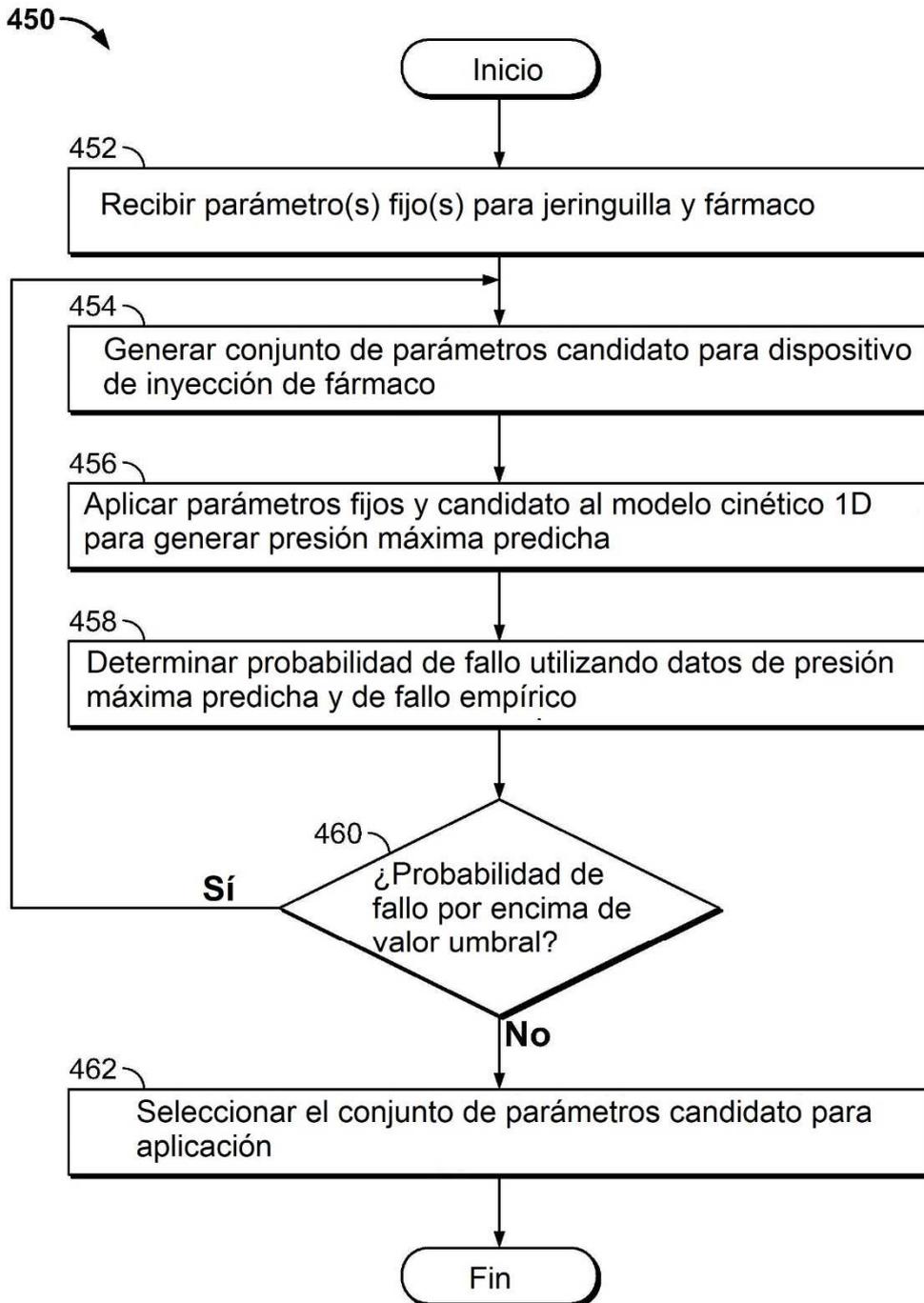


FIG. 13