

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042893**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.03.31

(21) Номер заявки
202191038

(22) Дата подачи заявки
2019.10.15

(51) Int. Cl. *A61M 5/178* (2006.01)
A61M 5/14 (2006.01)
A61M 5/20 (2006.01)

(54) **СПОСОБ ПЛАТФОРМЕННОЙ СБОРКИ ДЛЯ УСТРОЙСТВА ДОСТАВКИ
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

(31) **62/745,739**

(32) **2018.10.15**

(33) **US**

(43) **2021.07.06**

(86) **PCT/US2019/056175**

(87) **WO 2020/081480 2020.04.23**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Педерсен Якоб Халкьяер, Меландер
Маттиас, Пламбех Кристиан,
Маккалаф Адам Б., Охленшлагер
Расмус (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) US-A1-2017312435
US-A1-2013310746
US-A1-2017100545
US-A1-2018104414

(57) Подход для сборки платформенного устройства доставки лекарственного средства включает предоставление набора базовых компонентов и идентификацию, исходя из по меньшей мере одной целевой характеристики платформенного устройства доставки лекарственного средства, задней сборочной единицы для устройства доставки лекарственного средства из группы задних сборочных единиц. Выбирают определенную заднюю сборочную единицу, и переднюю сборочную единицу определяют, исходя из по меньшей мере одной целевой характеристики, из группы передних сборочных единиц. Выбирают определенный сборочный узел, и устройство доставки лекарственного средства собирают с применением набора базовых компонентов, задней сборочной единицы и передней сборочной единицы.

B1

042893

042893

B1

Перекрестная ссылка на родственную заявку

Испрашивается приоритет предварительной заявки на патент США № 62/745739, поданной 15 октября 2018 г., полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение в целом относится к устройствам доставки лекарственного средства и, более конкретно, к платформенным подходам к производству устройств доставки лекарственного средства.

Предпосылки изобретения

Устройства доставки лекарственного средства, такие как автоинъекторы и нательные инъекторы, предлагают некоторые преимущества в отношении доставки медицинских препаратов и/или терапевтических средств. Одним из преимуществ может считаться простота применения по сравнению с традиционными способами доставки с применением, например, традиционных шприцев.

Автоинъекторы могут быть использованы для доставки большого числа различных лекарственных средств с разными вязкостями и/или целевыми объемами. Как результат, сборка этих устройств может быть сложной из-за потребности правильного определения пригодных компонентов, которые могут эффективно доставлять лекарственный препарат к пользователю. В качестве примера, лекарственные средства с большими значениями вязкости могут требовать более крепких сборочных узлов привода с более прочными компонентами для адекватной доставки лекарственного средства в пределах разумных временных рамок. Подобным образом, большие дозы лекарственных средств также могут требовать более прочных сборочных узлов привода.

Краткое описание

В соответствии с первым аспектом подход для сборки платформенного устройства доставки лекарственного средства включает предоставление набора базовых компонентов и идентификацию, исходя из по меньшей мере одной целевой характеристики платформенного устройства доставки лекарственного средства, задней сборочной единицы для устройства доставки лекарственного средства из группы задних сборочных единиц. Выбирают определенную заднюю сборочную единицу, и переднюю сборочную единицу определяют, исходя из по меньшей мере одной целевой характеристики, из группы передних сборочных единиц. Выбирают определенный сборочный узел, и устройство доставки лекарственного средства собирают с применением набора базовых компонентов, задней сборочной единицы и передней сборочной единицы. Данный подход может необязательно включать нанесение наружного покрытия на устройство, которое может быть выбрано, исходя из по меньшей мере одного атрибута подразумеваемой группы пользователей.

В некоторых аспектах по меньшей мере одна целевая характеристика представляет собой по меньшей мере одно из вязкости лекарственного средства или объема лекарственного средства. В некоторых аспектах каждая из задних сборочных единиц в группе задних сборочных единиц может содержать другой механизм привода. Кроме того, каждая из передних сборочных единиц может содержать сборочный узел в виде шприца, который может быть сконструирован из одного из стекла или полимерного материала. В некоторых примерах набор базовых компонентов геометрически идентичен в конфигурациях устройства доставки лекарственного средства.

В соответствии с другим аспектом, подход к сборке платформенного устройства доставки лекарственного средства включает предоставление набора базовых компонентов для устройства, определение первой сборочной единицы для устройства из первой группы выбираемых сборочных единиц и выбор определенной первой сборочной единицы. Вторую сборочную единицу определяют из второй группы выбираемых сборочных единиц, и выбирают вторую сборочную единицу. Третью сборочную единицу также определяют из третьей группы выбираемых сборочных единиц, и выбирают третью сборочную единицу. Устройство доставки лекарственного средства собирают с применением набора базовых компонентов, первой сборочной единицы, второй сборочной единицы и третьей сборочной единицы.

В соответствии с третьим аспектом платформенное устройство доставки лекарственного средства изготавливают с помощью способа, включающего этапы предоставления набора базовых компонентов для устройства, определения первой сборочной единицы для устройства из первой группы выбираемых сборочных единиц, и выбора определенной первой сборочной единицы. Вторую сборочную единицу определяют из второй группы выбираемых сборочных единиц, и выбирают вторую сборочную единицу. Третью сборочную единицу также определяют из третьей группы выбираемых сборочных единиц, и выбирают третью сборочную единицу. Устройство доставки лекарственного средства собирают с применением набора базовых компонентов, первой сборочной единицы, второй сборочной единицы и третьей сборочной единицы.

В соответствии с четвертым аспектом платформенная система для устройства доставки лекарственного средства содержит набор базовых компонентов для устройства доставки лекарственного средства, первую группу выбираемых сборочных единиц для устройства доставки лекарственного средства, вторую группу выбираемых сборочных единиц для устройства доставки лекарственного средства и третью группу выбираемых сборочных единиц для устройства доставки лекарственного средства. Устройство доставки лекарственного средства собирается с применением по меньшей мере одной целевой характеристики устройства доставки лекарственного средства для идентификации и выбора первой сборочной

единицы из первой группы выбираемых сборочных единиц, второй сборочной единицы из второй группы выбираемых сборочных единиц, и третьей сборочной единицы из третьей группы выбираемых сборочных единиц.

Набор базовых компонентов присоединяется к первой группе выбираемых сборочных единиц, второй группе выбираемых сборочных единиц и третьей группе выбираемых сборочных единиц.

Краткое описание графических материалов

Вышеназванные потребности по меньшей мере частично выполняются путем предоставления способа платформенной сборки устройства доставки, описанного в дальнейшем подробном описании, рассматриваемого, в частности, совместно с графическими материалами, на которых:

на фиг. 1 изображен иллюстративный подход к сборке платформенного устройства доставки лекарственного средства в соответствии с различными вариантами осуществления;

на фиг. 2 изображен иллюстративный подход к передвижению продукции и сборки платформенного устройства доставки лекарственного средства в соответствии с различными вариантами осуществления;

на фиг. 3 изображен иллюстративный первый подход для нанесения наружного покрытия на устройство доставки лекарственного средства в соответствии с различными вариантами осуществления;

на фиг. 4 изображен второй подход для нанесения наружного покрытия на устройство доставки лекарственного средства в соответствии с различными вариантами осуществления;

на фиг. 5 изображены иллюстративные предварительно заполненные шприцы, имеющие различные свойства материалов, для применения с платформенным устройством доставки лекарственного средства в соответствии с различными вариантами осуществления;

на фиг. 6 изображен вид в увеличении иллюстративных предварительно заполненных шприцев по фиг. 5 в соответствии с различными вариантами осуществления;

на фиг. 7 изображены иллюстративные предварительно заполненные шприцы по фиг. 5 и 6, установленные в устройство доставки лекарственного средства в соответствии с различными вариантами осуществления;

на фиг. 8a и 8b изображен первый пример предварительно заполненного шприца, имеющего первую иллюстративную опорную конструкцию в соответствии с различными вариантами осуществления;

на фиг. 9a и 9b изображен второй пример предварительно заполненного шприца, имеющего вторую иллюстративную опорную конструкцию в соответствии с различными вариантами осуществления; и

на фиг. 10a и 10b изображен третий пример предварительно заполненного шприца, имеющего третью иллюстративную опорную конструкцию в соответствии с различными вариантами осуществления.

Специалистам в данной области будет понятно, что элементы на фигурах изображены для обеспечения простоты и ясности и необязательно показаны в масштабе.

Например, размеры и/или относительное расположение некоторых элементов на фигурах могут быть преувеличенными относительно остальных элементов ради облегчения понимания различных вариантов осуществления настоящего изобретения. Также обычные, но хорошо известные элементы, нужные или необходимые для коммерчески пригодного варианта осуществления, часто не изображены для содействия созданию менее загроможденного вида этих разнообразных вариантов осуществления. Следует также понимать, что определенные действия и/или этапы могут быть описаны или изображены в конкретном порядке наступления, тогда как специалистам в данной области будет понятно, что такая специфичность в отношении последовательности фактически не является необходимой. Следует также понимать, что термины и выражения, применяемые в данном документе, имеют обычное техническое значение, соотносимое с такими терминами и выражениями специалистами в данной области, как изложено выше, за исключением случаев использования специфичных других конкретных значений далее в данном документе.

Подробное описание

В целом, согласно этим различным вариантам осуществления, устройство доставки лекарственного средства может содержать корпус, сборочный узел в виде шприца, содержащего лекарственный препарат, предназначенный для инъекции пользователю, и сборочный узел приведения в движение, содержащий механизм привода (например, пружину, работающую на кручение) для обеспечения инъекции лекарственного препарата пользователю. Когда механизм привода поворачивается для осуществления введения лекарственного средства, могут требоваться разные усилия для эффективной и полной доставки лекарственного средства пользователю. Иллюстративное устройство доставки лекарственного средства описано в заявке на патент США № 62/719367, поданной 17 сентября 2018 г., содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Подходы, описанные в данном документе, охватывают большой диапазон объемов и значений вязкости жидкостей лекарственных средств, и обеспечивает возможность дальнейшего приспособления к группам пользователей. Кроме того, подходы, описанные в данном документе, обеспечивают возможность повторного использования ряда компонентов применительно к продуктам в виде лекарственных средств, тем самым делая возможным инвестирование в инструменты с большим количеством форм для изготовления ради уменьшения стоимости. Как результат, устройства доставки лекарственного средства могут с большей вероятностью быть готовы

для требуемых клинических испытаний вскоре после процесса задания требуемой дозировки лекарственного средства (например, требуемых объема и концентрации).

Со ссылкой на фиг. 1, подход к сборке платформенного устройства 100 доставки лекарственного средства подразумевает любое число базовых конфигураций в роли устройств, поддерживающих различные сборочные единицы, которые могут быть применены для удовлетворения различных технических требований (например, значений времени дозировки для комбинаций объемов и/или значений плотности лекарственного средства). Кроме того, может быть использовано любое количество "адаптации" для обслуживания различных групп пользователей, рынков и т.п. с целью произведения лучшего опыта пользовательского взаимодействия и/или рыночной дифференциации.

В разных конфигурациях может повторно использоваться любое число компонентов, но при этом они могут отличаться в выборе числа областей для обеспечения целевого выходного устройства. На первом, или верхнем, уровне 102 изображена иллюстративная платформенная схема, предоставляющая информацию, касающуюся базовой схемы устройства. Хотя иллюстративный верхний уровень 102 изображает устройство в форме удлиненной ручки, на верхнем уровне 102 может быть изображено любое количество целевых устройств.

На следующем уровне предоставляется набор базовых или общих компонентов 104, которые геометрически идентичны во всех возможных конфигурациях устройства верхнего уровня. Эти компоненты могут включать, но без ограничения, корпус, защитный элемент, корпус пружины, держатель шприца, шток поршня, направляющую штока поршня, колпачок, гайку, защитную пружину, устройство, щелкающее при окончании введения дозы, триггерное устройство в виде кольца, защитный замок, верхний корпус, демпферный элемент, направляющую пружины и/или демпфирующую смазку. Также могут быть предоставлены другие базовые компоненты 104.

Остальные компоненты и/или сборочные единицы могут быть определены и выбраны, исходя из по меньшей мере одной целевой характеристики устройства доставки лекарственного средства. Например, целевое лекарственное средство, имеющее конкретное значение вязкости и/или диапазон значений вязкости, конкретный объем и т.п., может быть использовано для определения этих компонентов. Первая сборочная единица 106 может содержать конкретные компоненты в форме предварительно заполненного шприца ("PFS"). Эти компоненты могут включать цилиндр шприца, сборочный игольный узел и т.п. В изображенной платформе 100 первая сборочная единица 106 включает лишь два варианта, отличающиеся только PFS, применяемых для оптимизации как PFS, так и их опорных компонентов, но следует понимать, что первая сборочная единица может включать любое количество различных сборочных узлов, имеющих любое количество индивидуальных компонентов внутри себя.

Вторая сборочная единица 108 может содержать пружинные компоненты. Этот уровень изображает, сколько различных механизмов привода используются в платформе с целью обеспечения поддержки различных объемов жидкости лекарственного средства и/или других значений вязкости в пределах требований ко времени. В этом примере изображенные механизмы привода отличаются лишь по высоте, а не длине, толщине или иным вариантам обработки. Важно отметить, что базовые компоненты (например, направляющая штока поршня, корпус и направляющая пружины) были спроектированы так, чтобы допускать разброс размеров механизма привода. Хотя изображенная сборочная единица 108 содержит лишь два варианта, следует понимать, что вторая сборочная единица может включать любое количество различных сборочных узлов, имеющих любое количество индивидуальных компонентов внутри себя.

Третья сборочная единица 110 может содержать переходники для разных объемов. Этот уровень изображает, как конфигурации платформы могут быть адаптированы для оптимальной работы с различными объемами жидкости лекарственных средств. Например, некоторые устройства доставки лекарственного средства могут содержать демпферы, применяемые частично для уменьшения начальной ударной волны при меньших объемах заполнения PFS. Соответственно, некоторым компонентам (например, штоку поршня) может понадобиться большее время для перемещения вниз к поршню в PFS. Переходник для разных объемов может использоваться для занятия некоторой части этого пространства и, вследствие этого, снижения общего времени инъекции для конфигураций с малым объемом. Следует понимать, что третья сборочная единица может также включать любое количество различных сборочных узлов, имеющих любое количество индивидуальных компонентов внутри себя.

В соответствии с конфигурацией платформенная сборка, описанная в данном документе, может применяться с лекарственными средствами с вязкостью от примерно 1 сП до примерно 30 сП, и объемами доставки от примерно 0,2 мл до примерно 3,5 мл. Однако в других примерах могут быть применены лекарственные средства с увеличенными или уменьшенными значениями вязкости, а также разными объемами.

Платформенное устройство 100 может также содержать уровень 112 нанесения наружного покрытия, чтобы обеспечить адаптацию устройства к различным пользовательским популяциям и/или рынкам. Например, как изображено на фиг. 3 и 4, наружные покрытия 112 предоставлены в форме оболочек, имеющей две части 112a, 112b снаружи устройства 100. Как изображено на фиг. 3, оболочка 112 содержит две стороны или половины, совмещенные в продольном направлении, и на фиг. 4 оболочка 112 содержит верхнюю часть и нижнюю часть, соединяемые вместе вблизи центра устройства 100. Возможны

другие примеры.

В некоторых подходах наружные покрытия 112 могут также быть выбраны, исходя из целевого атрибута. Например, наружное покрытие 112 может быть выбрано, исходя из атрибута подразумеваемой группы пользователей, такого как, например, вводится ли лекарственное средство медицинским работником, предназначено ли устройство для индивидуумов с определенными заболеваниями, накладывающими физические ограничения (например, ревматоидный артрит, мигрень и т.п.), что может потребовать обеспечения эргономических особенностей, таких как большие или меньшие части для захвата и т.п.

В способе платформенной сборки особенно важным является изготовление разных конфигураций с максимально возможной эффективностью. Одним подходом к достижению этой эффективности является отодвигание создания вариантов на поздний этап сборочного процесса, например путем предоставления задних сборочных единиц ("RSA") и передних сборочных единиц ("FSA"). В этих примерах предоставленные RSA различаются лишь реализацией конкретного механизма привода (например, часовой пружины). Эти сборочные единицы хранятся незаведенными для минимизации риска произвольного смещения или разборки во время хранения из-за высоких усилий, прикладываемых изнутри к модулю, и для обеспечения возможности приложения разной нагрузки к заведенной пружине в зависимости от применяемого лекарственного средства. Как было упомянуто выше, использование конкретной пружины зависит от целевого объема лекарственного средства и/или вязкости целевого лекарственного средства. В одном примере варьирование размера пружины используется для приведения времени инъекции к диапазону от примерно четырех секунд до примерно 10 с для конкретного отношения "объем/вязкость" лекарственного средства.

В предоставленном примере FSA может вмещать любое количество (например, два или больше) конструкций PFS, сконструированных из любого числа различных материалов (например, стекла, полимерного материала, такого как сополимер циклического олефина или полимер циклического олефина и т.п.). Эта разновидность преимущественно вмещает различные продукты в виде лекарственного средства, которые могут быть несовместимы с определенными компонентами (например, силиконовым маслом, которое может требоваться для стеклянных шприцев). Подобным образом, продукты с низкой вязкостью могут приводить к проблемам в отношении потока для компонентов полимерных устройств PFS. Соответственно, удовлетворение этим требованиям обеспечивает высокую вероятность пригодности для большого количества продуктов в виде лекарственных средств. В некоторых примерах путем таких изменений, чтобы компонент удержания шприца представлял собой устройство общего назначения, имеющее границу раздела для нескольких типов устройств PFS (например, шприцы, выполненные из стекла или пластиковых материалов) обеспечивают возможность существования единой конструкции сборочной единицы, которая отличается лишь конкретными применяемыми PFS. В этих примерах могут потребоваться минимальные изменения в отношении FSA для охвата различных конструкций PFS. Например, защитный элемент иглы для закрывания границы раздела может быть модифицирован согласно потребности.

Рассмотрим теперь фиг. 2, на которой предоставлен иллюстративный подход к системе поставок и сборке платформенного устройства доставки лекарственного средства. В некоторых из этих примеров взведение механизма привода может регулироваться во время окончательной сборки. Как результат, могут быть применены регулируемые механизмы подачи обратной информации, в которых для определения того, сколько осталось, или сколько витков осталось до окончания введения дозы, используется число витков катушки. Такая деталь может быть полезна в применениях с индикатором окончания введения дозы. Следует понимать, что хотя это и не описано подробно в данном документе, на устройство может быть нанесено любое количество наружных покрытий во время этапов окончательной сборки совместно с маркировкой устройства.

На первом уровне 202 компоненты, требуемые для сборки устройств, подаются и хранятся поставщиками комплектующих. На втором уровне 204 сборочные единицы подготавливаются и хранят в разных SKU. Как изображено в рамке 204, собраны две RSA 204a, имеющие разные механизмы привода, и собрана одна FSA 204b. Хранимые в целом сборочные единицы могут включать RSA, FSA и любые дополнительные общие компоненты, такие как демпферы.

Далее определяют целевые характеристики для устройства. Например, целью может быть конкретный требуемый объем дозы конкретного лекарственного средства. Как изображено в рамке 206, во время окончательной сборки, маркировки, и стадии упаковки на этапе 206a первую сборочную единицу 106 собирают посредством вставки целевого PFS в FSA. PFS может быть заполнен в любое время во время процесса сборки с применением любого числа подходов. В некоторых примерах PFS может быть заполнен в разных местах (например, отдельных производственных объектах со стерильными условиями) и может после этого доставляться к месту окончательной сборки. После этого на этапе 206b собирают целевую вторую сборочную единицу, и вставляют механизм привода в RSA. Если устройство содержит третью сборочную единицу в форме переходника для разных объемов, ее прикрепляют на этапе 206c. Далее присоединяют FSA к RSA на этапе 206d. Наконец, устройство маркируют и пакуют на этапе 206e.

Обычно PFS имеют стандартные конфигурации, объемы и размеры емкости в которых регулируются международными стандартами. Соответственно, PFS в целом одинаковы в отношении размеров у раз-

ных поставщиков. Благодаря применению платформенных подходов, описанных в данном документе, конструкции PFS могут быть оптимизированы для большей прочности на границе раздела в устройстве. Обычно PFS опирается на фланец при установке в автоинъектор. Поскольку особенно стеклянные PFS могут иметь большие допуски по длине цилиндра шприца, наложение допусков один на другой для PFS и комбинации с автоинъектором часто приводит к большой вариативности в протяженности иглы и положении поршня относительно компонентов автоинъектора. Опора PFS на заплечик может снизить эту вариативность.

На фиг. 5 изображены два иллюстративных сборочных узла 106 PFS для применения с платформенным устройством 100. PFS 106a конструируется из материала, представляющего собой стекло, и PFS 106b конструируется из полимерного материала, такого как COP. В PFS 106a, 106b, высота двух ограничителей хода поршня оптимизирована, чтобы обеспечить возврат в то же заднее положение поршня в конце введения дозы, что преимущественно помогает в поддержке потенциальных функций обратной информации об окончании введения дозы, в устройстве. В частности, в некоторых применениях механическое триггерное устройство может обеспечивать обратную информацию об окончании введения дозы в различных формах для подачи сигнала пользователю о том, что доставка дозы завершена. Это триггерное устройство должно срабатывать, когда компоненты все еще движутся, чтобы привести триггерное устройство в действие, но должно срабатывать возможно близко к фактическому окончанию введения дозы (т.е. когда шток поршня и ограничитель достигают нижнего предела в PFS). Шток поршня (или другой компонент, непосредственно соединенный со штоком поршня) может быть использован для реализации функциональности обратной информации, хотя при этом важно, чтобы при прерывании хода штока поршня в другом положении, исходя из других размеров емкости и/или ограничителя механизм запуска обратной связи мог настраиваться для разных вариантов платформы. Однако описываемая сейчас конструкция платформы включает FSA и PFS, в которых нет различных положений поршня, соответствующих окончанию введения дозы, так что не нужны дополнительные специфичные для приложения компоненты для реализации обратной информации об окончании введения дозы для применения с выбираемыми компонентами.

Кроме того, эти конструкции являются оптимизированными, обеспечивая выполнение требований к минимальному расстоянию между герметизирующими ребрами и отношению диаметра к высоте поршня, чтобы сделать возможным ориентирование во время подачи в вибрационных чашечных питателях. Кроме того, наружные диаметры PFS 106a, 106b идентичны или почти идентичны для устранения потребности в специфичных для устройства частях для каждого PFS. Размеры PFS могут быть разделены на две группы: размеры, относящиеся к границе раздела, и не относящиеся к границе раздела. Иллюстративные размеры, относящиеся к границе раздела, включают общую длину и диаметр PFS 106a, 106b. Как было упомянуто, иллюстративные PFS 106a, 106b имеют одинаковые общую длину (например, длину от конца иглы до опоры PFS и/или от фланца до опоры PFS) и диаметры. Иллюстративные размеры, не относящиеся к границе раздела, включают подобные значения высоты и диаметры фланцев, а также внутренние диаметры.

Со ссылкой на фиг. 5, фиг. 6 и фиг. 8a-10b в некоторых примерах PFS 106b сконструирован посредством подходов с применением литья под давлением, которые обеспечивают дополнительную свободу в плане конструкции деталей по сравнению с PFS 106a из стекла. Конструкция PFS 106b преимущественно содержит опорную деталь 120, размещенную на заплечике 118 цилиндра шприца. Опора 120 обеспечивает менее неопределенную границу раздела для устройства, которую легко контролировать. Например, со ссылкой на фиг. 8a-10b предоставлены три примера PFS 106a, выполненных из полимерного материала. Как показано на фиг. 8a и 8b, PFS 106a содержит опорную деталь 120 в форме совокупности ребер, проходящих радиально от поверхности 118 заплечика. Как показано на фиг. 9a и фиг. 9b, PFS 106a содержит опорную деталь 120 в форме поверхности или выступа, проходящего наружу от поверхности 118 заплечика, и, как показано на фиг. 10a и фиг. 10b, PFS 106a содержит опорную деталь 120 в форме кольца, выступающего из поверхности 118 заплечика. Возможны другие примеры.

Кроме того, может быть преимущественно сконструирована граница раздела между наружной поверхностью PFS и внутренним диаметром устройства. Граница раздела может быть в форме полного цилиндрического контакта по всей длине цилиндра (как изображено на фиг. 7), ребер, расположенных на или проходящих по длине цилиндра (не показаны), колец по окружности цилиндра (не показаны) и/или небольших выступов или точек, расположенных на поверхности устройства или цилиндра (не показаны). При такой конфигурации может быть обеспечен компонент-носитель шприца, который содержит двойные опорные поверхности, совместимые как с пластиковыми, так и со стеклянными устройствами PFS.

Преимущественно, описанный платформенный подход устраняет потребность в многочисленных блоках хранения запаса готовых устройств ("SKU") для каждого продукта, представляющего собой лекарственное средство, предназначенного для применения в автоинъекторе. Для правильного управления системой поставок и инвентарными запасами в ином случае потребовалось бы идентичное количество сборочных единиц, каждая из которых нуждается в минимальном уровне инвентарных запасов, исходя из ожидаемого спроса на продукт. Однако в настоящем платформенном подходе используется единственная передняя сборочная единица для соответствия требованиям всех различных продуктов в виде ле-

карственного средства, и комбинация дополнительных задних сборочных единиц также будет соответствовать всем этим продуктам. Такая гибкость в применении тех же сборочных единиц к различным продуктам в виде лекарственных средств обеспечивает более подвижную систему поставок, которая, в свою очередь, уменьшает общее количество удерживаемых запасов без увеличения риска переноса срока выполнения заказа.

В описании выше описаны различные сборочные узлы, способы и устройства для применения с устройством доставки лекарственного средства. Следует понимать, что сборочные узлы, устройства доставки лекарственного средства или способы могут дополнительно предусматривать использование лекарственного препарата, перечисленного ниже, с той оговоркой, что следующий перечень не следует рассматривать ни как включающий все препараты, ни как ограничивающий. Лекарственный препарат будет храниться в резервуаре. В некоторых случаях резервуар представляет собой основную емкость, которая заполнена или предварительно заполнена для лечения лекарственным препаратом. Основная емкость может представлять собой картридж или предварительно заполненный шприц.

Например, устройство доставки лекарственного средства или, более конкретно, резервуар устройства можно заполнять колониестимулирующими факторами, такими как гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF). Такие средства на основе G-CSF включают без ограничения Neupogen® (филграстим) и Neulasta® (пэгфилграстим). В различных других вариантах осуществления устройство доставки лекарственного средства можно применять с различными фармацевтическими препаратами, такими как средство, стимулирующее эритропоэз (ESA), которые могут находиться в виде жидкости или в лиофилизированной форме. ESA представляет собой любую молекулу, которая стимулирует эритропоэз, такую как Erogen® (эпоэтин-альфа), Aranesp® (дарбэпоэтин-альфа), Дунеро® (эпоэтин-дельта), Mirsega® (метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин-бета), Hematide®, MRK-2578, INS-22, Retacrit® (эпоэтин-дзета), Neorecormon® (эпоэтин-бета), Silapo® (эпоэтин-дзета), Binocrit® (эпоэтин-альфа), эпоэтин-альфа Hexal, Abseamed® (эпоэтин-альфа), Ratioepo® (эпоэтин-тета), Eporatio® (эпоэтин-тета), Biopoin® (эпоэтин-тета), эпоэтин-альфа, эпоэтин-бета, эпоэтин-дзета, эпоэтин-тета и эпоэтин-дельта, а также молекулы или их варианты или аналоги, раскрытые в следующих патентах или заявках на патент, все из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте: патенты США № 4703008; 5441868; 5547933; 5618698; 5621080; 5756349; 5767078; 5773569; 5955422; 5986047; 6583272; 7084245 и 7271689; и PCT-публикации № WO 91/05867; WO 95/05465; WO 96/40772; WO 00/24893; WO 01/81405 и WO 2007/136752.

ESA может представлять собой белок, стимулирующий эритропоэз. В контексте настоящего документа выражение "белок, стимулирующий эритропоэз" означает любой белок, который непосредственно или опосредованно вызывает активацию рецептора эритропоэтина, например, связываясь с рецептором и вызывая его димеризацию. Белки, стимулирующие эритропоэз, включают эпоэтин и его варианты, аналоги или производные, которые связываются с рецептором эритропоэтина и активируют его; антитела, которые связываются с рецептором эритропоэтина и активируют рецептор; или пептиды, которые связываются с рецептором эритропоэтина и активируют его. Белки, стимулирующие эритропоэз, включают без ограничения эпоэтин-альфа, эпоэтин-бета, эпоэтин-дельта, эпоэтин-омега, эпоэтин-йота, эпоэтин-дзета и их аналоги, пегилированный эпоэтин, карбамилированный эпоэтин, пептидомиметики (в том числе ЕМР1/гематид) и антитела-миметики. Иллюстративные белки, стимулирующие эритропоэз, включают эпоэтин, дарбэпоэтин, агонистические варианты эритропоэтина и пептиды или антитела, которые связывают и активируют рецептор эритропоэтина (и включают соединения, изложенные в публикациях заявок на патент США № 2003/0215444 и 2006/0040858, раскрытия каждой из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте), а также молекулы эритропоэтина или их варианты или аналоги, раскрытые в следующих патентах или заявках на патент, все из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте: патенты США № 4703008; 5441868; 5547933; 5618698; 5621080; 5756349; 5767078; 5773569; 5955422; 5830851; 5856298; 5986047; 6030086; 6310078; 6391633; 6583272; 6586398; 6900292; 6750369; 7030226; 7084245 и 7217689; публикации заявок на патент США № 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 и 2006/0111279; и PCT-публикации № 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 и WO 2006/29094.

Примеры других фармацевтических препаратов для применения с устройством могут включать без ограничения антитела, такие как Vectibix® (панитумумаб), Xgeva™ (деносумаб) и Prolia™ (деносамаб); другие биологические средства, такие как Enbrel® (этанерцепт, слитый белок TNF-рецептор/Fc, блокатор TNF), Neulasta® (пэгфилграстим, пегилированный филграстим, пегилированный G-CSF, пегилированный hu-Met-G-CSF), Neupogen® (филграстим, G-CSF, hu-MetG-CSF) и Nplate® (ромиплостим); низкомолекулярные лекарственные средства, такие как Sensipar® (цинакальцет). Устройство можно также применять с терапевтическим антителом, полипептидом, белком или другим химическим веществом, таким как железо, например, ферумокситолом, декстранами в комплексе с железом, глюконатом железа и комплексом сахарозы и железа. Фармацевтический препарат может находиться в жидкой форме или восстановленной из лиофилизированной формы.

В число конкретных иллюстративных белков входят специфические белки, изложенные ниже, в том числе их слияния, фрагменты, аналоги, варианты или производные:

специфические в отношении OPGL антитела, пептитела и родственные белки и т.п. (также называемые специфическими в отношении RANKL антителами, пептителами и т.п.), в том числе полностью гуманизированные и человеческие специфические в отношении OPGL антитела, в частности полностью гуманизированные моноклональные антитела, в том числе без ограничения антитела, описанные в PCT-публикации № WO 03/002713, которая включена в данный документ во всей своей полноте применительно к специфическим в отношении OPGL антителам и родственным антителам белкам, в частности таковые, имеющие последовательности, изложенные в ней, в частности, без ограничения таковые, обозначенные в ней как: 9H7; 18B2; 2D8; 2E11; 16E1 и 22B3, в том числе специфические в отношении OPGL антитела, имеющие либо легкую цепь под идентификационным номером последовательности 2, изложенную в ней на фиг. 2, и/или тяжелую цепь под идентификационным номером последовательности 4, изложенную в ней на фиг. 4, все из которых отдельно и конкретно включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, полностью как раскрыто в вышеуказанной публикации;

связывающие миостатин белки, пептитела и родственные белки и т.п., в том числе специфические в отношении миостатина пептитела, в частности описанные в публикации заявки на патент США № 2004/0181033 и PCT-публикации № WO 2004/058988, которые включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности в частях, относящихся к специфическим в отношении миостатина пептителам, в том числе без ограничения пептитела из семейства mTN8-19, в том числе таковые под идентификационными номерами последовательности:305-351, в том числе от TN8-19-1 до TN8-19-40, TN8-19 con1 и TN8-19 con2; пептитела семейства mL2 под идентификационными номерами последовательности:357-383; семейства mL15 под идентификационными номерами последовательности:384-409; семейства mL17 под идентификационными номерами последовательности:410-438; семейства mL20 под идентификационными номерами последовательности:439-446; семейства mL21 под идентификационными номерами последовательности:447-452; семейства mL24 под идентификационными номерами последовательности:453-454 и таковые под идентификационными номерами последовательности:615-631, все из которых отдельно и конкретно включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, полностью как раскрыто в вышеуказанной публикации;

специфические в отношении рецептора IL-4 антитела, пептитела и родственные белки и т.п., в частности таковые, которые подавляют активности, опосредованные связыванием IL-4 и/или IL-13 с рецептором, в том числе таковые, описанные в PCT-публикации № WO 2005/047331 или PCT-заявке № PCT/US2004/37242 и в публикации заявки на патент США № 2005/112694, которые включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности в частях, относящихся к специфическим в отношении рецептора IL-4 антителам, в частности такие антитела, которые описаны в них, в частности и без ограничения таковые, обозначенные в них как: 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, все из которых отдельно и конкретно включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, полностью как раскрыто в вышеуказанной публикации;

специфические в отношении рецептора-1 интерлейкина-1 ("IL1-R1") антитела, пептитела и родственные белки и т.п., в том числе без ограничения таковые, описанные в публикации заявки на патент США № 2004/097712, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте в частях, относящихся к связывающим белкам, специфическим в отношении IL1-R1, моноклональные антитела, в частности в первую очередь, без ограничения таковые, обозначенные в ней как: 15CA, 26F5, 27F2, 24E12 и 10H7, все из которых отдельно и конкретно включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, полностью как раскрыто в вышеупомянутой публикации;

специфические в отношении Ang2 антитела, пептитела и родственные белки и т.п., в том числе без ограничения таковые, описанные в PCT-публикации № WO 03/057134 и публикации заявки на патент США № 2003/0229023, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности в частях, относящихся к специфическим в отношении Ang2 антителам и пеп-

тителам и т.п., в первую очередь, таковые, имеющие последовательности, описанные в них, и в том числе без ограничения: L1(N); L1(N) WT; L1(N) 1K WT; 2xL1(N); 2xL1(N) WT; Con4 (N), Con4 (N) 1K WT, 2xCon4 (N) 1K; L1C; L1C 1K; 2xL1C; Con4C; Con4C 1K; 2xCon4C 1K; Con4-L1 (N); Con4-L1C; TN-12-9 (N); C17 (N); TN8-8(N); TN8-14 (N); Con 1 (N), а также в том числе антитела к Ang2 и составы на их основе, такие как описанные в РСТ-публикации № WO 2003/030833, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте применительно к тому же, в частности 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 и Ab1P с их различными перестановками, как описано в ней, все из которых отдельно и конкретно включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, полностью как раскрыто в вышеуказанной публикации;

специфические в отношении NGF антитела, пептитела и родственные белки и т.п., в том числе, в частности, без ограничения таковые, описанные в публикации заявки на патент США № 2005/0074821 и патенте США № 6919426, которые включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте применительно к специфическим в отношении NGF антителам и родственным белкам в данном контексте, в том числе, в частности, без ограничения специфические в отношении NGF антитела, обозначенные в них как 4D4, 4G6, 6H9, 7H2, 14D10 и 14D11, все из которых отдельно и конкретно включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, полностью как раскрыто в вышеуказанной публикации;

специфические в отношении CD22 антитела, пептитела и родственные белки и т.п., такие как описанные в патенте США № 5789554, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте применительно к специфическим в отношении CD22 антителам и родственным белкам, в частности, специфические в отношении CD22 человека антитела, такие как без ограничения гуманизированные и полностью человеческие антитела, в том числе без ограничения гуманизированные и полностью человеческие моноклональные антитела, в частности, в том числе без ограничения специфические в отношении CD22 человека антитела IgG, такие как, например, димер из гамма-цепи гуманизированного мышинового моноклонального антитела hLL2, связанной посредством дисульфидной связи с каппа-цепью гуманизированного мышинового моноклонального антитела hLL2, в том числе без ограничения, например, специфическое в отношении CD22 человека полностью гуманизированное антитело в виде эспратуумаба, имеющего регистрационный номер CAS 501423-23-0;

специфические в отношении рецептора IGF-1 антитела, пептитела и родственные белки и т.п., такие как описанные в РСТ-публикации № WO 06/069202, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте применительно к специфическим в отношении рецептора IGF-1 антителам и родственным белкам, в том числе без ограничения специфические в отношении IGF-1 антитела, обозначенные в ней как 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, и их фрагменты и производные, связывающие IGF-1R, все из которых отдельно и конкретно включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, полностью как раскрыто в вышеуказанной публикации.

Также в число неограничивающих примеров антител к IGF-1R для применения в способах и композициях по настоящему изобретению относятся все и каждое из таковых, описанных в:

(i) публикации заявки на патент США № 2006/0040358 (опубликованной 23 февраля 2006 г.), 2005/0008642 (опубликованной 13 января 2005 г.), 2004/0228859 (опубликованной 18 ноября 2004 г.), в том числе без ограничения, например, антитело 1A (№ депонирования в DSMZ DSM ACC 2586), антитело 8 (№ депонирования в DSMZ DSM ACC 2589), антитело 23 (№ депонирования в DSMZ DSM ACC 2588) и антитело 18, описанные в них;

(ii) РСТ-публикации № WO 06/138729 (опубликованной 28 декабря 2006 г.) и WO 05/016970 (опубликованной 24 февраля 2005 г.), и Lu et al. (2004), J. Biol. Chem. 279:2856-2865, в том числе без ограничения антитела 2F8, A12 и IMC-A12, описанные в них;

(iii) РСТ-публикации № WO 07/012614 (опубликованной 1 февраля 2007 г.), WO 07/000328 (опубликованной 4 января 2007 г.), WO 06/013472 (опубликованной 9 февраля 2006 г.), WO 05/058967 (опубликованной 30 июня 2005 г.) и WO 03/059951 (опубликованной 24 июля 2003 г.);

(iv) публикации заявки на патент США № 2005/0084906 (опубликованной 21 апреля 2005 г.), в том числе без ограничения антитело 7C10, химерное антитело C7C10, антитело h7C10, антитело 7H2M, химерное антитело *7C10, антитело GM 607, гуманизированное антитело 7C10 версии 1, гуманизированное антитело 7C10 версии 2, гуманизированное антитело 7C10 версии 3 и антитело 7H2HM, описанные в ней;

(v) публикациях заявок на патент США № 2005/0249728 (опубликованной 10 ноября 2005 г.) 2005/0186203 (опубликованной 25 августа 2005 г.), 2004/0265307 (опубликованной 30 декабря 2004 г.) и 2003/0235582 (опубликованной 25 декабря 2003 г.) и Maloney et al. (2003), Cancer Res. 63:5073-5083, в

том числе без ограничения антитело EM164, EM164 с измененной поверхностью, гуманизированное EM164, huEM164 v1.0, huEM164 v1.1, huEM164 v1.2 и huEM164 v1.3, описанные в них;

(vi) патенте США № 7037498 (выданном 2 мая 2006 г.), публикациях заявок на патент США № 2005/0244408 (опубликованной 30 ноября 2005 г.) и 2004/0086503 (опубликованной 6 мая 2004 г.) и Cohen, et al. (2005), *Clinical Cancer Res.* 11:2063-2073, например антитело CP-751871, в том числе без ограничения каждое из антител, продуцируемых гибридомами, имеющими номера доступа в ATCC PTA-2792, PTA-2788, PTA-2790, PTA-2791, PTA-2789, PTA-2793, и антитела 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2 и 4.17.3, описанные в них;

(vii) публикациях заявок на патент США № 2005/0136063 (опубликованной 23 июня 2005 г.) и 2004/0018191 (опубликованной 29 января 2004 г.), в том числе без ограничения антитело 19D12 и антитело, содержащее тяжелую цепь, кодируемую полинуклеотидом в плазмиде 15H12/19D12 HCA (γ 4), депонированной в ATCC под номером PTA-5214, и легкую цепь, кодируемую полинуклеотидом в плазмиде 15H12/19D12 LCF (κ), депонированной в ATCC под номером PTA-5220, описанные в них; и

(viii) публикации заявки на патент США № 2004/0202655 (опубликованной 14 октября 2004 г.), в том числе без ограничения антитела 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 и PINT-12A5, описанные в ней; все и каждое из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности, применительно к вышеупомянутым антителам, пептидам и родственным белкам и т.п., которые нацеливаются на рецепторы IGF-1;

специфические в отношении родственного B-7 белка-1 антитела, пептида, родственные белки и т.п. ("B7RP-1" также называют в литературе B7H2, ICOSL, B7h и CD275), в частности специфические в отношении B7RP полностью человеческие моноклональные антитела IgG2, в частности полностью человеческое моноклональное антитело IgG2, которое связывает эпитоп в первом иммуноглобулиноподобном домене B7RP-1, в первую очередь, таковые, которые подавляют взаимодействие B7RP-1 с его природным рецептором, ICOS, на активированных Т-клетках, в частности, в первую очередь, все вышеперечисленное относится к таковым, раскрытым в публикации заявки на патент США № 2008/0166352 и PCT-публикации № WO 07/011941, которые включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте применительно к таким антителам и родственным белкам, в том числе без ограничения антитела, обозначенные в них следующим образом: 16H (имеющее последовательности вариательной области легкой цепи и вариательной области тяжелой цепи под идентификационным номером последовательности 1 и идентификационным номером последовательности 7 соответственно, описанные в них); 5D (имеющее последовательности вариательной области легкой цепи и вариательной области тяжелой цепи под идентификационным номером последовательности 2 и идентификационным номером последовательности 9 соответственно, описанные в них); 2H (имеющее последовательности вариательной области легкой цепи и вариательной области тяжелой цепи под идентификационным номером последовательности 3 и идентификационным номером последовательности 10 соответственно, описанные в них); 43H (имеющее последовательности вариательной области легкой цепи и вариательной области тяжелой цепи под идентификационным номером последовательности 6 и идентификационным номером последовательности 14 соответственно, описанные в них); 41H (имеющее последовательности вариательной области легкой цепи и вариательной области тяжелой цепи под идентификационным номером последовательности 5 и идентификационным номером последовательности 13 соответственно, описанные в них) и 15H (имеющее последовательности вариательной области легкой цепи и вариательной области тяжелой цепи под идентификационным номером последовательности 4 и идентификационным номером последовательности 12 соответственно, описанные в них), все из которых отдельно и конкретно включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, полностью как раскрыто в вышеуказанной публикации;

специфические в отношении IL-15 антитела, пептида и родственные белки и т.п., такие как, в частности, гуманизированные моноклональные антитела, в частности антитела, такие как раскрытые в публикациях заявок на патент США № 2003/0138421; 2003/023586 и 2004/0071702; и патенте США № 7153507, все из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте применительно к специфическим в отношении IL-15 антителам и родственным белкам, в том числе пептидам, в том числе, в частности, например, без ограничения антителам к IL-15 HuMax и родственным белкам, таким как, например, 146B7;

специфические в отношении IFN-гамма антитела, пептида и родственные белки и т.п., в первую очередь, специфические в отношении IFN-гамма человека антитела, в частности полностью человеческие антитела к IFN-гамма, такие как, например, антитела, описанные в публикации заявки на патент США № 2005/0004353, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте применительно к специфическим в отношении IFN-гамма антителам, в частности, например, антитела, обозначенные в ней как 1118; 1118*; 1119; 1121 и 1121*. Полные последовательности тяжелой и легкой цепей каждого из этих антител, а также последовательности вариательных областей и определяющих компле-

ментарность областей их тяжелой и легкой цепей отдельно и конкретно включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, полностью как раскрыто в вышеуказанной публикации и в Thakur et al. (1999), Mol. Immunol. 36:1107-1115. Кроме того, описание свойств этих антител, представленное в вышеуказанной публикации, также включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Конкретные антитела включают антитела, имеющие тяжелую цепь под идентификационным номером последовательности 17 и легкую цепь под идентификационным номером последовательности 18; антитела, имеющие вариабельную область тяжелой цепи под идентификационным номером последовательности 6 и вариабельную область легкой цепи под идентификационным номером последовательности 8; антитела, имеющие тяжелую цепь под идентификационным номером последовательности 19 и легкую цепь под идентификационным номером последовательности 20; антитела, имеющие вариабельную область тяжелой цепи под идентификационным номером последовательности 10 и вариабельную область легкой цепи под идентификационным номером последовательности 12; антитела, имеющие тяжелую цепь под идентификационным номером последовательности 32 и легкую цепь под идентификационным номером последовательности 20; антитела, имеющие вариабельную область тяжелой цепи под идентификационным номером последовательности 12; антитела, имеющие последовательность тяжелой цепи под идентификационным номером последовательности 21 и последовательность легкой цепи под идентификационным номером последовательности 22; антитела, имеющие вариабельную область тяжелой цепи под идентификационным номером последовательности 14 и вариабельную область легкой цепи под идентификационным номером последовательности 16; антитела, имеющие тяжелую цепь под идентификационным номером последовательности 21 и легкую цепь под идентификационным номером последовательности 33; и антитела, имеющие вариабельную область тяжелой цепи под идентификационным номером последовательности 14 и вариабельную область легкой цепи под идентификационным номером последовательности 31, раскрытые в вышеуказанной публикации. Конкретное рассматриваемое антитело представляет собой антитело 1119, раскрытое в вышеуказанной публикации заявки на патент США и имеющее полную последовательность тяжелой цепи под идентификационным номером последовательности 17, раскрытую в ней, и имеющее полную последовательность легкой цепи под идентификационным номером последовательности 18, раскрытую в ней;

специфические в отношении TALL-1 антитела, пептитела и родственные белки и т.п. и другие связывающие белки, специфические в отношении TALL, такие как описаны в публикациях заявок на патент США № 2003/0195156 и 2006/0135431, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте применительно к связывающим TALL-1 белкам, в частности молекулы из табл. 4 и 5B, все из которых отдельно и конкретно включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, полностью как раскрыто в вышеуказанных публикациях;

специфические в отношении паратиреоидного гормона ("PTH") антитела, пептитела и родственные белки и т.п., такие как описаны в патенте США № 6756480, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности, в частях, относящихся к белкам, которые связывают PTH;

специфические в отношении рецептора тромбопоэтина ("TPO-R") антитела, пептитела и родственные белки и т.п., такие как описаны в патенте США № 6835809, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности, в частях, относящихся к белкам, которые связывают TPO-R;

специфические в отношении фактора роста гепатоцитов ("HGF") антитела, пептитела и родственные белки и т.п., в том числе таковые, которые нацеливаются на ось сигнального пути HGF/SF:cMet (HGF/SF:c-Met), такие как полностью человеческие моноклональные антитела, которые нейтрализуют фактор роста гепатоцитов/рассеивающий фактор (HGF/SF), описанные в публикации заявки на патент США № 2005/0118643 и PCT-публикации № WO 2005/017107, huL2G7, описанное в патенте США № 7220410, и OA-5d5, описанное в патентах США № 5686292 и 6468529 и в PCT-публикации № WO 96/38557, все из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности, в частях, относящихся к белкам, которые связывают HGF;

специфические в отношении TRAIL-R2 антитела, пептитела, родственные белки и т.п., такие как описанные в патенте США № 7521048, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности, в частях, относящихся к белкам, которые связывают TRAIL-R2;

специфические в отношении активина А антитела, пептитела, родственные белки и т.п., в том числе без ограничения таковые, описанные в публикации заявки на патент США № 2009/0234106, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности, в частях, относящихся к белкам, которые связывают активин А;

специфические в отношении TGF-бета антитела, пептитела, родственные белки и т.п., в том числе без ограничения таковые, описанные в патенте США № 6803453 и публикации заявки на патент США № 2007/0110747, все из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности, в частях, относящихся к белкам, которые связывают TGF-бета;

специфические в отношении бета-амилоидного белка антитела, пептитела, родственные белки и

т.п., в том числе без ограничения таковые, описанные в РСТ-публикации № WO 2006/081171, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности, в частях, относящихся к белкам, которые связывают бета-амилоидные белки. Одним рассматриваемым антителом является антитело, имеющее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую идентификационный номер последовательности 8, и вариабельную область легкой цепи, имеющую идентификационный номер последовательности 6, раскрытые в вышеуказанной публикации;

специфические в отношении с-Kit антитела, пептитела, родственные белки и т.п., в том числе без ограничения таковые, описанные в публикации заявки на патент США № 2007/0253951, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности, в частях, относящихся к белкам, которые связывают с-Kit и/или другими рецепторами факторов стволовых клеток;

специфические в отношении OX40L антитела, пептитела, родственные белки и т.п., в том числе без ограничения таковые, описанные в публикации заявки на патент США № 2006/0002929, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности, в частях, относящихся к белкам, которые связывают OX40L и/или другие лиганды рецептора OX40; и

другие иллюстративные белки, в том числе Activase® (алтеплаза, tPA); Aganesp® (дарбэпоэтин-альфа); Erogen® (эпоэтин-альфа или эритропоэтин); GLP-1, Avonex® (интерферон-бета-1a); Веххар® (тозитумомаб, моноклональное антитело к CD22); Betaseron® (интерферон-бета); Campath® (алемтузумаб, моноклональное антитело к CD52); Дуперо® (эпоэтин-дельта); Velcade® (бортезомиб); MLN0002 (mAb к $\alpha 4\beta 7$); MLN1202 (mAb к хемокиновому рецептору CCR2); Enbrel® (этанерцепт, слитые белок TNF-рецептор/Fc, блокатор TNF); Eprex® (эпоэтин-альфа); Erbitux® (цетуксимаб, антитело к EGFR/HER1/c-ErbB-1); Genotropin® (соматропин, гормон роста человека); Герцетин® (трастузумаб, mAb к рецептору HER2/neu (erbB2)); Humatrop® (соматропин, гормон роста человека); Humira® (адалимумаб); инсулин в растворе; Infergen® (интерферон альфакон-1); Natrecor® (несиритид; рекомбинантный натрийуретический пептид человека типа В (hBNP)); Kineret® (анакинра); Leukine® (сарграмостим, rhuGM-CSF); LymphoCide® (эпратузумаб, mAb к CD22); Benlysta™ (лимфостат-В, белимумаб, mAb к BlyS); Metalyse® (тенектеплаза, аналог t-PA); Mircera® (метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин-бета); Mylotarg® (гемтузумаб озогомицин); Raptiva® (эфализумаб); Cimzia® (цертализумаб пегол, CDP 870); Soliris™ (экулизумаб); пекселизумаб (антитело к компоненту C5 системы комплемента); Numax® (MEDI-524); Lucentis® (ранибизумаб); Panorex® (17-1A, эдреколомаб); Trabio® (лерделимумаб); TheraCim hr3 (нимотузумаб); Omnitarg (пертузумаб, 2C4); Osidem® (IDM-1); OvaRex® (B43.13); Nuvion® (визилизумаб); кантузумаб мертансин (huC242-DM1); NeoRecormon® (эпоэтин-бета); Neumega® (опрелвекин, интерлейкин-11 человека); Neulasta® (пегилированный филграстим, пегилированный G-CSF, пегилированный hu-Met-G-CSF); Neupogen® (филграстим, G-CSF, hu-Met-G-CSF); Orthoclone OKT3® (муромонаб-CD3, моноклональное антитело к CD3); Procrit® (эпоэтин-альфа); Remicade® (инфликсимаб, моноклональное антитело к TNF α); Reopro® (абциксимаб, моноклональное антитело к рецептору GP IIb/IIIa); Actemra® (mAb к рецептору IL6); Avastin® (бевацизумаб), HuMax-CD4 (занолимумаб); Rituxan® (ритуксимаб, mAb к CD20); Tarceva® (эрлотиниб); Roferon-A® (интерферон альфа-2a); Simulect® (базиликсимаб); Prexige® (люмиракоксиб); Synagis® (паливизумаб); 146B7-CHO (антитело к IL15, см. патент США № 7153507); Tysabri® (натализумаб, mAb к интегрину $\alpha 4$); Valortim® (MDX-1303, mAb к защитному антигену В. anthracis); ABthrax™; Vectibix® (панитумумаб); Xolair® (омализумаб); ETI211 (mAb к MRSA); ловушка IL-1 (Fc-часть IgG1 человека и внеклеточные домены обоих компонентов рецептора IL-1 (рецептора типа I и вспомогательного белка рецептора)); ловушка VEGF (Ig-домены VEGFR1, слитые с Fc IgG1); Zenarax® (даклизумаб); Zenarax® (даклизумаб, mAb к IL-2R α); Zevalin® (ибритумомаб тиуксетан); Zetia® (эзетимиб); Ogenia® (атацицепт, TACI-Ig); моноклональное антитело к CD80 (галиксимаб); mAb к CD23 (лумиликсимаб); BR2-Fc (слитый белок huBR3/huFc, антагонист растворимого BAFF); CNTO 148 (голимумаб, mAb к TNF α); HGS-ETR1 (мапатумумаб; mAb к TRAIL-рецептору 1 человека); HuMax-CD20 (окрелизумаб, mAb к CD20 человека); HuMax-EGFR (залутумумаб); M200 (волоциксимаб, mAb к интегрину $\alpha 5\beta 1$); MDX-010 (ипилимумаб, mAb к CTLA-4 и VEGFR-1 (IMC-18F1); mAb к BR3; mAb к токсину А и токсину В С. difficile С, MDX-066 (CDA-1) и MDX-1388); конъюгаты dsFv к CD22-PE38 (CAT-3888 и CAT-8015); mAb к CD25 (HuMax-TAC); mAb к CD3 (NI-0401); адекватумумаб; mAb к CD30 (MDX-060); MDX-1333 (антитело к IFNAR); mAb к CD38 (HuMax CD38); mAb к CD40L; mAb к Cripto; антитело к CTGF, применяемое при идиопатическом легочном фиброзе в исследовании фазы I (FG-3019) от Fibrogen; mAb к CTLA4; mAb к зотаксину-1 (CAT-213); mAb к FGF8; mAb к ганглиозиду GD2; mAb к ганглиозиду GM2; mAb к GDF-8 человека (MYO-029); mAb к рецептору GM-CSF (CAM-3001); mAb к HepC (HuMax HepC); mAb к IFN α (MEDI-545, MDX-1103); mAb к IGF1R; mAb к IGF-1R (HuMax-Inflam); mAb к IL12 (ABT-874); mAb к IL12/IL23 (CNTO 1275); mAb к IL13 (CAT-354); mAb к IL2Ra (HuMax-TAC); mAb к рецептору IL5; mAb к рецепторам интегринов (MDX-018, CNTO 95); mAb к IP10, применяемое при язвенном колите (MDX-1100); антитело к LLY; BMS-66513; mAb к рецептору маннозы/hCGP (MDX-1307); конъюгат dsFv к мезотелине-PE38 (CAT-5001); mAb к PD1 (MDX-1106 (ONO-4538)); антитело к PDGFR α (IMC-3G3); mAb к TGF β (GC-1008); mAb к TRAIL-рецептору-2 чело-

века (HGS-ETR2); mAb к TWEAK; mAb к VEGFR/Flt-1; mAb к ZP3 (HuMax-ZP3); NVS-антитело № 1 и NVS-антитело № 2.

Также может быть включено антитело к склеростину, такое как без ограничения ромосозумаб, бло-созумаб или BPS 804 (Novartis). Кроме того, могут быть включены терапевтические средства, такие как рилотумаб, биксаломер, требананиб, ганитумаб, конатумумаб, мотесаниба дифосфат, бродалумаб, в-дупипрант, панитумумаб, деносуамаб, NPLATE, PROLIA, VECTIBIX или XGEVA. Кроме того, в устройстве может содержаться моноклональное антитело (IgG), которое связывает пропротеинконвертазу субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) человека. Такие антитела, специфичные в отношении PCSK9, включают, но без ограничения, Repatha® (эволюкумаб) и Praluent® (алирокумаб), а также молекулы, варианты, аналоги или их производные, раскрытые в следующих патентах или заявках на патент, все из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте: патент США № 8030547, публикация заявки на патент США № 2013/0064825, WO 2008/057457, WO 2008/057458, WO 2008/057459, WO 2008/063382, WO 2008/133647, WO 2009/100297, WO 2009/100318, WO 2011/037791, WO 2011/053759, WO 2011/053783, WO 2008/125623, WO 2011/072263, WO 2009/055783, WO 2012/0544438, WO 2010/029513, WO 2011/111007, WO 2010/077854, WO 2012/088313, WO 2012/101251, WO 2012/101252, WO 2012/101253, WO 2012/109530 и WO2001/031007.

Также может быть включен талимоген лагерпарепвек или другой онколитический HSV для лечения меланомы или других типов рака. Примеры онколитического HSV включают без ограничения талимоген лагерпарепвек (патенты США № 7223593 и 7537924); OncoVEXGALV/CD (патент США № 7981669); OrientX010 (Lei et al. (2013), World J. Gastroenterol., 19:5138-5143); G207, 1716; NV1020; NV12023; NV1034 и NV1042 (Vargehes et al. (2002), Cancer Gene Ther., 9(12):967-978).

Также включены TIMP. TIMP представляют собой эндогенные тканевые ингибиторы металлопротеиназы (TIMP) и играют важную роль во многих естественных процессах. TIMP-3 экспрессируется различными клетками и/или присутствует во внеклеточном матриксе; он ингибирует все основные разрушающие хрящ металлопротеазы и может участвовать в развитии многих деструктивных заболеваний соединительной ткани, в том числе ревматоидного артрита и остеоартрита, а также рака и сердечно-сосудистых состояний. Аминокислотная последовательность TIMP-3 и последовательность нуклеиновой кислоты молекулы ДНК, которая кодирует TIMP-3, раскрыты в патенте США № 6562596, выданном 13 мая 2003 г., раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки. Описание мутаций в TIMP можно найти в публикации заявки на патент США № 2014/0274874 и PCT-публикации № WO 2014/152012.

Также включены антитела, оказывающие антагонистическое действие на рецептор кальцитонин-ген-связанного пептида (CGRP) человека, и молекула биспецифического антитела, которое нацеливается на рецептор CGRP и другие мишени, связанные с развитием головной боли. Дополнительную информацию, касающуюся данных молекул, можно найти в PCT-заявке № WO 2010/075238.

Кроме того, в устройстве можно применять биспецифическое антитело-рекрутер Т-клеток (BiTE®), например BLINCYTO® (блинатумомаб). В качестве альтернативы в устройство может быть включен высокомолекулярный агонист APJ, например апелин или его аналоги. Информацию, связанную с такими молекулами, можно найти в PCT-публикации № WO 2014/099984.

В определенных вариантах осуществления лекарственный препарат содержит терапевтически эффективное количество антитела к тимусному стромальному лимфопоэтину (TSLP) или рецептору TSLP. Примеры антител к TSLP, которые можно применять в таких вариантах осуществления, включают без ограничения таковые, описанные в патентах США № 7982016 и 8232372 и публикации заявки на патент США № 2009/0186022. Примеры антител к рецептору TSLP включают без ограничения таковые, описанные в патенте США № 8101182. В особенно предпочтительных вариантах осуществления лекарственный препарат содержит терапевтически эффективное количество антитела к TSLP, обозначенного как A5 в патенте США № 7982016.

Хотя способы, устройства доставки лекарственного средства и их компоненты были описаны посредством приведенных в качестве примера вариантов осуществления, они не ограничены ими. Подробное описание следует интерпретировать как приведенное только в качестве примера, и в нем не изложен каждый возможный вариант осуществления настоящего изобретения, поскольку изложение каждого возможного варианта осуществления было бы непрактичным, если не невозможным. Могут быть реализованы многочисленные альтернативные варианты осуществления с использованием современной технологии или технологии, разработанной после даты подачи настоящего патента, которые, тем не менее, находятся в пределах формулы изобретения, определяющей объем настоящего изобретения. Например, компоненты, описанные в данном документе со ссылкой на определенные типы устройств доставки лекарственного средства, таких как устройства доставки лекарственного средства в виде натального инъектора или другие типы устройств доставки лекарственного средства, также могут быть использованы в других типах устройств доставки лекарственного средства, таких как устройства доставки лекарственного средства в виде автоинъектора.

Специалисты в данной области техники поймут, что многочисленный ряд модификаций, изменений

и комбинаций может быть выполнен применительно к описанным выше вариантам осуществления без отхода от объема настоящего изобретения и что такие модификации, изменения и комбинации необходимо рассматривать как попадающие в объем идеи настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ сборки платформенного устройства (100) доставки лекарственного средства, при этом способ включает:

предоставление набора базовых компонентов (104) для устройства доставки лекарственного средства;

определение, исходя из по меньшей мере одной целевой характеристики устройства доставки лекарственного средства, задней сборочной единицы (108) для устройства доставки лекарственного средства из группы задних сборочных единиц, причем каждая из задних сборочных единиц в группе задних сборочных единиц включает в себя другой механизм привода, причем каждый из этих механизмов привода совместим с каждым базовым компонентом (104) из указанного набора базовых компонентов (104) и имеет различную характеристику;

выбор упомянутой определенной задней сборочной единицы;

определение, исходя из по меньшей мере одной целевой характеристики устройства доставки лекарственного средства, передней сборочной единицы (106) для устройства доставки лекарственного средства из группы передних сборочных единиц, причем каждая передняя сборочная единица (106) из указанной группы передних сборочных единиц совместима с каждым базовым компонентом (104) из указанного набора базовых компонентов (104);

выбор упомянутой определенной передней сборочной единицы; и

сборку устройства доставки лекарственного средства с применением набора базовых компонентов, задней сборочной единицы и передней сборочной единицы.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что по меньшей мере одна целевая характеристика включает по меньшей мере одно из вязкости лекарственного средства или объема лекарственного средства.

3. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что каждая передняя сборочная единица содержит другой сборочный узел в виде шприца.

4. Способ по п.3, отличающийся тем, что сборочный узел в виде шприца сконструирован из одного из стекла или полимерного материала.

5. Способ по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что набор базовых компонентов геометрически идентичен в конфигурациях устройства доставки лекарственного средства.

6. Способ по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что дополнительно включает нанесение наружного покрытия (112) на устройство доставки лекарственного средства.

7. Способ по п.6, отличающийся тем, что наружное покрытие выбирают, исходя из по меньшей мере одного атрибута подразумеваемой группы пользователей.

8. Способ сборки платформенного устройства (100) доставки лекарственного средства, при этом способ включает:

предоставление набора базовых компонентов (104) для устройства доставки лекарственного средства;

определение, исходя из по меньшей мере одной целевой характеристики устройства доставки лекарственного средства, первой сборочной единицы (106) для устройства доставки лекарственного средства из первой группы выбираемых сборочных единиц, причем каждая первая сборочная единица (106) из указанной первой группы выбираемых сборочных единиц совместима с каждым базовым компонентом (104) указанного набора базовых компонентов (104);

выбор упомянутой определенной первой сборочной единицы;

определение, исходя из указанной по меньшей мере одной целевой характеристики, второй сборочной единицы (108) для устройства доставки лекарственного средства из второй группы выбираемых сборочных единиц, причем каждая из этой второй группы выбираемых сборочных единиц включает в себя другой механизм привода, причем каждый из этих механизмов привода совместим с каждым из базовых компонентов (104) указанного набора базовых компонентов (104) и имеет различную характеристику;

выбор упомянутой определенной второй сборочной единицы;

определение, исходя из указанной по меньшей мере одной целевой характеристики, третьей сборочной единицы (110) для устройства доставки лекарственного средства из третьей группы выбираемых сборочных единиц;

выбор упомянутой определенной третьей сборочной единицы;

сборку устройства доставки лекарственного средства с применением набора базовых компонентов, первой сборочной единицы, второй сборочной единицы и третьей сборочной единицы.

9. Способ по п.8, отличающийся тем, что по меньшей мере одна характеристика включает по меньшей мере одно из вязкости лекарственного средства или объема лекарственного средства.

10. Способ по п.8 или 9, отличающийся тем, что первая группа выбираемых сборочных единиц

включает совокупность предварительно заполненных сборочных узлов в виде шприца.

11. Способ по любому из пп.8-10, отличающийся тем, что совокупность сборочных узлов привода включает совокупность пружин, работающих на кручение, при этом каждая из пружин, работающих на кручение, в совокупности имеет различные характеристики.

12. Способ по любому из пп.8-11, отличающийся тем, что третья группа выбираемых сборочных единиц включает совокупность переходников для разных объемов.

13. Способ по любому из пп.8-12, отличающийся тем, что дополнительно включает нанесение наружного покрытия на устройство доставки лекарственного средства.

14. Способ по п.13, отличающийся тем, что наружное покрытие выбирают, исходя из по меньшей мере одного атрибута подразумеваемой группы пользователей.

15. Способ по любому из пп.8-14, отличающийся тем, что набор базовых компонентов геометрически идентичен в конфигурациях устройства доставки лекарственного средства.

16. Платформенная система для сборки платформенного устройства (100) доставки лекарственного средства способом по любому из пп.1-7, при этом система содержит:

набор базовых компонентов (104) для устройства доставки лекарственного средства;

первую группу выбираемых сборочных единиц (106) для устройства доставки лекарственного средства, причем каждая выбираемая сборочная единица (106) из указанной первой группы выбираемых сборочных единиц (106) совместима с каждым базовым компонентом (104) из указанного набора базовых компонентов (104);

вторую группу выбираемых сборочных единиц (108) для устройства доставки лекарственного средства, причем каждая из этой второй группы выбираемых сборочных единиц включает в себя другой механизм привода, причем каждый из этих механизмов привода совместим с каждым базовым компонентом (104) из указанного набора базовых компонентов (104) и имеет различную характеристику; и

третью группу выбираемых сборочных единиц (110) для устройства доставки лекарственного средства;

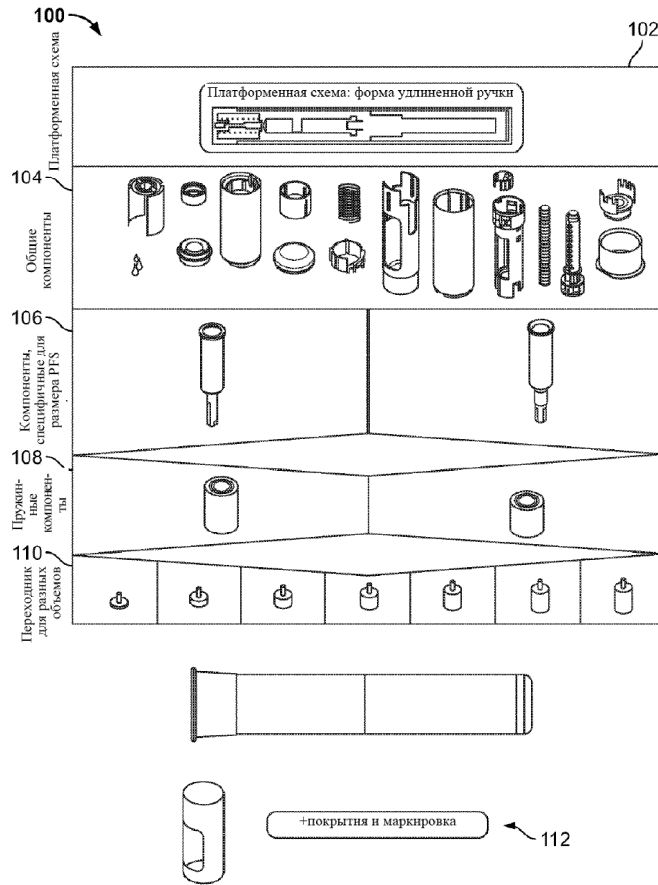
при этом устройство доставки лекарственного средства собирается с применением по меньшей мере одной целевой характеристики устройства доставки лекарственного средства для определения и выбора первой сборочной единицы из первой группы выбираемых сборочных единиц, второй сборочной единицы из второй группы выбираемых сборочных единиц и третьей сборочной единицы из третьей группы выбираемых сборочных единиц, и присоединения набора базовых компонентов к первой группе выбираемых сборочных единиц, второй группе выбираемых сборочных единиц и третьей группе выбираемых сборочных единиц.

17. Платформенная система по п.16, отличающаяся тем, что по меньшей мере одна характеристика включает по меньшей мере одно из вязкости лекарственного средства или объема лекарственного средства.

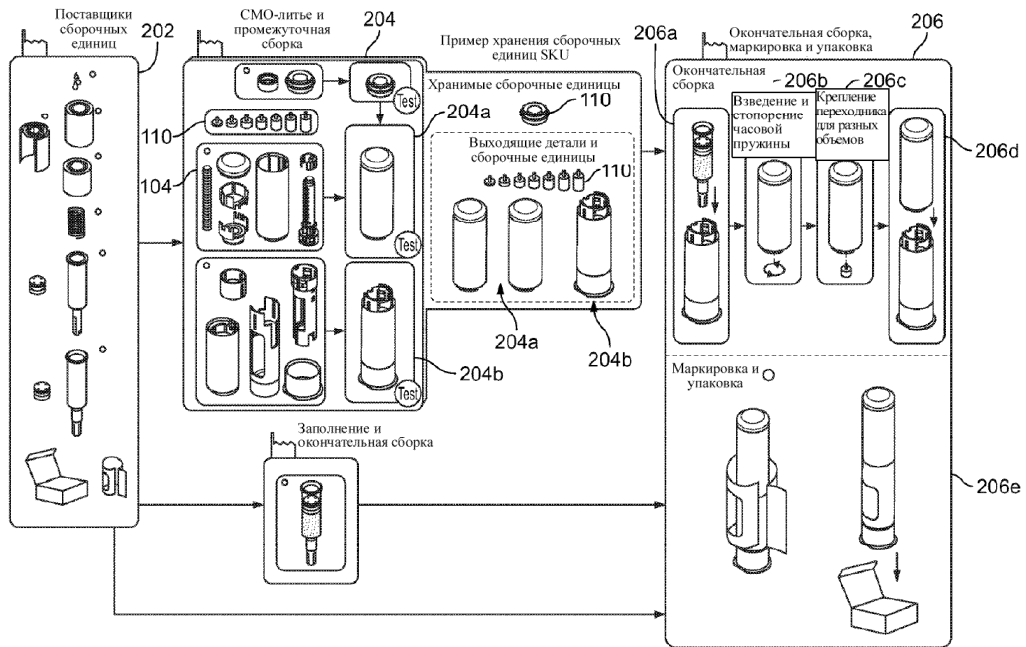
18. Платформенная система по п.16 или 17, отличающаяся тем, что первая группа выбираемых сборочных единиц включает совокупность предварительно заполненных сборочных узлов в виде шприца.

19. Платформенная система по п.18, отличающаяся тем, что совокупность пружин включает совокупность пружин, работающих на кручение, при этом каждая из пружин, работающих на кручение, в совокупности имеет различные характеристики.

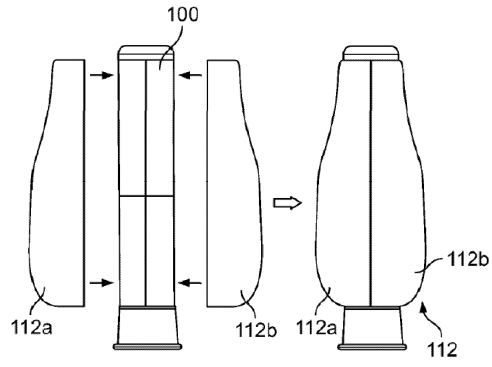
20. Платформенная система по любому из пп.16-19, отличающаяся тем, что третья группа выбираемых сборочных единиц включает совокупность переходников для разных объемов.



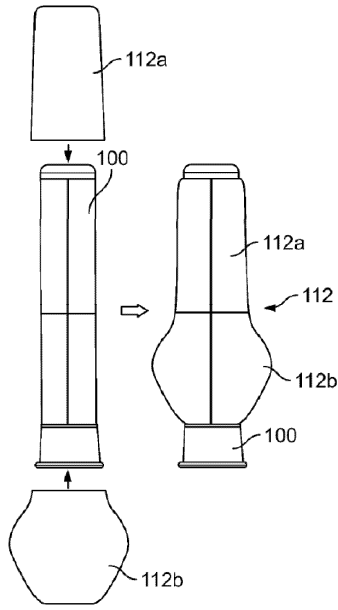
Фиг. 1



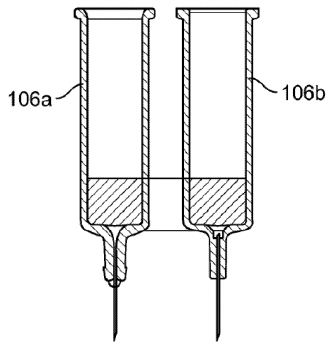
Фиг. 2



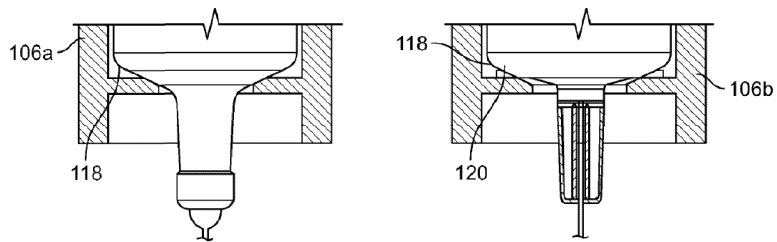
Фиг. 3



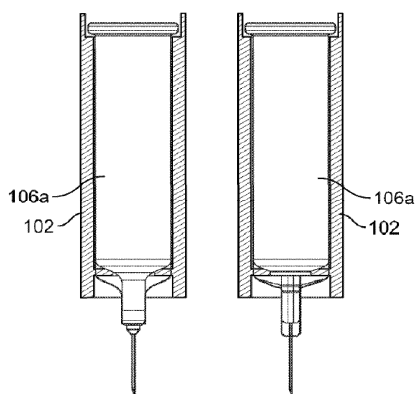
Фиг. 4



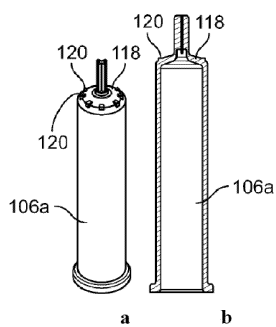
Фиг. 5



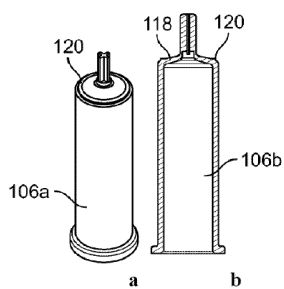
Фиг. 6



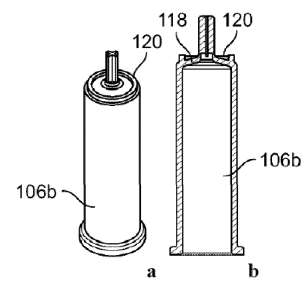
Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10