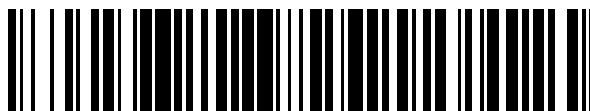


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 166**

51 Int. Cl.:
A61M 5/28 (2006.01)
A61M 5/31 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08758924 .8**
96 Fecha de presentación: **31.05.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2167169**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.03.2010**

54 Título: **Carpule de dos cámaras con accesorio**

30 Prioridad:
14.06.2007 EP 07011687

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.08.2012

73 Titular/es:
**SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
BRÜNINGSTRASSE 50
65929 FRANKFURT AM MAIN, DE**

72 Inventor/es:
**SEIFERLEIN, Werner y
MÖCKEL, Jörn**

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 386 166 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

Carpule de dos cámaras con accesorio.

5 Los carpules (término derivado de la expresión en inglés cartridge-ampoule) de dos cámaras se utilizan en medicina para la administración de preparados, que se componen de dos componentes. Para ello existen dos posibilidades para combinar los componentes, a saber la combinación líquido/líquido y la combinación sólido/líquido. Los carpules de dos cámaras tienen la ventaja de que la mezcla de los dos componentes puede tener lugar sin el transvase a otro recipiente y de que la administración directa puede tener lugar desde el recipiente. Los carpules de dos cámaras se pueden utilizar en los sistemas de jeringuilla o Pen previstos para ello.

10 Los documentos DE 444 59 69, EP 71 80 02 y US 5,788,670 describen cilindros de jeringuillas con dos cámaras para dos componentes a aplicar, conteniendo un primer cilindro parcial, con preferencia el cilindro parcial del lado de la cabeza, un principio activo, que deba ser liofilizado, y conteniendo el segundo cilindro parcial, con preferencia el cilindro del lado del émbolo, un componente líquido. Durante la administración se mezcla el principio activo con forma de polvo con el componente líquido a través de un bypass. El cilindro parcial del lado de la aguja contiene el bypass y se cierra con un tapón en el extremo proximal. El cilindro parcial del lado del émbolo se cierra con un tapón en el extremo proximal
15 parciales se unen entre sí con unión cinemática de material (por soldadura) o con unión cinemática de fuerza (por encolado). Los cilindros de jeringuilla descritos poseen un bypass, que se configura con preferencia de tal modo, que no incrementa el diámetro del cilindro de la jeringuilla. El material del cilindro parcial delantero es con preferencia material plástico. En el procedimiento para el llenado del cilindro de la jeringuilla se cierra la cabeza de la jeringuilla del primer cilindro parcial con un "tip cap", es decir con un cierre suelto con el que, después del llenado con el principio activo, que
20 deba ser liofilizado, se pueda transferir durante el secado por congelación siguiente el vacío circundante al interior del cilindro de la jeringuilla, que sólo se cierre firmemente después del paso de secado por congelación. La dosificación por separado en un primer y en un segundo cilindro parcial evita una contaminación cruzada y hace posible un aprovechamiento óptimo del espacio de procesamiento del liofilizador.

25 La solicitud europea de patente EP 52 06 18 describe una jeringuilla prellenada, que se compone de dos cilindros parciales, conteniendo el primer cilindro parcial, con preferencia el cilindro del lado de la cabeza, que comprende la aguja, respectivamente la salida, un medicamento liofilizado en forma de polvo y conteniendo el segundo cilindro parcial, con preferencia el cilindro parcial del lado del émbolo, un segundo componente líquido. Durante la administración se mezcla el medicamento en forma de polvo con el componente líquido a través de un bypass. El cilindro parcial del lado
30 de la aguja contiene el bypass y se cierra con un tapón en su extremo proximal. El cilindro parcial del lado del émbolo se cierra con sendos tapones en el extremo distal y en el proximal. Los dos cilindros parciales se sellan por separado con los tapones y se unen entre sí por medio de bridas, uniéndose entre sí con unión cinemática de forma el tapón proximal del cilindro parcial del lado de la cabeza y el tapón distal del cilindro parcial del lado del émbolo después del ensamblaje y siendo la longitud total de los dos tapones menor que la longitud del bypass.

35 El documento GB 201 06 81 describe una jeringuilla con dos cámaras para la administración de un líquido formada por dos cilindros parciales, estando configurado el primer cilindro parcial como soporte de la aguja y comprendiendo un canal hacia la salida y conteniendo el segundo cilindro parcial del lado del émbolo un líquido. El primer cilindro parcial no contiene una sustancia a administrar. Durante la administración se desplaza un tapón, con el que se cierra el cilindro parcial del lado del émbolo en su extremo distal, en la dirección hacia la cabeza de la jeringuilla con lo que el líquido
40 puede ser administrado a través del canal del primer cilindro parcial.

El documento FR 109 93 62 describe una jeringuilla con dos cámaras formada por dos cilindros parciales, conteniendo el primer cilindro parcial del lado de la cabeza un polvo esterilizado o un líquido esterilizado y conteniendo el segundo cilindro parcial del lado del émbolo un líquido. Durante la administración se mezcla el polvo esterilizado, respectivamente
45 el líquido esterilizado del primer cilindro parcial con el líquido del segundo cilindro parcial a través de un bypass situado en el primero, el cilindro parcial del lado de la aguja. El cilindro parcial del lado del émbolo se cierra con un tapón en el extremo distal y con un émbolo en el extremo proximal. Los dos cilindros parciales son unidos entre sí por medio de bridas o por medio de un cilindro (superpuesto) adicional, cuyo diámetro interior equivalga al diámetro exterior de los dos cilindros parciales, por encolado o soldadura.

El documento EP 0 397 977 A divulga un carpule de dos cámaras formado por un cilindro y por un suplemento, estando provisto el suplemento de taladros pasantes, que se extienden radialmente, de manera, que los disolventes liberados durante la liofilización puedan salir a través de los orificios pasantes.

Los sistemas de jeringuillas del estado de la técnica poseen el inconveniente de que, debido al extremo distal construido con el soporte de la aguja, no se prestan para ser alojadas en una aplicación de jeringuilla (Pen entre otras) y/o de que el principio activo sólido tiene que ser cargado en primer lugar en forma de solución o de suspensión a través de un orificio comparativamente pequeño y tiene que ser liofilizado a continuación en el cilindro parcial del lado de la aguja para obtener un componente sólido en forma de polvo. Además en el estado de la técnica no se menciona ninguna solución con la que se compense la presión generada después del ensamblaje de los dos cilindros parciales.

El objeto del presente invento es por ello divulgar un carpule de dos cámaras mejorada y un procedimiento mejorado para la fabricación de carpules de dos cámaras así como para el llenado de los carpules de dos cámaras.

El presente invento se refiere a un carpule de dos cámaras según la reivindicación 1.

Las configuraciones ventajosas del carpule de dos cámaras se desprenden de las reivindicaciones subordinadas.

- 5 Entre el tapón final y el tapón intermedio se forma una cámara 18 y entre el tapón intermedio y el suplemento se forma una cámara 17.

El suplemento forma el cierre del cilindro 1 y se monta más arriba (distalmente) del bypass. Con preferencia se carga la cámara 17 del lado de la cabeza con un preparado 12 seco de principios activos. El tapón 6 se puede mover sin impedimentos por encima de la unión. El cilindro y el cierre están unidos herméticamente entre sí.

- 10 El cilindro puede estar formado por uno o dos cilindros parciales. El soporte de la aguja es un dispositivo para el alojamiento de un dispositivo al que se fija la aguja.

La cámara 17 delantera, que en el estado ensamblado se forma entre el tapón 6 intermedio y el suplemento, contiene un componente sólido o líquido, con preferencia un componente sólido, con especial preferencia un producto liofilizado o un polvo. La cámara 18 trasera, que en el estado ensamblado se forma entre el tapón 10 final y el tapón 6 intermedio, contiene un componente líquido. El componente sólido o líquido de la cámara delantera y el componente líquido de la cámara trasera forman el medicamento a administrar.

- 15 El extremo proximal del cilindro 1 posee con preferencia un tope 13. El tope impide el deslizamiento del tapón 10 final hacia el extremo proximal debido a la presión generada durante el ensamblaje. El tope se configura de tal modo, que el émbolo de un sistema de aplicación pueda transmitir una fuerza sobre el tapón final.

- 20 "Proximal" significa el extremo de un elemento, que en el estado ensamblado está orientado hacia el tapón 10 final, es decir hacia el émbolo, respectivamente hacia el dedo de la persona, que realiza la administración y que acciona el émbolo, cuando la carpule de dos cámaras se dispone en un sistema Pen y un émbolo del sistema de aplicación, que ataca en el tapón 10 final, es accionado por la persona, que realiza la administración. El extremo proximal del suplemento es el extremo de la cabeza unido en el estado ensamblado con el extremo distal del cilindro.

- 25 "Distal" significa el extremo de un elemento orientado en el estado ensamblado hacia el orificio de salida.

El "extremo del lado de la cabeza del carpule de dos cámaras" es el extremo del carpule de dos cámaras, que forma la cabeza del carpule de dos cámaras, es decir, que contiene el orificio de salida.

El "extremo del lado del émbolo del carpule de dos cámaras" es el extremo del carpule de dos cámaras en el que se halla el tapón 10 final y en el que, en un sistema de aplicación, ataca el émbolo.

- 30 Los tapones y los elementos de hermetización son independientemente entre sí de un material elástico, por ejemplo caucho, con preferencia caucho de bromobutilo, clorobutilo o fluorobutilo. Opcionalmente se recubren los tapones con PTFE. Los tapones poseen una forma fundamental preferentemente cilíndrica, pero también son posibles otras formas fundamentales de acuerdo con la configuración interior de los cilindros parciales. Los tapones poseen tanto una función de hermetización, como también una función de cierre, por ejemplo el tapón 6 intermedio cierra y hermetiza la cámara 18. La función de hermetización se asegura con preferencia por medio de una o de varias configuraciones a modo de láminas de la forma fundamental cilíndrica.

"Hermético" significa la impermeabilidad a sólidos, líquidos, gases así como gérmenes.

- 40 El bypass 3 es un orificio, que en el caso de la utilización del carpule de dos cámaras hace posible que un componente 14 líquido pueda penetrar durante la administración del medicamento rodeando el tapón 6 intermedio desde la cámara 18 en la cámara 17. El bypass 3 puede ser creado por uno o varios canales alojados en el material de la pared del cilindro 1 parcial, es decir, que se alojan, respectivamente mecanizan en el material de la pared. El bypass también puede ser creado por medio de un conformado correspondiente del material de la pared hacia el interior (no representado) o hacia el exterior (como se representa por ejemplo en la figura 1). La disposición puede ser axial o radialmente distinta de la dirección axial.

- 45 El cilindro y el suplemento se conforman independientemente entre sí con vidrio, material plástico, metal u otros materiales, con preferencia materiales transparentes como vidrio o material plástico.

Los materiales plásticos son con preferencia policarbonato, poliéster, copolímeros de ciclo-olefinas (COC) o polímeros de ciclo-olefinas (COP).

- 50 El medicamento contiene uno o varios componentes farmacéuticamente activos seleccionados del grupo (i) un compuesto de bajo peso molecular (con un peso molecular hasta 1500 Da), (ii) un péptido, (iii) un proteína, (iv) ADN, (v) ARN, (vi) anticuerpos, (vii) enzima y (viii) oligonucleótido, conteniendo preferentemente al menos un péptido, con preferencia un péptido para el tratamiento de la diabetes melitus o de complicaciones de la diabetes Melitus, como por

ejemplo la rinopatía diabética, seleccionados de manera especialmente preferida del grupo insulina humana, un derivado de la insulina humana, glucagon-like peptide-1 (GLP1), un análogo de GLP1, un derivado de GLP1, exendina-3 un análogo de exendina-3, exendina-4, un análogo a exendina-4, un derivado de exendina-3 o un derivado de exendina-4.

- 5 El medicamento contiene uno o varios componentes farmacéuticamente activos seleccionados del grupo (i) un compuesto de bajo peso molecular (con un peso molecular de hasta 1500 Da), (ii) un péptido, (iii) una proteína, (iv) ADN, (v) ARN, (vi) anticuerpos, (vii) enzima y (viii) oligonucleótido,

conteniendo preferentemente al menos un péptido, de preferencia un péptido para el tratamiento de diabetes mellitus o de complicaciones de diabetes mellitus tales como, por ejemplo, la retinopatía diabética,

- 10 seleccionados de forma particularmente preferida del grupo insulina humana, un análogo a la insulina humana, un derivado de la insulina humana, Glucagon-Like Peptide-1 (GLP1), un análogo a GLP1, un derivado de GLP1, exendina-3, exendina-4, un análogo a exentina-3, un análogo a exentina-4, un derivado de exendina-3 o un derivado de exendina-4.

- 15 Análogos a insulina son, por ejemplo, insulina humana-Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32), insulina humana-Lys(B3), Glu(B29); insulina humana-Lys(B28), Pro(B29); insulina humana-Asp(B28); insulina humana en la cual la prolina en la posición B28 fue sustituida por Asp, Lys, Leu, Val ó Ala y en donde Lys en posición B29 puede estar sustituida por Pro; insulina humana-Ala(B26); insulina humana-des(B28-B30); insulina humana-des(B27) e insulina humana-des(B30).

- 20 Derivados de insulina son, por ejemplo, insulina humana-B29-N-miristoil-des(B30); insulina humana-B29-N-palmitoil-des(B30); insulina humana-B29-N-miristoil; insulina humana-B29-N-palmitoil; insulina humana-B28-N-miristoil LysB28ProB29; insulina humana-B28-N-palmitoil-LysB28ProB29; insulina humana-B30-N-miristoil-ThrB29LysB30; insulina humana-B30-N-palmitoil-ThrB29LysB30; insulina humana-B29-N-(N-palmitoil-Y-glutamil)-des(B30); insulina humana-B29-N-(N-litocolil-Y-glutamil)-des(B30); insulina humana-B29-N-(ω -carboxiheptadecanoil)-des(B30) e insulina humana-B29-N-(ω -carboxiheptadecanoil).

Exendina-4 significa preferentemente exendina-4(1-39), un péptido con una secuencia H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂.

- 25 Los derivados de exendina-4 se seleccionan por ejemplo del siguiente grupo de compuestos:

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

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

des Pro³⁶ [Asp²⁸] exendina-4(1-39),

des Pro³⁶ [isoAsp²⁸] exendina-4(1-39),

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

des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, isoAsp²⁸] exendina-4(1-39),

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

des Pro³⁶ [Trp(O₂)²⁵, isoAsp²⁸] exendina-4(1-39),

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

- 35 des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, isoAsp²⁸] exendina-4(1-39); ó

des Pro³⁶ [Asp²⁸] exendina-4(1-39),

des Pro³⁶ [isoAsp²⁸] exendina-4(1-39),

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

des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, isoAsp²⁸] exendina-4(1-39),

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

des Pro³⁶ [Trp(O₂)²⁵, isoAsp²⁸] exendina-4(1-39),

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

des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, isoAsp²⁸] exendina-4(1-39),

en donde el grupo -Lys₆-NH₂ está unido con el C-terminal del derivado de exendina-4;

6

un derivado de exendina-4 de la secuencia

H-(Lys)₆-des Pro³⁶ [Asp²⁸] exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂,

des Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ exendina-4(1-39)-NH₂,

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

H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸] exendina-4(1-39)-NH₂,

des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸] exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸] exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸] exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

10 H-(Lys)₆-des Pro³⁶ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

H-des Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵] exendina-4(1-39)-NH₂,

H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-NH₂,

H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-NH₂,

des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

15 H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

H-(Lys)₆-des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂,

des Met(O)¹⁴ Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ exendina-4(1-39)-NH₂,

H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-NH₂,

20 H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-NH₂,

des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

H-(Lys)₆-des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂,

25 H-des Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵] exendina-4(1-39)-NH₂,

H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-NH₂,

H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-NH₂,

des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] exendina-4(S1-39)-(Lys)₆-NH₂,

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

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de exendina-4 o uno de los derivados de exendina-4 anteriormente citados.

Preferentemente, la parte farmacéuticamente activa es el componente sólido en la cámara de la parte delantera del cilindro, de forma particularmente preferida un liofilizado o un polvo.

35 Sales farmacéuticamente aceptables son, por ejemplo, las sales por adición de ácido y las sales básicas. Las sales por adición de ácidos son, por ejemplo, las sales por adición de HCl o las sales por adición de HBr. Sales básicas son, por ejemplo, las sales en las cuales el catión se selecciona del grupo de las sales alcalinas, por ejemplo Na⁺ ó K⁺, o de las sales alcalinotérreas, por ejemplo Ca²⁺, ó iones amonio N⁺(R₁) (R₂) (R₃) (R₄), en donde R₁ a R₄, independientemente entre sí, significan: hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), alqueniilo(C₂-C₆), arilo(C₆-C₁₀) o heteroarilo(C₆-C₁₀). Otros ejemplos de

sales farmacéuticamente aceptables se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" 17. Ed. Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company, Easton, Pa., EE.UU., 1985 y en Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.

5 El suplemento y el cilindro se unen entre sí de manera conocida por el técnico con unión cinemática de forma y/o de fuerza, por ejemplo con cierre roscado, un cierre enchufado, un cierre de bayoneta, un cierre elástico o un cierre por aprisionamiento (representado en las figuras). La unión es con preferencia, dependiendo del material elegido, autohermetizante o se realiza por encolado o soldadura. De manera opcional se puede utilizar un elemento de hermetización.

10 El cilindro 1 es en una forma de ejecución el elemento receptor. Si la cabeza 2 y el cilindro 1 se unen por ejemplo por medio de un cierre roscado posee el cilindro 1 en su extremo distal una rosca interior y la cabeza 2 posee en su extremo distal una rosca exterior correspondiente.

En otra forma de ejecución es la cabeza 2 el elemento receptor. Si la cabeza 2 y el cilindro 1 se unen por ejemplo por medio de un cierre roscado posee la cabeza 2 en su extremo proximal una rosca interior y el cilindro 1 posee en su extremo distal una rosca exterior correspondiente.

En una forma de ejecución preferida se construye el cierre en una pieza.

15 En una forma de ejecución especialmente preferida se compone el cierre de una caperuza de cierre integrada, que se puede configurar con o sin hombro. En una configuración con hombro posee el suplemento con preferencia un elemento de hermetización para hermetizar el extremo distal del cierre integrado y un elemento de hermetización adicional para hermetizar la unión entre el cierre integrado y el cilindro. El elemento de hermetización es una junta anular en el caso de una sección transversal cilíndrica del cilindro y del cierre.

20 El suplemento se compone de manera especialmente preferida de una caperuza 22 de cierre integrada con un orificio distal para su colocación sobre el cilindro 1 y contiene, además, un elemento de hermetización para hermetizar el extremo distal de la caperuza 22 de cierre integrada y opcionalmente (de manera preferida) otro elemento 7 de hermetización para hermetizar la unión entre la caperuza 22 de cierre y el cilindro 1. La caperuza 22 de cierre integrada se conforma en este caso de tal modo, que se impida el deslizamiento del elemento de hermetización en las direcciones axial y transversal. La unión del cilindro con la caperuza de cierre integrada se realiza con preferencia por medio de un cierre rebordado, penetrando la caperuza de cierre integrada en una ranura radial en el extremo distal del cilindro 1. Otro ejemplo de una unión es un cierre roscado.

30 En una forma de ejecución especialmente preferida se compone el suplemento de un elemento 16 de cierre en una pieza caracterizado por una caperuza rebordada con un orificio distal para la colocación sobre el cilindro 1 y con un elemento 15 de hermetización para hermetizar el extremo distal del elemento 16 de cierre y para hermetizar la unión entre el elemento 16 de cierre y el cilindro 1. El elemento 16 de cierre se configura en este caso de tal modo, que se evite un deslizamiento del elemento de hermetización en las direcciones axial y transversal. La unión del cilindro 1 con el elemento 16 de cierre se realiza con preferencia por medio de un cierre rebordado, penetrando el elemento 16 de cierre en una ranura radial en el extremo distal del cilindro 1. Otro ejemplo de una unión es un cierre roscado.

35 En otra forma de ejecución especialmente preferida se compone el suplemento de un elemento 16 de cierre en una pieza con un orificio distal, un elemento 15 de hermetización para hermetizar el extremo distal del elemento 16 de hermetización y para hermetizar la unión entre el elemento 16 de cierre y el cilindro 1. En esta forma de ejecución posee el cilindro 1 un cuerpo básico esencialmente cilíndrico y una pieza parcial distal con un diámetro menor que el diámetro del cuerpo básico, provista de un orificio distal apropiado para la perforación con una aguja de aplicación y opcionalmente de un soporte para la aguja. El cuerpo básico se estrecha por ejemplo por medio de un hombro hasta la pieza parcial con un diámetro más pequeño. El diámetro del orificio distal es con preferencia de 6 a 10 mm, con mayor preferencia de 6 a 9 mm, con especial preferencia de 7 a 9 mm. El diámetro del orificio distal puede ser por ejemplo de 6 a 9 mm, con preferencia de 6 a 7 mm con un diámetro exterior del cilindro de 9 a 15 mm. El orificio distal garantiza el llenado fácil del carpule con el preparado activo seco, en especial con un polvo. El elemento 16 de cierre se configura en este caso de tal modo, que se impida el deslizamiento del elemento de hermetización en las direcciones axial y transversal. La unión del cilindro 1 con el elemento 16 de cierre se realiza de manera preferida por medio de un cierre rebordado, pasando el elemento 16 de cierre por encima de un reborde en el extremo distal de la pieza parcial. Otro ejemplo de una unión del cilindro 1 con el elemento 16 de cierre es un cierre roscado.

En otra forma de ejecución preferida se construye el cierre con dos piezas.

50 La forma de ejecución con dos piezas contiene con preferencia un elemento de hermetización para hermetizar el extremo distal del cierre y otro más para hermetizar la unión entre el cierre y el cilindro. El elemento de hermetización para hermetizar la unión entre el cierre y el cilindro es, en el caso de una sección transversal cilíndrica del cilindro y del cierre, por ejemplo una junta anular. El elemento de hermetización para hermetizar el extremo distal del cierre es con preferencia un disco de hermetización.

55 El cierre se compone de manera especialmente preferida de una cabeza 2 y de una caperuza 5 de cierre. El suplemento se compone, por lo tanto, de una cabeza 2 y de una caperuza 5 de cierre con orificio distal apropiada para la perforación con una aguja de aplicación y opcionalmente un soporte de la aguja, de un elemento de hermetización para hermetizar la

unión entre la cabeza 2 y la caperuza 5 de cierre y, opcionalmente, de un elemento 7 de hermetización adicional para hermetizar la unión entre la cabeza 2 y el cilindro 1. La unión del cilindro con la cabeza se realiza con preferencia por introducción de la cabeza 2 en el cilindro 1 o por introducción del cilindro 1 en la cabeza 2. La cabeza 2 posee en el extremo proximal una forma geométrica compatible con el extremo distal del cilindro 1, por ejemplo con una forma básica cilíndrica del cilindro 1, un diámetro compatible con el extremo distal del cilindro. El cilindro 1 posee con preferencia una forma fundamental cilíndrica y posee de manera especialmente preferida un diámetro constante esencialmente sobre toda la longitud. De manera especialmente preferida se unen entre sí la cabeza y el cilindro por medio de una unión de aprisionamiento o, en especial en el caso de una forma geométrica cilíndrica, por medio de un cierre roscado.

En otra forma de ejecución preferida se construye el cierre con tres piezas.

10 La forma de ejecución con tres piezas contiene con preferencia un elemento de hermetización para hermetizar el extremo distal del cierre y otro más para hermetizar la unión entre el cierre y el cilindro. El elemento de hermetización para hermetizar la unión entre el cierre y el cilindro es, en el caso de una sección transversal cilíndrica del cilindro y del cierre, por ejemplo una junta anular. El elemento de hermetización para hermetizar el extremo distal del cierre es con preferencia un disco de hermetización.

15 El cierre se compone de manera especialmente preferida de una cabeza 2 y de una caperuza 5 de cierre. El suplemento se compone, por lo tanto, de una cabeza 2 y de una caperuza 5 de cierre con orificio distal apropiada para la perforación con una aguja de aplicación y opcionalmente un soporte de la aguja, de un elemento de hermetización para hermetizar la unión entre la cabeza 2 y la caperuza 5 de cierre y, opcionalmente, de un elemento 7 de hermetización adicional para hermetizar la unión entre la cabeza 2 y el cilindro 1. La unión del cilindro con el cierre tiene lugar preferentemente por medio de un cierre rebordeado, penetrando el soporte 19 de la cabeza en una ranura radial en el extremo distal del cilindro 1. El movimiento transversal de la cabeza con relación al cilindro se evita con la penetración de la cabeza 2 en el cilindro 1 o con la penetración del cilindro 1 en la cabeza 2.

20 La caperuza 5 de cierre es un dispositivo, que cierra herméticamente el extremo distal de la cabeza 2. La caperuza es de aluminio o de un material plástico y garantiza una unión y una fuerza de hermetización duraderas con la cabeza 2. La unión puede ser creada con los métodos conocidos del técnico, por ejemplo "crimpado", rebordeado, presión o roscado.

25 En una forma especialmente preferida del cierre con dos o con tres piezas, el extremo proximal de la cabeza 2 o el extremo distal del cilindro 1 contiene una ranura 11 axial en el lado interior del elemento receptor. Al ensamblar el cilindro 1 y la cabeza 2 se puede generar una presión en la cámara 17, que podría expulsar el tapón 6 intermedio y eventualmente también el tapón 10 final. La presión puede ser evitada en gran medida por medio de la ranura 11 axial, ya que al ensamblar los elementos puede escapar en primer lugar el aire. La ranura se configura de tal modo, que axialmente posea una longitud inferior a la longitud de la penetración del extremo proximal del elemento penetrante en el correspondiente extremo del elemento receptor. Además, la ranura se configura de tal modo, que reduzca adicionalmente el grueso de pared del elemento receptor. Si por ejemplo, como se representa en la figura 1a, el extremo proximal de la cabeza 2 penetra en el extremo distal del cilindro 1 puede escapar en primer lugar a través de la ranura 11 la presión, que se genera durante el ensamblaje. Sólo en el último paso del ensamblaje no puede escapar ya la presión a través de la ranura, pero es tan pequeña, que ya no puede modificar la posición del tapón 6 intermedio y del tapón 10 final. En una forma de ejecución especialmente preferida se unen entre sí con una unión por aprisionamiento el cilindro 1 y la cabeza 2 de los que uno contiene la ranura.

30 La ranura 11 se puede hallar en el extremo proximal de la cabeza 2 o en el extremo distal del cilindro 1; con preferencia se halla la ranura 11 en el extremo distal del cilindro 1.

En una forma de ejecución preferida contiene la caperuza de dos cámaras una ranura 11 axial en el cilindro 1 y un tope 13 en el extremo proximal del cilindro 1.

35 En una forma de ejecución preferida de un cierre con dos piezas o con tres piezas son de material plástico el cilindro 1 y la cabeza 2. En una forma especialmente preferida se unen entre sí los dos elementos de material plástico por medio de un cierre roscado, intercalando opcionalmente un elemento de hermetización para la hermetización entre los cilindros parciales. De manera especialmente preferida contiene en esta forma de ejecución el extremo distal del cilindro 1 una ranura 11 axial a través de la que puede escapar la presión, que se crea en la cámara 17 durante el ensamblaje de los dos elementos; de manera alternativa se puede posicionar el tapón 6 intermedio y el tapón 10 final de tal modo en el cilindro, que los dos sean desplazados hasta la posición final deseada por la presión generada durante el ensamblaje. El cilindro 1 contiene con preferencia un tope 13 en el extremo proximal.

40 En otra forma de ejecución preferida de un cierre con dos piezas o con tres piezas se compone el cilindro 1 de vidrio y la cabeza 2 de material plástico, que se unen de manera especialmente preferida por medio de un cierre de aprisionamiento. La hermetización de los cilindros parciales puede tener lugar por encolado con pegamentos convencionales utilizables en productos farmacéuticos, insertando opcionalmente un elemento de hermetización entre el cilindro y la cabeza. El extremo distal del cilindro 1 de esta forma de ejecución contiene de manera especialmente preferida una ranura 11 axial a través de la que puede escapar la presión generada en la cámara 17 durante el ensamblaje de los dos elementos; de manera alternativa se pueden posicionar en tapón 6 intermedio y el tapón 10 final

de tal modo en el cilindro 1, que los dos sean desplazados durante el ensamblaje hasta la posición final deseada por la presión generada. El cilindro 1 posee con preferencia un tope 13 en el extremo proximal.

5 En otra forma de ejecución preferida son de material plástico el cilindro 1 y la cabeza 2 y están unidos por medio de un cierre por enchufe, intercalando opcionalmente un elemento de hermetización para la hermetización entre los cilindros parciales. En esta forma de ejecución contiene el extremo distal del cilindro 1 de manera especialmente preferida una ranura 11 axial a través de la que puede escapar la presión generada en la cámara 17 durante el ensamblaje de los dos elementos; de manera alternativa se pueden posicionar el tapón 6 intermedio y el tapón 10 final de tal modo en el cilindro 1, que los dos sea desplazados a la posición final deseada por medio de la presión generada durante el ensamblaje. El cilindro 1 contiene con preferencia un tope 13 en el extremo proximal.

10 El soporte 19 de la cabeza es por ejemplo de metal o de material plástico, con preferencia de aluminio.

De una manera general es técnicamente posible una combinación de todas las características generales y preferidas de las formas de ejecución mencionadas.

Especialmente preferidas son las siguientes variantes de ejecución.

15 1.) El cierre es de dos piezas, el material del cilindro 1 y de la cabeza 2 es material plástico y la unión entre el cilindro y la cabeza se establece con cierre roscado. La unión es autohermetizante o la hermetización de la unión se crea con un elemento 7 de hermetización de un material apropiado.

20 2.) El cierre es de dos piezas, el material del cilindro 1 es vidrio y el de la cabeza 2 es material plástico; la unión de los dos elementos 1 y 2 se establece por medio de un cierre por aprisionamiento. La unión es autohermetizante o la hermetización de la unión se crea por medio de un encolado con un pegamento convencional apropiado para productos farmacéuticos.

3.) El cierre es de dos piezas, el material del cilindro 1 y de la cabeza 2 es material plástico y la unión del cilindro con la cabeza se establece por medio de un cierre por aprisionamiento. La unión es autohermetizante o la hermetización de la unión se crea por medio de una soldadura con ultrasonido.

25 4.) El cierre es de dos piezas, el material del cilindro 1 y de la cabeza 2 es vidrio y la unión del cilindro con la cabeza se establece por medio de un cierre rebordado. La hermetización de la unión se garantiza con preferencia por medio de un elemento 7 de hermetización de un material apropiado.

30 5.) El cierre es de una pieza, el material del cilindro 1 es vidrio o material plástico y el cierre es una caperuza 22 de cierre integrada o un elemento 16 de cierre en una pieza de metal, con preferencia aluminio provisto en el lado interior de un lacado de protección. La unión se garantiza, además, por medio de un elemento de hermetización. El extremo proximal del elemento 16 de cierre se une por "crimping" con preferencia con una ranura 20 radial en el extremo 8 distal del cilindro. Si la cabeza se configura como caperuza 22 de cierre integrada, se une por "crimping" el extremo proximal del suplemento 22 integrado con preferencia con una ranura 20 radial en el extremo 8 distal del cilindro.

35 6.) El cierre es de una pieza, el material del cilindro 1 es vidrio o material plástico y el cilindro 1 posee un cuerpo básico esencialmente cilíndrico y una pieza parcial distal con un diámetro menor que el diámetro del cuerpo básico, provista de un orificio distal apropiado para ser perforado con una aguja de aplicación y opcionalmente con un soporte de aguja, estrechándose el cuerpo básico por medio de un hombro hacia la pieza parcial con el diámetro más pequeño. La unión del cilindro 1 con el elemento 16 de cierre se realiza con un cierre rebordado o con un cierre roscado.

40 Todas las formas de ejecución tienen en común, que el componente 14 líquido y el componente 12 sólido se envasan con preferencia en condiciones esterilizadas.

45 El carpule de dos cámaras según el invento tiene la ventaja de que el cilindro puede ser llenado a través de todo el diámetro de los cilindros parciales y de que el suplemento puede ser colocado después del llenado de la cámara 17 sin peligro de contaminación por el componente 14 líquido en los puntos de contacto entre los elementos. El llenado a través de orificios grandes garantiza una menor probabilidad de contaminación del otro cilindro parcial, respectivamente del lado exterior del carpule. Dado que los materiales en polvo pueden ser cargados directamente, no es necesario una liofilización. En lugar de ello se puede cargar directamente un producto liofilizado (el resultado de una liofilización) u otro componente sólido, con preferencia en forma de polvo. El cuidadoso llenado con el polvo garantiza, además, que no se producen modificaciones de la estructura cristalina del polvo debidas a fuerzas de cizallamiento, como las que se pueden producir durante el llenado a través de orificios pequeños, de manera, que no es de prever una modificación de la biodisponibilidad de los medicamentos a administrar. Además, el lugar de la separación de los dos elementos cilindro y suplemento se halla en la zona de la cámara 17 del lado de la cabeza, de manera, que en el caso de un llenado con polvo se puede garantizar de una manera más sencilla un proceso esterilizado. Por medio de la colocación del tapón central después del llenado de cámara 18 del lado del émbolo queda excluido el peligro de contaminación de los dos componentes 12 y 14.

55

La carpule de dos cámaras según el invento puede ser utilizada en cualquier sistema de aplicación, por ejemplo un sistema Pen, conteniendo el sistema de aplicación con preferencia una aguja para la perforación del disco de hermetización distal así como un mecanismo de accionamiento para mover el tapón 10 final en el sentido distal.

5 El cilindro 1 y la cabeza 2 se inyectan con preferencia en un espacio limpio y después se almacenan esterilizados en envases herméticos.

La utilización de material plástico como material para los cilindros parciales garantiza, además, la fabricación barata de los elementos, la integración de los elementos funcionales en uno de los cilindros, necesarios para el funcionamiento del sistema Pen (sinergias), un proceso sencillo para la fabricación con ausencia de partículas, la esterilización, la despirogenización, una elevada exactitud de medidas y la capacidad de reciclado.

10 El invento se refiere, además, a un aparato de aplicación, que contiene un carpule de dos cámaras como la descrita más arriba.

Otro objeto del invento es un procedimiento para la fabricación y el llenado de un carpule de dos cámaras, caracterizado porque

- a) un cilindro, que contiene un bypass se provee de un tapón central entre el bypass y el extremo proximal;
- 15 b) una cámara situada entre el tapón central y el extremo proximal se llena con un componente líquido;
- c) la cámara, que contiene el componente líquido, se cierra con un tapón final;
- d) se introduce un componente líquido o con preferencia sólido en la cámara situada entre el tapón central y el extremo distal del cilindro;
- e) el extremo distal del cilindro se cierre con un suplemento.

20 Los componentes, respectivamente elementos del carpule de dos cámaras se definen como se expone más arriba desde el punto de vista de sus formas de ejecución generales y preferidas.

En una forma de ejecución preferida se posiciona el tapón central, antes de la introducción del tapón final de tal modo, que la presión generada desplace el tapón central hasta la posición final deseada. El tapón central puede ser introducido en principio desde los dos extremos del cilindro.

25 En otra forma de ejecución preferida se ensamblan el cilindro y el suplemento en condiciones de vacío. Con esta medida se evita ampliamente un desplazamiento del tapón.

El técnico dispone de una serie de posibilidades conocidas para el ensamblaje del cilindro y del suplemento. Se pueden utilizar técnicas de unión cinemática de materia, de fuerza o de forma, dependiendo su idoneidad de los materiales utilizados en cada caso para los cilindros parciales de la jeringuilla. Por ejemplo se prestan: encolado, soldadura, cierre por aprisionamiento, cierre roscado, cierre enchufado, cierre de bayoneta, cierre elástico, cierre por impacto y cierre rebordado (= "crimping"). Si los dos cilindros parciales son de material plástico, entra en especial en consideración una unión soldada; pero también es posible un encolado, una técnica de unión, que también puede ser utilizada, cuando los dos cilindros parciales son de vidrio. En otra configuración se pueden unir entre sí las dos piezas del cilindro, con independencia de que sean de vidrio o de material plástico, por medio de un unión elástica hermética o contener un elemento de hermetización. Si el cierre se construye con tres piezas y contiene, además de cabeza 2 y de la caperuza 5 de cierre como elemento adicional un soporte 19 de la cabeza se puede unir por "crimping" el extremo proximal del soporte 19 de la cabeza con una ranura 20 radial en el extremo 8 distal del cilindro. Si el suplemento está formado por un elemento 16 de cierre en una pieza y un disco 15 de hermetización, se puede unir por "crimping" el extremo proximal del elemento 16 de cierre con una ranura 20 radial en el extremo 8 distal del cilindro. Si el cierre se configura como caperuza 22 de cierre integrada, se puede unir por "crimping" el extremo proximal de la caperuza 22 de cierre integrada con una ranura 20 radial en el extremo 8 distal del cilindro.

Las figuras 1a y 1b muestran la construcción de principio del invento en forma de figura despiezada (figura 1a) y en el estado montado (figura 1b). La figura 1c muestra la construcción de una caperuza 5 de cierre. Esta construcción equivale a la de un elemento de cierre en una pieza.

45 Las figuras 2a a 2c muestran la unión de la cabeza 2 con el cilindro 1 por medio de un cierre rebordado por encima de un soporte 19 de la cabeza. La figura 2b muestra una cabeza premontada con caperuza 21 de cierre, parte superior.

La figura 3a muestra una caperuza 22 de cierre integrada, que se puede fijar al cilindro por medio de un cierre rebordado (figura 3b). La figura 3b muestra la caperuza 22 de cierre en el estado unido con el cilindro ("crimping").

50 La figura 4a muestra como suplemento en una pieza un elemento 16 de cierre y un disco 15 de hermetización. La figura 4b muestra el elemento 16 de cierre y el disco 15 de hermetización en el estado unido con el cilindro ("crimping").

5 La figura 5 muestra la pieza superior de un carpule de dos cámaras con otra forma de ejecución del suplemento en una pieza, un cilindro 1 y un disco 15 de hermetización, poseyendo el cilindro 1 un cuerpo básico esencialmente cilíndrico y una pieza parcial distal con un diámetro menor que el diámetro del cuerpo básico, provista de un orificio distal apropiado para la perforación con una aguja de aplicación y opcionalmente con un soporte de la aguja. El elemento 16 de cierre está rebordeado por encima de un reborde del cilindro.

10 Las figuras 6a a 7d muestran un procedimiento para el llenado del carpule de dos cámaras según el invento. La figura 6a muestra la introducción del tapón 6 central en el cilindro 1. La figura 6b muestra el llenado del lado del émbolo con un medio 14 líquido. La figura 6c muestra el cierre de la cámara 18 con el tapón 10 final. La figura 6d muestra el cilindro 1 con el tapón 6 central, el tapón 10 final y con la cámara 18 del lado del émbolo llena. La figura 7a muestra el cilindro 1 girado para su tratamiento ulterior con el tapón 6 central, el tapón 10 final y con la cámara 8 del lado del émbolo llena, en el que el extremo del lado de la cabeza está orientado hacia arriba. La figura 7b muestra la introducción del preparado 12 seco de principios activos. La figura 7c muestra el posicionado de la cabeza 2, de la caperuza 5 de cierre y del elemento 7 de hermetización en el extremo 8 distal del cilindro para formar el carpule de dos cámaras cerrado y preparado para su utilización.

15 El proceso de montaje y de llenado del carpule de dos cámaras se describe en lo que sigue a título de ejemplo (figuras (6 a 7):

1. Alojamiento del tapón 6 central en el cilindro 1. El tapón 6 central puede ser introducido desde los dos extremos del cilindros 1, siendo el extremo preferido el extremo proximal (figura 6a).
- 20 2. Cuando se haya llevado el tapón 6 central a su posición, se llena el cilindro 1 con el medio 14 líquido (figura 6b). El tamaño de la cámara 18 es condicionado por el volumen del medio 14 va cargar.
3. Cuando se haya cargado el medio 14 líquido, se cierre el extremo 9 proximal del cilindro con un tapón 10 final (figura 6c).
4. El cilindro 1 cargado con el medio 14 líquido y provisto de los tapones central y final es volteado 180°, de manera, que el extremo distal señale hacia arriba (figura 7a).
- 25 5. El cilindro 1 es cargado con el preparado 12 seco de principios activos (figura 7b).
6. En el extremo (8) distal del cilindro 1 se monta la cabeza 2 y se une con él (figura 7c). Si se utiliza un elemento 7 de hermetización, se puede posicionar este. En la cabeza 2 ya puede estar premontada una caperuza 5 de cierre.
- 30 7. Si la cabeza 2 y la caperuza 5 de cierre no se utilizan en el estado premontado en el paso 6, se coloca a continuación sobre el extremo de la cabeza la caperuza 5 y se une con la cabeza 2.

Si el suplemento se construye en una pieza, se realizan el montaje y el llenado como en los pasos 1 a 5, siendo cargado el preparado 12 seco de principios activos a través del primer orificio distal del cilindro, que eventualmente se estrecha hasta una pieza parcial con un diámetro menor, y a continuación se une la caperuza 16 de cierre con el cilindro 1.

GLOSARIO

1. Cilindro
2. Cabeza
3. Bypass
- 5 4. Orificio
5. Caperuza de cierre
6. Tapón central
7. Elemento de hermetización
8. Extremo distal
- 10 9. Extremo proximal
10. Tapón final
11. Ranura axial
12. Preparado seco de principios activos
13. Tope
- 15 14. Medio líquido
15. Disco de hermetización
16. Elemento de cierre
17. Cámara del lado de la cabeza
18. Cámara del lado del émbolo
- 20 19. Soporte de la cabeza
20. Ranura radial
21. Cabeza premontada con caperuza de cierre
22. Caperuza de cierre integrada con dispositivo de rebordeado

REIVINDICACIONES

1. Carpule de dos cámaras formado por
- a) un cilindro, que comprende
- 5 un tapón final posicionado en el extremo proximal del cilindro,
opcionalmente, un tope (13) en el extremo (9) proximal,
un tapón (6) intermedio,
un bypass (3)
un extremo (8) distal para la unión con el suplemento y
- b) el suplemento, que se compone de
- 10 un cierre con un orificio distal apropiado para ser perforado con una aguja de aplicación u opcionalmente con un soporte de aguja,
uno o varios elementos de hermetización para hermetizar el extremo distal del cierre y/o para hermetizar la unión entre el cierre y el cilindro,
- 15 caracterizado porque un extremo proximal del suplemento es el final de una cabeza, que en el estado ensamblado está unida con el extremo distal del cilindro, estando prevista en el lado interior del elemento receptor una ranura (11) axial en el extremo proximal de la cabeza o en el extremo distal del cilindro.
2. Carpule de dos cámaras según la reivindicación 1, en el que el cierre se construye con dos piezas.
3. Carpule de dos cámaras según la reivindicación 2, en el que el suplemento se compone de la cabeza (2) y de una caperuza (5) de cierre con un orificio distal apropiado para ser perforado con una aguja de aplicación y opcionalmente con un soporte de aguja, un elemento de hermetización para hermetizar la unión entre la cabeza (2) y la caperuza (5) de cierre y opcionalmente otro elemento (7) de hermetización para hermetizar la unión entre la cabeza (2) y el cilindro (1).
- 20 4. Carpule de dos cámaras según la reivindicación 1, en el que el cierre se construye con tres piezas.
5. Carpule de dos cámaras según la reivindicación 4, en el que el suplemento se compone de la cabeza (2), de un soporte (19) de la cabeza y de una caperuza (5) de cierre con un orificio distal apropiado para ser perforado con una aguja de aplicación u opcionalmente con un soporte de aguja, un elemento de hermetización para hermetizar la unión entre la cabeza (2) y la caperuza (5) de cierre y opcionalmente otro elemento (7) de hermetización para hermetizar la unión entre la cabeza (2) y el cilindro (1).
- 25 6. Carpule de dos cámaras según una de reivindicaciones 1 a 5, en el que el extremo proximal del cilindro (1) posee un tope (13).
- 30 7. Carpule de dos cámaras según una de reivindicaciones 1 a 6, en el que el carpule de dos cámaras posee un medicamento a administrar y en la que el medicamento a administrar es un péptido para el tratamiento de la diabetes melitus o de las complicaciones de la diabetes melitus.
8. Carpule de dos cámaras según la reivindicación 7, en el que el péptido exendina-4(1-39) o un péptido se selecciona del grupo
- 35 H-(Lys)₄-des Pro³⁶, des Pro³⁷ exendina-4(1-39)-NH₂,
H-(Lys)₅-des Pro³⁶, des Pro³⁷ exendina-4(1-39)-NH₂,
des Pro³⁶ [Asp²⁸] exendina-4(1-39),
des Pro³⁶ [isoAsp²⁸] exendina-4(1-39),
des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] exendina-4(1-39),
40 des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, isoAsp²⁸] exendina-4(1-39),
des Pro³⁶ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] exendina-4(1-39),
des Pro³⁶ [Trp(O₂)²⁵, isoAsp²⁸] exendina-4(1-39),
des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] exendina-4(1-39),

- des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, isoAsp²⁸] exendina-4(1-39); ó
- H-(Lys)₆-des Pro³⁶ [Asp²⁸] exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
- des Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ exendina-4(1-39)-NH₂,
- H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁸ [Asp²⁸] exendina-4(1-39)-NH₂,
- 5 H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸] exendina-4(1-39)-NH₂,
- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸] exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸] exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸] exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- H-(Lys)₆-des Pro³⁶ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
- 10 H-des Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵] exendina-4(1-39)-NH₂,
- H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-NH₂,
- H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-NH₂,
- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- 15 H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- H-(Lys)₆-des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
- des Met(O)¹⁴ Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ exendina-4(1-39)-NH₂,
- H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-NH₂,
- H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-NH₂,
- 20 des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- H-(Lys)₆-des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
- H-des Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵] exendina-4(1-39)-NH₂,
- 25 H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-NH₂,
- H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-NH₂,
- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] exendina-4(S1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂; ó
- 30 des Pro³⁶ [isoAsp²⁸] exendina-4(1-39),
- des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] exendina-4(1-39),
- des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, isoAsp²⁸] exendina-4(1-39),
- des Pro³⁶ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] exendina-4(1-39),
- des Pro³⁶ [Trp(O₂)²⁵, isoAsp²⁸] exendina-4(1-39),
- 35 des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] exendina-4(1-39),
- des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, isoAsp²⁸] exendina-4(1-39),

en donde el grupo -Lys₆-NH₂ está unido con el grupo C-terminal del derivado de la exendina-4;

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de éstos.

9. Aparato de aplicación, que comprende un carpule de dos cámaras según una de las reivindicaciones 1 a 8.

10. Procedimiento para la fabricación y el llenado de un carpule de dos cámaras según una de una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque

- 5 a) un cilindro, que contiene un bypass se provee de un tapón central entre el bypass y el extremo proximal;
- b) una cámara situada entre el tapón central y el extremo proximal se llena con un componente líquido;
- c) la cámara, que contiene el componente líquido, se cierra con un tapón final;
- d) se introduce un componente líquido o con preferencia sólido en la cámara situada entre el tapón central y el extremo distal del cilindro;
- 10 e) el extremo distal del cilindro se cierre con un suplemento.

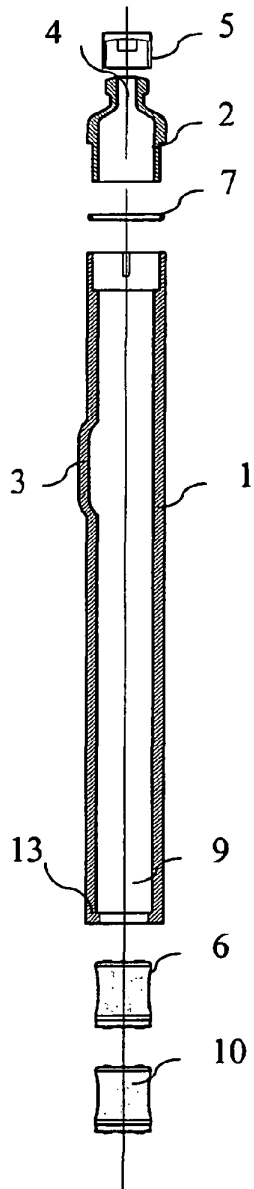


Fig. 1a

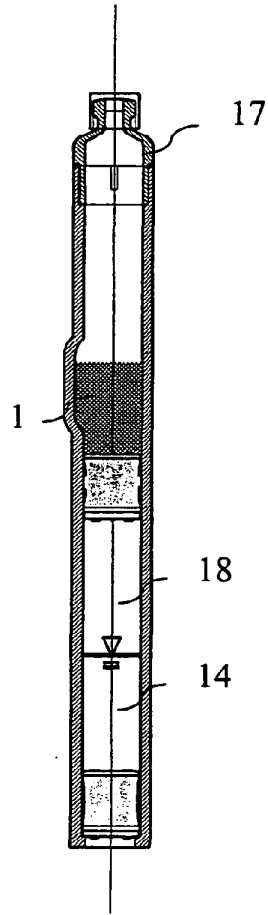


Fig. 1b

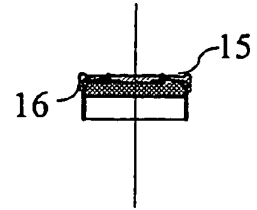


Fig. 1c

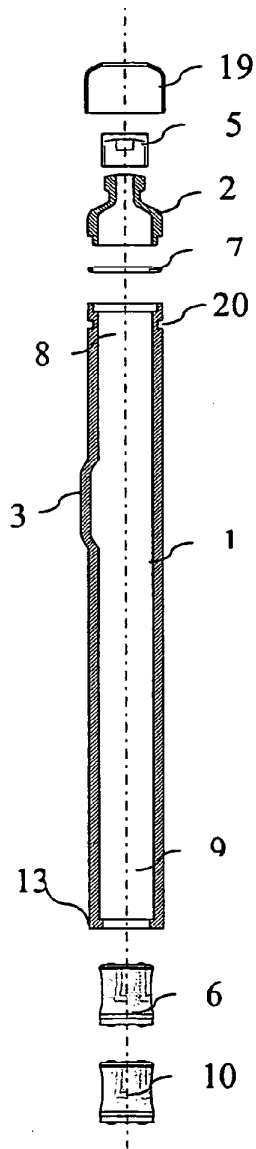


Fig. 2a

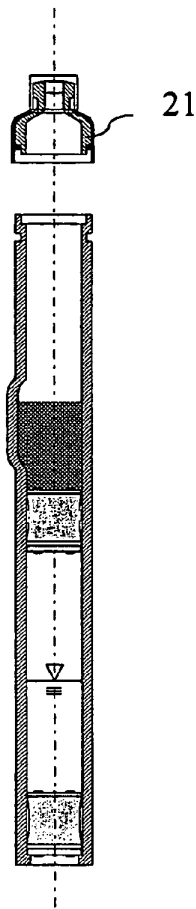


Fig. 2b

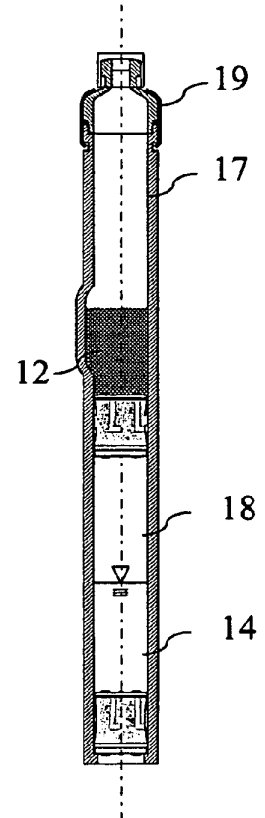


Fig. 2c

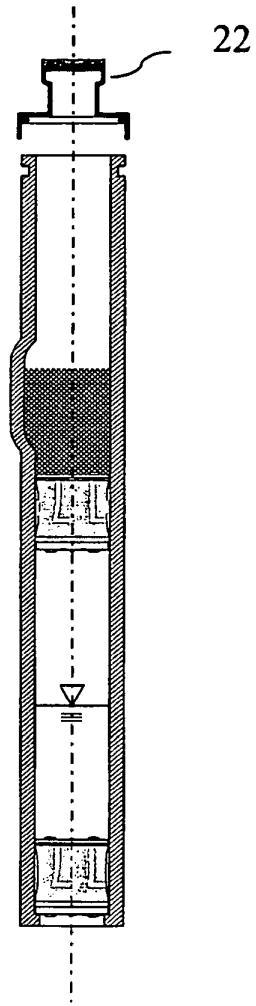


Fig. 3a

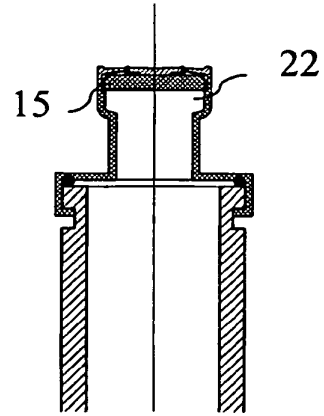


Fig. 3b

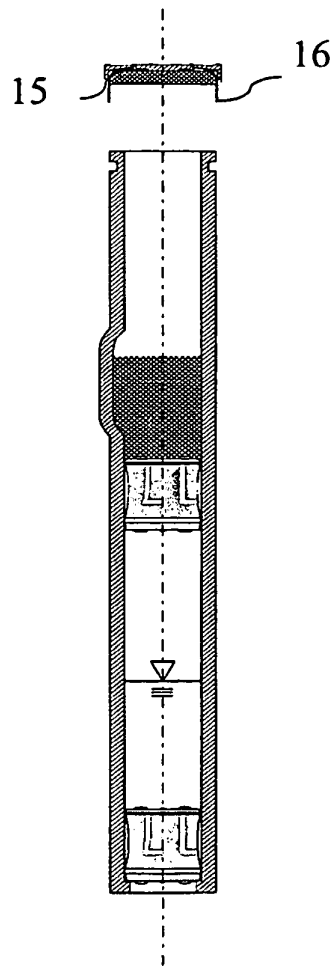


Fig. 4a

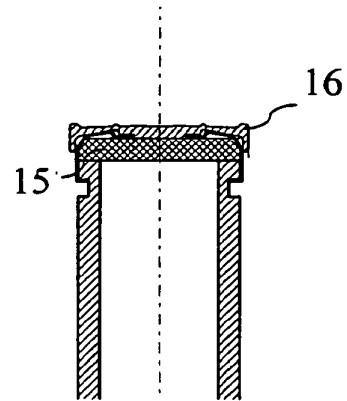


Fig. 4b

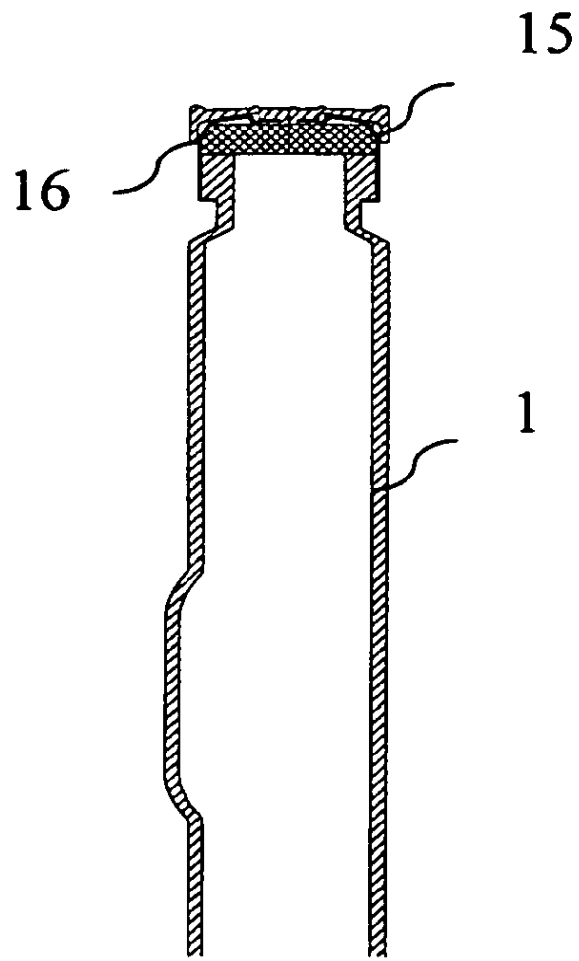


Fig. 5

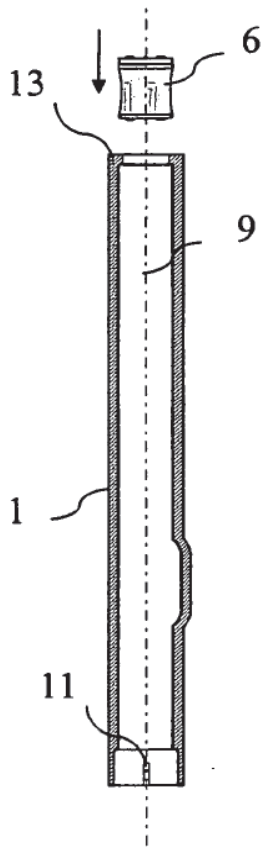


Fig. 6a

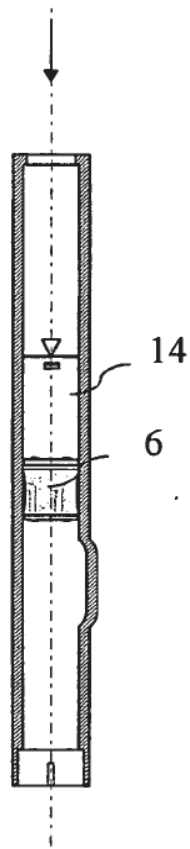


Fig. 6b

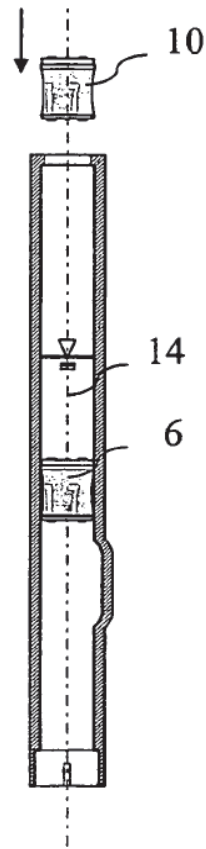


Fig. 6c

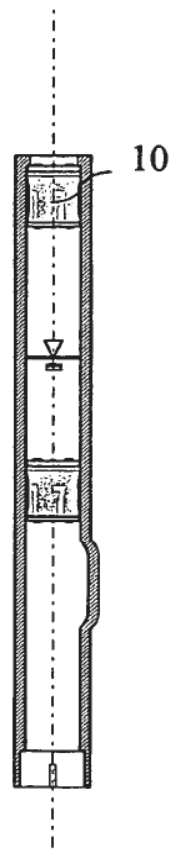


Fig. 6d

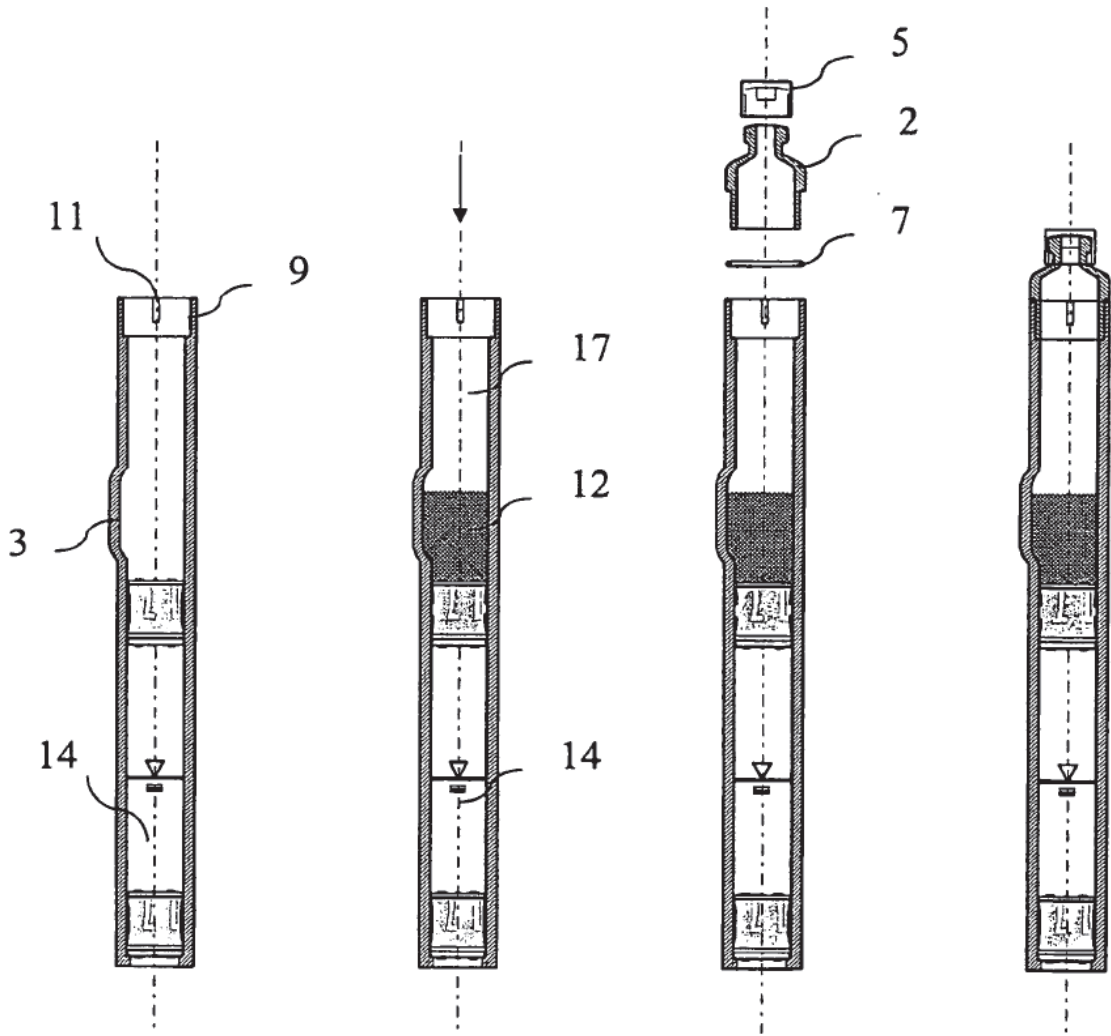


Fig. 7a

Fig. 7b

Fig. 7c

Fig. 7d