

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 439**

51 Int. Cl.:

A61M 5/24 (2006.01)

A61M 5/315 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2012** **E 12709648 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015** **EP 2688611**

54 Título: **Mecanismo de ajuste de dosis y dispositivo de inyección**

30 Prioridad:

25.03.2011 EP 11159758

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.08.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

PLUMPTRE, DAVID AUBREY

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 543 439 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

Mecanismo de ajuste de dosis y dispositivo de inyección

El presente invento está dirigido a un mecanismo de ajuste o configuración de una dosis para un dispositivo de entrega de medicamentos, tal como un inyector de tipo pluma, que proporciona medios para la administración por inyección de productos medicinales a partir de un cartucho de múltiples dosis y en el que el usuario puede seleccionar una dosis variable de medicamento en etapas o unidades incrementales a partir de un rango dado de dosis permitido por el mecanismo del dispositivo. El mecanismo de ajuste de dosis comprende un miembro de ajuste de dosis (por ejemplo un manguito con números) y un miembro de accionamiento (por ejemplo un manguito de accionamiento). Pueden preverse otros componentes, por ejemplo un alojamiento, un embrague y un trinquete. Además, el invento se refiere a un dispositivo de inyección con tal mecanismo de ajuste de dosis.

Con más detalle, el invento está dirigido a un mecanismo de ajuste de dosis para un dispositivo de entrega de medicamentos reinicial o que se puede restaurar que utiliza un manguito de accionamiento en dos partes que deberían permanecer acopladas tanto durante la marcación como en la dispensación o distribución y que solamente se desacoplan cuando el usuario aprieta sobre el vástago del pistón para reiniciar el dispositivo. Un dispositivo de entrega de medicamentos reinicial permite que el usuario cambie o reemplace un cartucho que contiene un medicamento y restaure el mecanismo de ajuste de dosis a un estado inicial permitiendo el ajuste de dosis y la dispensación de dosis utilizando el nuevo cartucho, véase por ejemplo el documento WO 2011/039233 o el documento WO 2010/139637.

En una pluma reutilizable que tiene un manguito de accionamiento de dos piezas, las dos mitades del manguito de accionamiento están acopladas tanto durante la marcación como la dispensación o distribución pero son desacopladas para permitir que el vástago del pistón sea reiniciado cuando es ajustado un nuevo cartucho. Un modo de fallo potencial de tal diseño es que si la aguja fijada está bloqueada, o si el usuario olvida fijar una aguja, y el usuario intenta dispensar una dosis presionando un botón de dosificación, entonces el botón de dosificación comenzará a avanzar, el manguito de números comenzará a girar (descontando a partir de la dosis "ajustada") y el vástago del pistón comenzará a avanzar distalmente (en la dirección del cartucho), haciendo que los elementos deformables del cartucho, por ejemplo un tapón de caucho y/o un tabique de caucho que cierra el extremo de la aguja del cartucho, se compriman o deformen hasta un momento tal en el que la presión procedente del tapón del cartucho contra el vástago del pistón resulte suficiente para resistir la fuerza aplicada por el usuario y el mecanismo de dispensación resultará atascado entonces. Esto ocurrirá típicamente al cabo de un movimiento de unos pocos milímetros del vástago del pistón (es decir al cabo de unas pocas "unidades" de la presentación del manguito de números). La resistencia incrementada al movimiento del botón de dosificación, y el atasco del mecanismo de dispensación, alertan al usuario del hecho de que el mecanismo no está trabajando correctamente (es decir el medicamento no está siendo dispensado), incluso aunque el manguito de números esté presentando ahora un número menor que la dosis "ajustada" (es decir el manguito de números parece que presenta una dosis "parcialmente dispensada"). Si el usuario libera entonces la presión sobre el botón de dosificación, los elementos deformables del cartucho tenderán a volver a su estado original, provocando presión sobre el vástago del pistón lo que hará que se mueva de manera proximal (en la dirección del mecanismo de ajuste de dosis) lo que a su vez hará que el dispositivo vaya a un modo de reiniciación o restauración que aliviará la presión en el sistema y habilitará al mecanismo de dispensación para operar de nuevo, con la fuerza del usuario requerida para iniciar el movimiento del botón de dosificación de nuevo, que ha vuelto al valor operativo normal, es decir antes de que ocurra el atasco. Durante la reiniciación del manguito de números, que no es afectada por la reiniciación del vástago del pistón, continuará presentando la dosis "parcialmente dispensada". Si la aguja sigue bloqueada, y, en un intento de completar esta dosis sin entregar o de modo aparente entregada parcialmente, el usuario repite este ciclo de apretar y soltar el botón de dosificación, mientras el dispositivo se atasca y se auto-reinicia repetidamente, el manguito de números parecerá que presenta que el dispositivo está dispensando medicamento en etapas de varias unidades, volviendo el manguito de números eventualmente a presentar cero unidades, es decir el manguito de números parece que presenta una "dosis completada", cuando de hecho no se ha dispensado medicamento.

Es por ello un objeto de este invento proporcionar un mecanismo de ajuste de dosis perfeccionado y aún compacto para un dispositivo de pluma reinicial que elimina este modo de fallo potencial.

Esto se obtiene mediante un mecanismo de ajuste de dosis según ha sido definido en la reivindicación 1. El mecanismo de ajuste de dosis del presente invento puede ser utilizado en dispositivos que usan un manguito de accionamiento de dos partes que permanece acoplado tanto durante la marcación de dosis como durante la dispensación de dosis y que solamente se desacoplan cuando el usuario presiona sobre el vástago del pistón para reiniciar el dispositivo por ejemplo para reemplazar un cartucho. Un mecanismo de ajuste de dosis de acuerdo con el presente invento comprende un miembro de ajuste de dosis, por ejemplo un manguito de números, un botón de dosificación, un miembro de accionamiento, por ejemplo un manguito de accionamiento, para accionar un vástago de pistón en una dirección distal durante la dispensación o distribución de dosis, un primer embrague y medios de resorte.

Típicamente, el miembro de accionamiento comprende un miembro de accionamiento proximal y un miembro de accionamiento distal que están acoplados de modo liberable mediante el primer embrague. Los medios de resorte están diseñados para cargar el miembro de accionamiento proximal y el miembro de accionamiento distal en el estado acoplado de tal modo que durante el ajuste de dosis y la dispensación de dosis no se permite la rotación relativa de las

dos partes del miembro de accionamiento. Preferiblemente, el primer embrague acopla rotacionalmente el miembro de accionamiento proximal y el miembro de accionamiento distal durante el ajuste de dosis y la dispensación de dosis y desacopla rotacionalmente el miembro de accionamiento proximal y el miembro de accionamiento distal durante la reiniciación del mecanismo. La operación del botón de dosificación por el usuario, por ejemplo durante la dispensación, aumenta la compresión del medio de resorte, e impide por ello el desacoplamiento del embrague durante la dispensación cuando se aplica una fuerza al vástago del pistón.

Además, hay previstos medios de aplicación que están asociados al miembro de accionamiento proximal y al miembro de ajuste de dosis, respectivamente. Dichos medios de aplicación están diseñados y dispuestos de tal modo que el miembro de accionamiento proximal arrastra al miembro de ajuste de dosis en la dirección distal durante la dispensación de la dosis pero permite un movimiento axial relativo del miembro de accionamiento proximal con respecto al miembro de ajuste de dosis en la dirección proximal en todos los demás instantes. Si el mecanismo es un mecanismo reiniciable se prefiere que los medios de aplicación, si son aplicables junto con otros medios, permitan un movimiento axial relativo del miembro de accionamiento proximal con respecto al miembro de ajuste de dosis en la dirección proximal solo cuando un botón de dosificación para transmitir una fuerza de dispensación aplicada por un usuario al mecanismo es apretado durante o después de la dispensación de la dosis, y resiste el movimiento axial relativo cuando el botón de dosificación no es apretado durante la reiniciación. En la operación normal, sin dispensación, el miembro de accionamiento proximal y el miembro de ajuste de dosis serán cargados a contacto en los medios de aplicación por la fuerza aplicada por los medios de resorte. Según una realización preferida del invento, los medios de aplicación pueden comprender ganchos previstos en dedos que sobresalen desde el extremo proximal del miembro de accionamiento proximal y una pestaña que sobresale hacia dentro correspondiente sobre el extremo proximal del miembro de ajuste de dosis.

El diseño antes mencionado del mecanismo de ajuste de dosis permite que la mitad proximal del manguito de accionamiento se mueva de manera proximal con la mitad distal del manguito de accionamiento en el caso de que el botón de dosificación sea liberado con compresión del tapón residual, por ejemplo durante el modo de fallo potencial del usuario que intenta dispensar medicamento con una aguja bloqueada. Si ambas mitades se mueven juntas axialmente entonces no se desacoplan y el dispositivo no entra en el modo de reiniciación evitando así el modo de fallo potencial. En este caso, si se fija una aguja nueva, sin bloquear, entonces los medios de resorte, que habrán sido comprimidos adicionalmente por el movimiento proximal de ambas mitades del miembro de accionamiento, harán que todo el miembro de accionamiento sea accionado de nuevo distalmente, dispensando medicamento desde la aguja y aliviando la compresión en el cartucho, y restaurando la correlación entre la dosis presentada en el manguito de números y la dosis configurada en el mecanismo.

Típicamente, los medios de aplicación comprenden una pestaña o protuberancia prevista en el miembro de accionamiento proximal y una pestaña o protuberancia correspondiente en el miembro de ajuste de dosis. Así, los medios de aplicación están formados integralmente sobre el miembro de accionamiento proximal y el miembro de ajuste de dosis, respectivamente. Como alternativa, los medios de aplicación pueden comprender componentes separados que están fijados al miembro de accionamiento proximal y/o al miembro de ajuste de dosis.

De acuerdo con una realización preferida del invento, el mecanismo de ajuste de dosis comprende además un segundo embrague para acoplar de modo liberable el miembro de accionamiento, preferiblemente el miembro de accionamiento proximal, y el miembro de ajuste de dosis. Dicho segundo embrague puede comprender un elemento tubular que tiene al menos una ranura axial que se aplica a un saliente o arista previsto en el miembro de accionamiento proximal. Así, el segundo embrague está fijado rotacionalmente, por ejemplo al miembro de accionamiento proximal de modo que el miembro de accionamiento gira durante el ajuste de dosis si el segundo embrague es hecho girar por el miembro de ajuste de dosis. La aplicación enclavada del miembro de accionamiento y del embrague puede ser realizada por más de un único par correspondiente de saliente y ranura.

Permitiendo el movimiento axial relativo del miembro de accionamiento proximal con respecto al miembro de ajuste de dosis en la dirección proximal, se impide la reiniciación del dispositivo después de una dispensación intentada con una aguja bloqueada. Sin embargo, si ambas mitades proximal y distal del miembro de accionamiento se fueran a mover de manera proximal durante la reiniciación esto también impediría que el dispositivo sea capaz de entrar en el modo de reiniciación cuando un nuevo cartucho es insertado. Esto es debido a que entrar en el modo de reiniciación requiere que la mitad proximal del manguito de accionamiento sea impedida de moverse axialmente de manera proximal mientras el extremo distal del manguito de accionamiento está desacoplado por ser accionado de manera proximal. Así, de acuerdo con otro aspecto del presente invento, hay previsto medios para restringir el movimiento axial relativo del miembro de accionamiento proximal con respecto al miembro de ajuste de dosis en la dirección proximal durante la reiniciación del dispositivo. Se prefiere prever al menos una ranura axial con un escalón que está situado en una transición desde una primera parte de la ranura que tiene una anchura menor a una segunda parte de la ranura que tiene una anchura mayor, en el que la anchura del saliente es elegida para permitir que el saliente deslice dentro de ambas partes de la ranura. La mita proximal del miembro de accionamiento y el segundo embrague son cargados rotacionalmente de tal modo que el saliente está en contacto con el lado de la ranura que contiene el escalón, es decir el saliente, y por tanto la mitad proximal del miembro de accionamiento, es libre de desplazarse en dirección proximal o distal guiado en la ranura pero resiste el movimiento proximal adicional cuando el extremo del saliente hace contacto con el escalón. Así, el escalón en la ranura axial puede impedir el movimiento proximal del miembro de accionamiento proximal durante la reiniciación. La

resistencia al movimiento proximal de la mitad proximal del miembro de accionamiento es también proporcionada por las fuerzas de fricción entre la mitad proximal del miembro de accionamiento y el segundo embrague. Bajo la acción de las fuerzas de reiniciación normales la resistencia al movimiento proximal del extremo distal del miembro de accionamiento solo necesita ser suficiente para superar la fricción en el primer embrague que acopla las mitades distal y proximal del miembro de accionamiento.

Por tanto, la característica adicional de la operación supera un inconveniente potencial del dispositivo debido a que el movimiento axial de la mitad proximal del miembro de accionamiento es impedido durante la reiniciación normal del dispositivo cuando el segundo embrague está acoplado al miembro de ajuste de dosis, mientras que, después de una dispensación intentada con una aguja bloqueada, el segundo embrague, que está fijado al botón de dosificación, habrá sido movido distalmente durante la dispensación, desacoplándolo del miembro de ajuste de dosis, y así el extremo del saliente estará ya más allá del escalón de la ranura. En el segundo caso las fuerzas de fricción entre la mitad proximal del miembro de accionamiento y el segundo embrague ayudarán realmente, en vez de resistirse, al movimiento proximal de la mitad proximal del miembro de accionamiento. Además, en el segundo caso, la fricción en el primer embrague entre las mitades proximal y distal del manguito de accionamiento será muchas veces mayor que en el caso de reiniciación normal (debido a que la fuerza que actúa sobre el vástago de pistón, y por tanto, a través de su conexión roscada al extremo distal del manguito de accionamiento, intentando hacer girar el extremo distal del manguito de accionamiento resistido por las características del primer embrague, es mucho mayor en el caso del cartucho con aguja bloqueada comparado con la fuerza de reiniciación normal). Por ello, la fuerza de fricción en el primer embrague es suficiente para asegurar el movimiento proximal de la mitad proximal del miembro de accionamiento sin que el primer embrague resulte desacoplado.

En funcionamiento normal, cuando el usuario aprieta el botón de dosificación, el escalón de la ranura en el segundo embrague debe hacer pasar el extremo del saliente sobre el extremo proximal del manguito de accionamiento. En este punto los medios de aplicación entre la mitad proximal del miembro de accionamiento y el miembro de ajuste de dosis impedirán el movimiento distal de la mitad proximal del manguito de accionamiento. La fuerza de resistencia del escalón en la ranura del segundo embrague y la fricción del segundo embrague sobre la mitad proximal del manguito de accionamiento será pequeña con relación a la fuerza del usuario disponible sobre el botón de dosificación. El usuario puede experimentar una pequeña fuerza de retención sobre el botón de dosificación cuando el escalón pasa sobre el extremo del saliente (lo que puede ser también ventajoso ya que ayuda a proporcionar una realimentación táctil positiva al botón de dosificación y por ello ayuda a impedir la dispensación accidental).

Las ranuras en el segundo embrague y el saliente sobre el miembro de accionamiento proximal pueden ser intercambiados para conseguir la misma función.

Preferiblemente, el mecanismo de ajuste de dosis de acuerdo con el presente invento comprende además medios para cargar y/o mantener el saliente del miembro de accionamiento en una posición angular definida con respecto a la ranura del embrague. Esto asegura que los escalones en las ranuras del embrague se aplican con los salientes de extremidad proximal del manguito de accionamiento de modo que impidan el deslizamiento del manguito de accionamiento de manera proximal durante la reiniciación.

De acuerdo con otro desarrollo de esta idea, los medios para cargar y/o mantener el saliente comprenden un mecanismo de trinquete. Preferiblemente, el mecanismo de trinquete comprende dos partes de trinquete, cada una provista con anillos dentados correspondientes en caras de extremidad opuestas de las dos partes de trinquete. Pueden verse otros anillos dentados correspondientes en la otra cara de extremidad de una de las partes de trinquete y en la cara opuesta del segundo embrague para cargar de modo liberable el segundo embrague al trinquete. De acuerdo con una realización, la primera parte de trinquete tiene dos anillos dentados en sus caras de extremidad como características de carga que alinean el segundo embrague a la primera parte de trinquete y características de trinquete que acoplan de modo liberable la primera parte de trinquete a la segunda parte de trinquete. La primera parte de trinquete está acoplada rotacionalmente a un componente de alojamiento por medio de salientes axiales externos sobre el primer trinquete y ranuras axiales internas en el alojamiento. Además, la segunda parte de trinquete tiene una ranura axial que se aplica a un saliente axial del extremo proximal del manguito de accionamiento, para acoplar rotacionalmente estos dos componentes.

Un inconveniente potencial del diseño antes descrito en el que todo el mecanismo puede moverse de manera proximal con relación al miembro de ajuste de dosis y al alojamiento cuando el botón de dosificación es soltado después de dispensación con una aguja bloqueada es que el usuario es a continuación incapaz de marcar hacia arriba o hacia abajo, es decir de añadir la dosis ajustada. Esto es debido a que en esta condición el miembro de accionamiento proximal es desplazado de manera proximal con relación al segundo embrague y por tanto el medio de resorte es comprimido y por ello la primera parte de trinquete y la segunda parte de trinquete son bloqueadas rotacionalmente juntas (como en la condición de dispensación), lo que a su vez bloquea rotacionalmente el miembro de accionamiento proximal al alojamiento. Si en esta situación el usuario aplica una torsión excesiva al miembro de ajuste de dosis entonces, debido al pequeño tamaño y a la aplicación limitada entre los salientes sobre el miembro de accionamiento proximal que lo acoplan rotacionalmente a la primera parte de trinquete (esta aplicación limitada es debida al desplazamiento limitado del botón de dosificación), estos salientes podrían fallar por deformación plástica, conduciendo a un fallo subsiguiente del dispositivo o a errores de dosis.

- Una solución a este inconveniente potencial es formar, los salientes y las ranuras que aplican el miembro de accionamiento proximal y la primera parte de trinquete cuando el botón de dosificación es apretado, como salientes/ranuras redondeados. En este caso, después de la dispensación con una aguja bloqueada, si el usuario intenta hacer girar el miembro de ajuste de dosis, los salientes y ranuras redondeados resistirán la rotación y el par de marcado será significativamente más elevado que el par normal requerido para superar los dientes del trinquete, y esto debería proporcionar una clara realimentación al usuario de que algo está mal y por ello no debe continuar aplicando un par de marcado mayor. Si el usuario continúa sin embargo intentando marcar, aplicando un par incluso mayor, entonces, en vez de deformarse plásticamente, los salientes redondeados se levantarán de la parte inferior de las ranuras redondeadas en la primera parte de trinquete y no causarán daño permanente al dispositivo.
- En la condición de fallo con aguja bloqueada, y en el caso de que el usuario aplique una torsión de marcado excesiva al mecanismo atascado de tal modo que las salientes y ranuras redondeados se levanten como se ha descrito, entonces el segundo embrague y por tanto el botón de dosificación serán aplicados con el manguito de números y el dispositivo marcará hacia arriba o hacia abajo normalmente excepto para el par de marcado muy elevado.
- Como se ha mencionado antes, el modo correcto de superar este modo de fallo (es decir intentar dispensar con una aguja bloqueada) es reemplazar la aguja bloqueada con una aguja que funcione, permitiendo que el medicamento escape a través de la aguja y aliviando las cargas de compresión sobre el mecanismo interno. Si el usuario continúa entonces dispensando mediante presión sobre el botón de dosificación recibirá la dosis marcada.
- De acuerdo con una realización preferida del presente invento, el miembro de ajuste de dosis comprende un manguito de marcado de dosis (o manguito de números) que puede girar con relación al alojamiento para ajustar una dosis. Además, el miembro de accionamiento puede comprender un manguito de accionamiento que puede moverse en una primera dirección axial con relación al miembro de alojamiento durante el ajuste de dosis y que puede moverse en una segunda dirección axial con relación al miembro de alojamiento durante la dispensación de la dosis, cuya segunda dirección axial es opuesta a dicha primera dirección axial. Preferiblemente, el movimiento del manguito de accionamiento durante el ajuste de dosis incluye un componente de traslación y un componente rotacional, por ejemplo un movimiento a lo largo de un trayecto helicoidal. Durante la dispensación de la dosis se prefiere que el manguito de accionamiento se mueva solo axialmente, es decir sin ningún componente rotacional del movimiento.
- Si el segundo embrague acopla rotacionalmente al miembro de ajuste de dosis y el miembro de accionamiento durante el ajuste de dosis y desacopla rotacionalmente el miembro de ajuste de dosis y el miembro de accionamiento durante la dispensación de la dosis, el miembro de accionamiento sigue un movimiento del miembro de ajuste de dosis a lo largo de un trayecto helicoidal durante el ajuste de dosis mientras se permite que el miembro de ajuste de dosis gire con relación al miembro de accionamiento durante la dispensación de la dosis. Es una ventaja que el mecanismo de ajuste de dosis requiera menor fuerza durante la dispensación de la dosis.
- A continuación, el invento será descrito por medio de un ejemplo y con referencia a los dibujos esquemáticos en los que:
- La fig. 1 muestra una sección parcial de un mecanismo de ajuste de dosis con una dosis marcada y con el botón de dosificación apretado (es decir en el modo de dispensación de dosis).
- La fig. 2 muestra una sección parcial de un mecanismo de ajuste de dosis de la fig. 1 después de soltar el botón de dosificación a continuación de haberse intentado una dosis con una aguja bloqueada (una dosis está aún marcada).
- La fig. 3 muestra un detalle agrandado del mecanismo de ajuste de dosis de la fig. 1 (aún con una dosis marcada y con el botón de dosificación apretado).
- La fig. 4 muestra otro detalle agrandado del mecanismo de ajuste de dosis de la fig. 1 con una dosis marcada y con el botón de dosificación soltado (es decir en el modo de marcado de dosis).
- La fig. 5 muestra otro detalle agrandado del mecanismo de ajuste de dosis de la fig. 4.
- La fig. 6 muestra otro detalle agrandado del mecanismo de ajuste de dosis de las figs. 1, 2 ó 3.
- La fig. 7 muestra como una vista en sección un detalle agrandado del miembro de accionamiento proximal del mecanismo de ajuste de dosis de las figs. 1, 2 ó 3.
- La fig. 8 muestra una vista en perspectiva de un detalle agrandado del miembro de accionamiento proximal del mecanismo de ajuste de dosis de las figs. 1, 2 ó 3.
- La fig. 9 muestra una vista en perspectiva del miembro de accionamiento distal del mecanismo de ajuste de dosis de la fig. 1.
- La fig. 10 muestra una vista en perspectiva de un acoplador del mecanismo de ajuste de dosis de la fig. 1.
- La fig. 11 muestra una vista en perspectiva del miembro de accionamiento proximal del mecanismo de ajuste de dosis de

la fig. 1.

La fig. 12 muestra una vista en perspectiva del segundo componente de trinquete del mecanismo de ajuste de dosis de la fig. 1.

5 La fig. 13 muestra una vista en perspectiva del primer componente de trinquete del mecanismo de ajuste de dosis de la fig. 1.

La fig. 14 muestra una vista en perspectiva del segundo embrague del mecanismo de ajuste de dosis de la fig. 1, y

La fig. 15 muestra una vista despiezada ordenadamente de los componentes de un dispositivo de inyección.

10 La fig. 1 muestra un mecanismo 1 de ajuste de dosis típico de un dispositivo de inyección con un mecanismo de trinquete. El mecanismo de ajuste de dosis comprende un miembro 2 de alojamiento (interno), un miembro 3 de ajuste de dosis que comprende un manguito de marcado de dosis o manguito de números, un miembro de accionamiento 4 en forma de un manguito de accionamiento, un segundo elemento 5 de embrague tubular y un trinquete 6. El segundo elemento 5 de embrague está situado entre el miembro 3 de ajuste de dosis y el miembro de accionamiento 4 y está acoplado rotacionalmente al miembro de accionamiento 4 por medio de al menos una ranura y un saliente correspondiente. Además, el segundo elemento 5 de embrague es móvil axialmente con relación al miembro 3 de ajuste de dosis para acoplar y desacoplar rotacionalmente el miembro 3 de ajuste de dosis y el miembro de accionamiento 4. Como se ha mostrado en las figs. 1 y 14, el segundo elemento 5 de embrague utiliza dos conjuntos de dientes de caras correspondientes 5a, 5b que están previstos en una cara de extremidad interior del miembro 3 de ajuste de dosis y una cara de extremidad correspondiente del segundo elemento 5 de embrague tubular.

20 En las figuras, se ha mostrado un mecanismo de ajuste de dosis en el que el trinquete 6 está dividido en dos partes, un primer componente 6' de trinquete y un segundo componente 6'' de trinquete que están representados con más detalle en las figs. 12 y 13. El primer componente 6' de trinquete está enchavetado al miembro de alojamiento 2 y por ello debe estar libre para girar con relación al miembro de accionamiento 4 y al segundo elemento 5 de embrague durante el marcado.

25 Los dientes de trinquete 6a, 6b están previstos de una manera similar a como se ha descrito anteriormente con respecto al segundo elemento 5 de embrague, sin embargo los dientes 6a, 6b tiene en un ángulo mucho más superficial comparado con los dientes 5a, 5b. Estos dientes de trinquete en cooperación con el resorte helicoidal 7, proporcionan las retenciones para la dosis y los clics para realimentación táctil y audible. En otras palabras, los dientes de trinquete 6a, 6b que están previstos en el primer y segundo elemento de trinquete, respectivamente, son permitidos que monten uno sobre el otro durante el ajuste de la dosis. El primer componente 6' del trinquete se mueve axialmente sólo en muy pequeñas cantidades (igual a la altura de los dientes 6d entre el primer trinquete 6' y el segundo embrague 5) durante el marcado y por ello puede ser bloqueado rotacionalmente al miembro de accionamiento 4 solamente después de un desplazamiento axial relativo muy pequeño y bien dentro de la aplicación axial de los dientes de embrague 5a, 5b.

35 El segundo componente de trinquete 6'' está siempre acoplado rotacionalmente al miembro de accionamiento 4 y se traslada axialmente, comprimiendo y descomprimiendo alternativamente el resorte 7 de trinquete, cuando los dientes de trinquete 6a, 6b deslizan uno sobre otro durante el marcado. El resorte 7 sirve además para proporcionar la fuerza axial necesaria para aplicar los dientes 5a del embrague sobre el segundo elemento de embrague 5 (que está enchavetado al miembro de accionamiento 4 como se ha explicado a continuación) con características de embrague 5b sobre el manguito de números 3 al final de una dosis entregada y durante el subsiguiente marcado de la siguiente dosis. De este modo el resorte 7 proporciona dos funciones.

40 El miembro de accionamiento comprende dos componentes, un miembro de accionamiento distal 4' y un miembro de accionamiento proximal 4''. Como se ha mostrado en la fig. 9 el miembro de accionamiento distal 4' puede estar provisto con una rosca interna que se aplica a un vástago fileteado 8 del pistón. El miembro de accionamiento proximal 4'' que está mostrado en la fig. 11 es un elemento tubular (manguito de accionamiento) rodeado por el segundo elemento 5 de embrague y el mecanismo de trinquete 6. Un acoplador 4''' como se ha mostrado en la fig. 10 puede estar previsto fijado a la mitad distal 4' del miembro de accionamiento proporcionando un primer embrague para acoplar rotacionalmente las dos mitades 4', 4'' del manguito de accionamiento juntas durante el marcado y dispensación de la dosis. El acoplador y la mitad distal 4' están previstos como componentes separados por razones de fabricación solamente y, una vez fijados juntos durante el montaje del dispositivo, funcionan como un único componente. El acoplador 4''' está provisto con dientes que se aplican a dientes correspondientes en la extremidad proximal 4'' del miembro de accionamiento en el estado acoplado del miembro de accionamiento 4, es decir durante el ajuste de dosis y la dispensación de dosis, definiendo esto el primer embrague. Durante el marcado el resorte 7 de trinquete carga las dos mitades del miembro de accionamiento a su condición acoplada. Sin embargo, las dos mitades del miembro de accionamiento 4 pueden ser desacopladas para reiniciar el dispositivo que permite que el miembro de accionamiento distal 4', que está roscado al vástago 8 del pistón, se mueva de manera proximal bajo la acción del vástago de pistón mientras el miembro de accionamiento proximal 4'' permanece fijo dentro del alojamiento 2 mediante su conexión enchavetada al mecanismo de trinquete y segundo embrague.

La fig. 1 muestra el dispositivo con un botón 9 apretado durante la dispensación de la dosis. Esto desacopla los dientes de embrague 5a, 5b entre el segundo elemento 5 de embrague y el manguito 3 de números y comprime el resorte 7 de trinquete. Si el resorte 7 de trinquete es comprimido o no a un estado sólido, la carga que comprime este resorte es suficiente para impedir que los dientes 6a, 6b de cara de trinquete se liberen bajo cualesquiera cargas de dispensación aplicadas por el usuario al botón durante la dispensación. Estos dientes 6a, 6b de cara de trinquete bloquean por ello rotacionalmente los dos elementos de trinquete 6', 6". Como la fuerza de dispensación es transferida directamente desde el resorte 7 al manguito de accionamiento distal 4', con el manguito de accionamiento distal 4' tirando efectivamente del manguito de accionamiento distal 4" en la dirección distal, no hay tendencia de que el primer embrague desacople las mitades 4', 4" distal y proximal del manguito de accionamiento durante la dispensación. Además, como el primer trinquete 6' está enchavetado al miembro del alojamiento 2 y el segundo trinquete 6" está enchavetado al manguito de accionamiento distal 4', esto bloquea efectivamente el manguito de accionamiento completo 4 al miembro de alojamiento 2 en rotación.

El miembro de accionamiento proximal 4" tiene en su extremo proximal una pestaña 4a o collarín que se aplica a una pestaña o saliente 3a correspondiente del manguito 3 de números para arrastrar al mismo bajo el movimiento distal del miembro de accionamiento 4" durante la dispensación de la dosis. Como se ha representado en las figs. 7 y 8 en más detalle, los medios de aplicación pueden comprender ganchos 4a previstos sobre dedos que sobresalen desde el extremo proximal del miembro de accionamiento proximal 4" y una pestaña 3a que sobresale hacia dentro correspondiente sobre el extremo proximal del miembro 3 de ajuste de dosis.

La fig. 2 muestra lo que sucede si se suelta el botón de dosificación mientras hay aún una fuerza axial proximal actuando sobre el miembro de accionamiento distal debido a la compresión del tapón del cartucho, por ejemplo resultante de dispensar con una aguja bloqueada. En contraste a la dirección distal, donde la pestaña 4a del miembro de accionamiento proximal 4" arrastra el manguito 3 de números, el miembro de accionamiento proximal 4" es libre de moverse en la dirección proximal con relación al manguito 3 de números. En otras palabras, el miembro de accionamiento proximal 4" es dejado que se mueva de manera aproximada junto con el miembro de accionamiento distal 4' cuando el botón de dosificación es soltado con compresión residual en el cartucho (por ejemplo del tapón y tabique del cartucho). Si ambas mitades se mueven juntas axialmente no se desacoplan entonces y el dispositivo no entra en el modo de reiniciación. En este caso sí se fija una nueva aguja entonces el resorte 7 accionará el manguito de accionamiento en la dirección distal, dispensando medicamento hasta que las fuerzas de compresión en el cartucho se hayan relajado completamente.

Se prefiere proporcionar una característica adicional que permita la reiniciación del dispositivo 1 cuando es insertado un nuevo cartucho, es decir se prefiere proporcionar una característica adicional que no impida el movimiento axial del miembro de accionamiento proximal 4" después de dispensar con una aguja bloqueada pero bloquee o limite este mismo movimiento durante la reiniciación normal del dispositivo (y también permita el movimiento distal del segundo embrague 5 con relación al manguito de accionamiento distal 4" durante el aprieto del botón de dosificación para iniciar una dispensación normal). En el primer caso el segundo embrague 5 es desacoplado del manguito 3 de números y en el segundo caso es acoplado, dando como resultado diferentes posiciones axiales relativas del segundo embrague 5 al miembro de accionamiento proximal 4". Por ello una característica situada entre estas dos partes puede ser añadida para permitir el movimiento axial relativo en el primer caso pero para bloquear o limitar este movimiento en el segundo caso.

Tal característica está mostrada en las figs. 3 a 5 en las que el segundo elemento de embrague 5 está enchavetado al miembro de accionamiento proximal 4" por medio de salientes 4b dirigidos longitudinalmente formados en el miembro de accionamiento proximal 4" que se aplican en ranuras correspondientes 5c del segundo embrague 5 para impedir la rotación relativa entre el miembro de embrague 5 y el miembro de accionamiento 4, al tiempo que permite el movimiento longitudinal relativo entre ellos. En las ranuras 5c hay previstos escalones 5d de modo que impidan el movimiento proximal del miembro de accionamiento proximal 4" sólo durante la reiniciación normal. En otras palabras, las ranuras 5c tienen una parte distal de mayor anchura y una parte proximal de menor anchura con el escalón 5d situado en la transición entre estas dos partes. Así, dependiendo de la disposición axial del saliente 4b dentro de la ranura 5c el movimiento proximal del saliente 4b es o bien detenido por el escalón 5d o bien permitido que guíe el saliente 4b en la porción de la ranura 5c con la menor anchura. Alternativamente el saliente o salientes 4b pueden estar previstos sobre el elemento tubular del segundo embrague y la ranura o ranuras 5c pueden estar previstas en el miembro de accionamiento proximal.

Con el fin de asegurar el escalón 5d en el segundo embrague la ranura 5c se aplica con el saliente 4b del extremo proximal 4" del manguito de accionamiento de modo que impida el deslizamiento del manguito de accionamiento de manera proximal durante la reiniciación, el saliente 4b sobre el manguito de accionamiento debe ser cargado al escalón 5d en el segundo embrague. Esto se consigue a través de las caras inclinadas de la aplicación dentada del segundo embrague 5 (dientes 5e) y del primer trinquete 6' (dientes 6d), la aplicación dentada del primer y segundo componentes 6', 6" de trinquete y la aplicación enchavetada del segundo trinquete 6" y del miembro de accionamiento proximal 4". En otras palabras, los dientes inclinados (5e, 6d) entre el primer trinquete 6' tenderán a introducir una rotación relativa entre el segundo embrague 5 y el miembro de accionamiento proximal 4", dentro de los límites de los ajustes de las otras aplicaciones dentada o enchavetada, de tal modo que el saliente 4b es cargado hacia el escalón 5d durante la reiniciación del dispositivo, o siempre que el usuario ha liberado el botón de dosificación.

Para aumentar la robustez del mecanismo de trinquete contra el abuso del usuario, se prefiere formar los salientes 4c del miembro de accionamiento proximal 4" y/o las ranuras correspondientes 6c del primer componente 6' de trinquete, respectivamente, de tal modo que al menos uno de los salientes 4c y de las ranuras 6c tenga una forma o contorno redondeado. Por ello cuando las partes están en las posiciones mostradas en la fig. 2 después de soltar el botón de dosificación después de intentar dispensar con una aguja bloqueada, si el usuario intenta hacer girar el miembro 3 de ajuste de dosis, el par de marcado será significativamente mayor que el par nominal requerido para superar los dientes 6a, 6b del trinquete, debería por ello ser obvio para los usuarios que algo que está mal, por ejemplo que la aguja está bloqueada y el mecanismo está atascado. Sin embargo, si el usuario continúa intentando marcar, los salientes redondeados son dejadas que se levanten desde la parte inferior de las ranuras en la primera parte de trinquete y no se deformarán plásticamente y por ello no causarán un daño permanente al dispositivo.

Como se ha mencionado anteriormente, la manera correcta de superar este modo de fallo de 'uso incorrecto' es reemplazar la aguja bloqueada, lo que aliviará la presión del cartucho liberando el medicamento a través de la aguja. El usuario puede entonces cebar el dispositivo y entregar la dosis requerida.

Resumiendo, el movimiento proximal del manguito de accionamiento 4 (incluyendo la parte proximal 4", posiblemente un acoplador y la parte distal 4') es una característica de seguridad diseñada para superar un modo de fallo en el que el usuario aplica una fuerza de dispensación al dispositivo sin que tenga fijada una aguja (o con una aguja bloqueada). Esto crea fuerzas muy elevadas en el dispositivo (por ejemplo si el usuario aplica 80 N entonces una relación de engranaje 2:1 de un mecanismo entregará próximamente 160N al tapón de caucho del cartucho). Estas fuerzas elevadas son suficientes para hacer que las partes de caucho del cartucho (tapón y tabique) se deformen elásticamente (como un resorte gigante). Esta deformación crea espacio para que el eje de giro avance en un par de unidades (~aproximadamente 5-10 unidades) lo que a su vez permite que el manguito 3 de números gire hacia atrás (de manera que el manguito de números presenta ahora 5-10 unidades menos que la dosis 'ajustada' sin que se haya dispensado ninguna insulina).

Cuando el usuario libera la fuerza sobre la empuñadura del dial de dosis (no mostrada) las fuerzas elásticas en el cartucho presionan de nuevo contra el soporte, lo que puede hacer que el eje de giro se reinicie. Sin embargo, el manguito 3 de números retiene ahora en número disminuido (aproximadamente 5-10 unidades por debajo de la dosis ajustada). Cuando el eje de giro se mueve de nuevo, reiniciando el dispositivo, la presión en el cartucho es liberada. Por ello el proceso completo puede ser repetido. Con cada 'dosis' el número presentado en la ventana de dosis por el manguito 3 de números disminuirá en 5-10 unidades. Eventualmente el manguito 3 de números volverá a 0 sin que se haya dispensado ninguna insulina.

La solución al problema es permitir que todo el manguito 4 de accionamiento se mueva de manera proximal (es decir hacia la empuñadura del dial de dosis) cuando se aplican cargas muy elevadas al eje de giro. Sin embargo, bajo cargas de reiniciación normales esto no es deseable debido a que si todo el manguito 4 de accionamiento se mueve junto de manera proximal entonces los manguitos 4', 4" de accionamiento distal y proximal no tienen movimiento axial relativo y por ello no se liberan para permitir la reiniciación. Bajo cargas de reiniciación normales (típicamente 2-4 N) la parte 4" de manguito de accionamiento proximal debe ser impedida de moverse de manera proximal. Para asegurar que esto sucede las ranuras 5c en el embrague 5, que se aplican a nervios (salientes o aristas 4b) en la parte proximal 4" del manguito de accionamiento 4, tienen cada una un pequeño escalón 5d para proporcionar una fuerza de reacción para resistir el movimiento del manguito de accionamiento proximal 4". La fuerza de carga del resorte 7 y los dientes de carga someros en el extremo del primer componente 6' de trinquete aseguran que los salientes 4b del manguito de accionamiento proximal 4" están siempre giradas (cargadas) contra el lado de las ranuras 5c de embrague que contienen este escalón 5d.

Bajo cargas de reiniciación normales (2-4N) la única fuerza que tiende a mover el manguito de accionamiento proximal 4" en la dirección proximal es la fricción entre el manguito de accionamiento distal 4' (o su acoplador) y el manguito de accionamiento proximal 4". En este caso el movimiento proximal del manguito de accionamiento proximal 4" es también resistido por fricción entre el manguito de accionamiento proximal 4" y el embrague 5, la primera y segunda partes 6', 6" de trinquete, y la empuñadura del dial de dosis. Por ello son ventajosos los pequeños escalones 5d.

Cuando el usuario ha intentado dispensar una dosis sin aguja fijada la empuñadura del dial de dosis ha sido ya presionada y por ello el embrague 5 y por tanto el escalón 5d en el lado de los salientes del embrague han sido ya movidos distalmente con relación al extremo de los salientes del manguito de accionamiento proximal. Por ello cuando el usuario suelta la empuñadura del dial de dosis, los manguitos de accionamiento 4' y 4" y el embrague 5 más la empuñadura del dial de dosis pueden moverse todos junto de manera proximal y así lo harán bajo la fuerza de compresión desde la elevación sobre el vástago del pistón y por tanto el manguito de accionamiento distal 4'. Así en este caso el escalón 5d en el embrague no es importante ya que no hay movimiento relativo entre el manguito de accionamiento proximal y el embrague.

El mecanismo de ajuste de dosis puede ser parte de un dispositivo de inyección que comprende además un cartucho que contiene un medicamento. El cartucho puede ser mantenido en un soporte de cartucho que puede estar fijado de manera permanente o liberable al mecanismo de ajuste de dosis.

El término "medicamento", como es usado aquí, significa una formulación farmacéutica que contiene al menos un compuesto farmacéuticamente activo,

5 en el que en una realización el compuesto farmacéuticamente activo tiene un peso molecular de hasta 1500 Da y/o es un péptido, una proteína, un polisacárido, una vacuna, un DNA, un RNA, una enzima, un anticuerpo o un fragmento de los mismos, una hormona o un oligonucleótido, o una mezcla del compuesto farmacéuticamente activo antes mencionado,

en el que en otra realización el compuesto farmacéuticamente activo es útil para el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes mellitus, o complicaciones asociadas con la diabetes mellitus tales como retinopatía diabética, desórdenes de tromboembolismo tales como tromboembolismo venoso o pulmonar profundo, síndrome coronario agudo (ACS), angina, infarto de miocardio, cáncer, degeneración macular, inflamación, fiebre del heno, arterioesclerosis y/o artritis reumatoide,

10 en el que en otra realización el compuesto farmacéuticamente activo comprende al menos un péptido para el tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus o complicaciones asociadas con la diabetes mellitus tales como retinopatía diabética,

en el que en otra realización el compuesto farmacéuticamente activo comprende al menos una insulina humana o un análogo o derivado de la insulina humana, péptido en forma de glucagón (GLP-1) o un análogo o derivado del mismo, o exendin-3 o exendin-4 o un análogo o derivado de exendin-3 o exendin-4.

15 Los análogos de 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 el que prolina en posición B28 es reemplazada por Asp, Lys, Leu, Val o Ala y en el que en posición B29 Lys puede ser reemplazado 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).

25 Exendin-4 por ejemplo significa Exendin-4(1-39), un péptido de la secuencia H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂.

Derivados de Exendin-4 son por ejemplo seleccionados a partir de la siguiente lista de compuestos:

30 H-(Lys)4-des Pro36, des Pro37 Exendin-4(1-39)-NH₂,
H-(Lys)5-des Pro36, des Pro37 Exendin-4(1-39)-NH₂,
des Pro36 Exendin-4(1-39),
des Pro36 [Asp28] Exendin-4(1-39)
des Pro36 [IsoAsp28] Exendin-4(1-39)
des Pro36 [Met(O)14, Asp28] Exendin-4(1-39)
35 des Pro36 [Met(O)14, IsoAsp28] Exendin-4(1-39)
des Pro36 [Trp(O2)25, Asp28] Exendin-4(1-39)
des Pro36 [Trp(O2)25, IsoAsp28] Exendin-4(1-39)
des Pro36 [Met(O)14, Trp(O2)25, Asp28] Exendin-4(1-39)
des Pro36 [Met(O)14, Trp(O2)25, IsoAsp28] Exendin-4(1-39), o

40 des Pro36 [Asp28] Exendin-4(1-39)
des Pro36 [IsoAsp28] Exendin-4(1-39)
des Pro36 [Met(O)14, Asp28] Exendin-4(1-39)
des Pro36 [Met(O)14, IsoAsp28] Exendin-4(1-39)
des Pro36 [Trp(O2)25, Asp28] Exendin-4(1-39)
45 des Pro36 [Trp(O2)25, IsoAsp28] Exendin-4(1-39)
des Pro36 [Met(O)14, Trp(O2)25, Asp28] Exendin-4(1-39)
des Pro36 [Met(O)14, Trp(O2)25, IsoAsp28] Exendin-4(1-39),
en los que el grupo -Lys6-NH₂ puede estar limitado al término-C del derivado de Exendin-4;

o un derivado de Exendin-4 de la secuencia
50 des Pro36 Exendin-4(1-39)-Lys6-NH₂ (AVE0010)
H-(Lys6)-des Pro36 [Asp28] Exendin-4(1-39)-Lys6-NH₂
des Asp28 Pro36, Pro37, Pro38 Exendin-4(1-39)-NH₂
H-(Lys)6-des Pro36, Pro38 [Asp28] Exendin-4(1-39)-NH₂,
H-Asn-(Glu)5des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendin-4(1-39)-NH₂.
55 des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,

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

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los derivados de Exendin-4 antes mencionados.

25 Hormonas son por ejemplo hormonas de la hipófisis u hormonas del hipotálamo o péptidos activos regulatorios y sus
 antagonistas como están recogidos en Rote Liste, ed. 2008, Capítulo 50, tal como Gonadotropina (Folilitropina, Lutropina,
 Coriogonadotropina, Menotropina), Somatotropina (Somatotropin), Desmopresina, Terlipresina, Gonadorrelina, Triptorrelina,
 Leuprorrelina, Buserrelina, Nafarrelina, Goserrelina.

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

35 Anticuerpos son proteínas de plasma globulares (~150 kDa) que son también conocidos como inmunoglobulinas que
 comparten una estructura básica. La unidad funcional básica de cada anticuerpo es un monómero de inmunoglobulina
 (Ig) (que contiene solo una unidad Ig); anticuerpos secretados pueden ser también diméricos con dos unidades de Ig
 como con IgA, tetraméricos con cuatro unidades de Ig como IgM de pescado teleosteo, o pentaméricos con cinco
 unidades de Ig, como IgM de mamíferos.

40 El monómero Ig es una molécula en forma de "Y" que consiste de cuatro cadenas de polipéptidos, dos cadenas pesadas
 idénticas y dos cadenas ligeras idénticas conectadas por enlaces de disulfuro entre residuos de cisteína. Cada cadena
 pesada es de aproximadamente 440 aminoácidos de largo; cada cadena ligera es de aproximadamente 220
 aminoácidos de larga. Las cadenas pesada y ligera contienen cada una enlaces de disulfuro entre cadena que
 estabilizan su plegado. Cada cadena está compuesta de dominios estructurales llamados dominios Ig. Estos dominios
 45 contienen aproximadamente 70-110 aminoácidos y están clasificados en diferentes categorías (por ejemplo, variable o V,
 y constante o C) de acuerdo a su tamaño y función. Tienen un pliegue de inmunoglobulina característico en el que dos
 láminas β crean una forma de "sándwich", mantenidas juntas por interacciones entre cisteínas conservadas y otros
 aminoácidos cargados.

Hay cinco tipos de cadena pesada de Ig de mamífero indicados por α , δ , ϵ , γ y μ . El tipo de cadena pesada presente
 define el isótopo de anticuerpo, estas cadenas son encontradas en anticuerpos IgA, IgD, IgE, IgG, e IgM,
 respectivamente.

50 Distintas cadenas pesadas difieren en tamaño y composición, α y γ contienen aproximadamente 450 aminoácidos y δ
 aproximadamente 500 aminoácidos, mientras que μ y ϵ tienen aproximadamente 550 aminoácidos. Cada cadena pesada
 tiene dos regiones, la región constante (CH) y la región variable (VH). En una especie, la región constante es
 esencialmente idéntica en todos los anticuerpos del mismo isotipo, pero difiere en anticuerpos de diferentes isotipos. Las
 cadenas pesadas γ , α y δ tienen una región constante compuesta de tres dominios Ig tándem, y una región de
 55 articulación para flexibilidad añadida; las cadenas pesadas μ y ϵ tienen una región constante compuesta de cuatro
 dominios de inmunoglobulina. La región variable de la cadena pesada difiere en anticuerpos producidos por diferentes
 células B, pero es la misma para todos los anticuerpos producidos por una sola célula B o una célula B clónica. La región
 variable de cada cadena pesada es aproximadamente de 110 aminoácidos de largo y está compuesta de un único
 dominio Ig.

En mamíferos, hay dos tipos de cadena ligera de inmunoglobulina indicados por λ y κ . Una cadena ligera tiene dos dominios sucesivos: un dominio constante (CL) y un dominio variable (VL). La longitud aproximada de una cadena ligera es de 211 a 217 aminoácidos. cada anticuerpo contiene dos cadenas ligeras que son siempre idénticas; solo un tipo de cadena ligera, κ o λ , está presente por anticuerpo en los mamíferos.

5 Aunque la estructura general de todos los anticuerpos es muy similar, la única propiedad de un anticuerpo dado viene determinada por las regiones variables (V), como se ha detallado anteriormente. Más específicamente, bucles variables, tres en cada una de la cadena ligera (VL) y tres en la cadena pesada (VH), son responsables de la unión al antígeno, es decir para su especificidad de antígeno. Estos bucles son denominados como las Regiones de Determinación de Complementariedad (CDR). Debido a que los dominios CDR tanto de VH como de VL contribuyen al lugar de unión de antígeno, es la combinación de las cadenas pesada y ligera, y no una sola, lo que determina la especificidad de antígeno final.

Un "fragmento de anticuerpo" contiene al menos un fragmento de unión de antígeno como se ha definido anteriormente, y exhibe esencialmente la misma función y especificidad que el anticuerpo completo del que es derivado el fragmento. La digestión proteolítica limitada con papaína divide el prototipo Ig en tres fragmentos. Dos fragmentos aminoterminals idénticos, cada uno de los cuales contiene una cadena L entera y aproximadamente media cadena H, son los fragmentos de unión de antígeno (Fab). El tercer fragmento, similar en tamaño, pero que contiene la mitad terminal de carboxilo de ambas cadenas pesadas con su enlace de disulfuro entre cadenas, es el fragmento cristalizante (Fc). El Fc contiene carbohidratos, aglutinante de complemento, y lugares de unión FcR. La digestión de pepsina limitada produce un único fragmento F(ab')₂ que contiene tanto piezas de Fab como la región de articulación, incluyendo el enlace de disulfuro entre cadenas H-H. F(ab')₂ es divalente para unión de antígeno. El enlace de disulfuro de F(ab')₂ puede ser dividido con el fin de obtener Fab'. Además, las regiones variables de las cadenas pesada y ligera pueden ser fusionadas juntas para formar un solo fragmento variable de cadena (scFv).

25 Sales farmacéuticamente aceptables son por ejemplo sales de adición de ácido y sales básicas. Sales de adición de ácido son por ejemplo sales de HCl o de HBr. Sales básicas son por ejemplo sales que tienen un catión seleccionado de álcali o alcalino, por ejemplo Na⁺, o K⁺, o Ca²⁺, o un ión amonio N⁺(R1)(R2)(R3)(R4), en el que R1 a R4 independientemente uno de otro significan: hidrógeno, un grupo C1-C6-alquilo sustituido opcionalmente, un grupo C2-C6-alqueno opcionalmente sustituido, un grupo C6-C10-arilo opcionalmente sustituido, o un grupo C6-C10-heteroarilo opcionalmente sustituido. Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables están descritos en "Remington's Pharmaceutical Sciences" 17. ed. Alfonso R. Gennaro (Ed), Mark Publishing Company, Easton, Pa, Estados Unidos de Norteamérica, 1985 y en Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.

Solvatos farmacéuticamente aceptables son por ejemplo hidratos.

Números de referencia:

- 1 mecanismo de ajuste de dosis
- 35 2 miembro de alojamiento
- 3 manguito de números (miembro de ajuste de dosis)
- 3a protuberancia
- 4 manguito de accionamiento (miembro de accionamiento)
- 4' miembro de accionamiento distal
- 40 4" miembro de accionamiento proximal
- 4''' acoplador
- 4a pestaña
- 4b saliente o arista
- 4c saliente o arista
- 45 5 (segundo) miembro de embrague
- 5a, 5b dientes de embrague
- 5c ranura

	5d	escalón
	5e	dientes inclinados
	6	trinquete
	6a, 6b	dientes de trinquete
5	6c	ranura
	6d	dientes inclinados
	6'	primer componente de trinquete
	6"	segundo componente de trinquete
	7	resorte de trinquete
10	8	vástago de pistón
	9	botón

REIVINDICACIONES

1. Mecanismo de ajuste de dosis para un dispositivo de entrega de medicamento, preferiblemente un dispositivo de entrega de medicamento reinicial, comprendiendo el mecanismo:
- un miembro (3) de ajuste de dosis,
- 5 un miembro (4) de accionamiento, para accionar un vástago de pistón durante la dispensación de dosis, comprendiendo el miembro (4) de accionamiento un miembro de accionamiento proximal (4'') y un miembro de accionamiento distal (4'),
- un primer embrague para acoplar de modo liberable el miembro de accionamiento proximal (4'') y el miembro de accionamiento distal (4'),
- 10 medios de resorte (7) para cargar el miembro de accionamiento proximal (4'') y el miembro de accionamiento distal (4') en el estado acoplado durante el ajuste de dosis y la dispensación de dosis, y medios de aplicación (3a, 4a) asociados al miembro de accionamiento proximal (4'') y al miembro de ajuste de dosis (3),
- caracterizado por que los medios de aplicación (3a, 4a) comprenden ganchos (4a) previstos en dedos que sobresalen desde el extremo proximal del miembro de accionamiento proximal (4'') y una pestaña (3a) que sobresale hacia dentro correspondiente sobre el extremo proximal del miembro (3) de ajuste de dosis, de tal modo que el miembro de accionamiento proximal (4'') arrastra al miembro (3) de ajuste de dosis en la dirección distal durante la dispensación de la dosis pero permite un movimiento axial relativo del miembro de accionamiento proximal (4'') con respecto al miembro (3) de ajuste de dosis en la dirección proximal.
- 15 2. Mecanismo de ajuste de dosis según la reivindicación 1, caracterizado por que el mecanismo es un mecanismo reinicial que comprende además un botón de dosificación para transmitir una fuerza de dispensación aplicada por un usuario al mecanismo, en el que los medios de aplicación (3a, 4a) permiten un movimiento axial relativo del miembro de accionamiento proximal (4'') con respecto al miembro (3) de ajuste de dosis en la dirección proximal solo cuando el botón de dosificación es apretado durante o después de la dispensación de la dosis, y resiste el movimiento axial relativo cuando el botón de dosificación no es apretado durante la reiniciación.
- 20 3. Mecanismo de ajuste de dosis según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el primer embrague acopla de manera rotacional el miembro de accionamiento proximal (4'') y el miembro de accionamiento distal (4') durante el ajuste de dosis y la dispensación de dosis y desacopla rotacionalmente el miembro de accionamiento proximal (4'') y el miembro de accionamiento distal (4') durante la reiniciación del mecanismo.
- 25 4. Mecanismo de ajuste de dosis según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que cuando el miembro de accionamiento proximal (4'') no es movido en la dirección proximal con respecto al miembro (3) de ajuste de dosis entonces el primer embrague desacoplará rotacionalmente permitiendo la reiniciación del vástago de pistón.
- 30 5. Mecanismo de ajuste de dosis según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende además un segundo embrague (5) para acoplar de modo liberable el miembro de accionamiento proximal (4''), y el miembro (3) de ajuste de dosis, caracterizado por que el segundo embrague (5) comprende un elemento tubular que tiene al menos una ranura axial (5c) que se aplica a un saliente (4b) previsto en el miembro de accionamiento proximal (4'').
- 35 6. Mecanismo de ajuste de dosis según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que al menos una ranura axial (5c) está provista con un escalón (5d) que está situado en una transición desde una primera parte de la ranura (5c) que tiene una anchura menor a una segunda parte de la ranura que tiene una anchura mayor, en el que la anchura del saliente (4b) es elegida para permitir que el saliente deslice dentro de ambas partes de la ranura (5c).
- 40 7. Mecanismo de ajuste de dosis según la reivindicación 6, caracterizado por que el escalón (5d) en la ranura axial (5c) impide el movimiento proximal del miembro de accionamiento proximal (4'') durante la reiniciación.
8. Mecanismo de ajuste de dosis según la reivindicación 5 ó 6, que comprende además medios para cargar y/o mantener el saliente (4b) en una posición angular con respecto a la ranura (5c).
9. Mecanismo de ajuste de dosis según la reivindicación 8, caracterizado por que los medios para cargar y/o mantener el saliente (4b) comprenden un mecanismo de trinquete (6) para acoplar de modo liberable el segundo embrague (5) y el miembro de accionamiento proximal (4'') durante la reiniciación del mecanismo.
- 45 10. Mecanismo de ajuste de dosis según la reivindicación 9, caracterizado por que el mecanismo de trinquete (6) comprende dos partes de trinquete, estando la primera parte de de trinquete (6') acoplada rotacionalmente de modo liberable al embrague (5), estando la segunda parte de trinquete (6'') fijada rotacionalmente al miembro de accionamiento proximal (4'') y estando las dos partes de trinquete (6', 6'') acopladas rotacionalmente de modo liberable entre ellas.
- 50 11. Mecanismo de ajuste de dosis según cualquiera de las reivindicaciones 9 ó 10, caracterizado por que la primera parte de trinquete (6') está rotacionalmente fijada al miembro de accionamiento proximal (4'') por un saliente de trinquete (4c)

que se aplica a una ranura (6c) de trinquete correspondiente, en el que el saliente (4c) de trinquete y/o la ranura (6c) de trinquete tienen un contorno redondeado.

5 12. Mecanismo de ajuste de dosis según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el segundo embrague (5) acopla rotacionalmente el miembro (3) de ajuste de dosis y el miembro de accionamiento (4) durante el ajuste de dosis y desacopla rotacionalmente el miembro (3) de ajuste de dosis y el miembro de accionamiento (4) durante la dispensación de la dosis.

13. Dispositivo de inyección que comprende un mecanismo de ajuste de dosis según cualquiera de las reivindicaciones precedentes y un medicamento que está contenido preferiblemente en un cartucho.

Fig.1

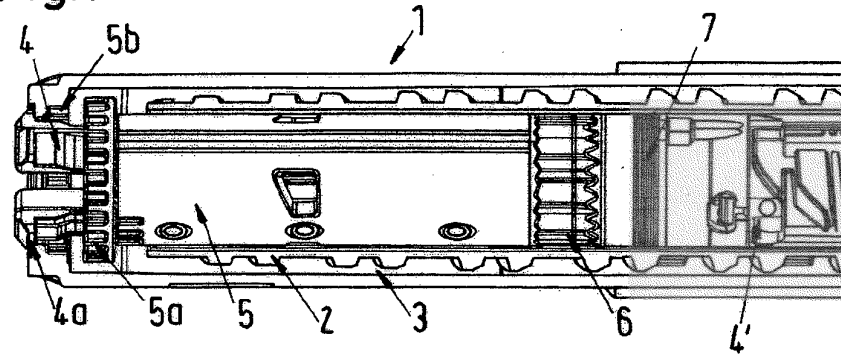


Fig.2

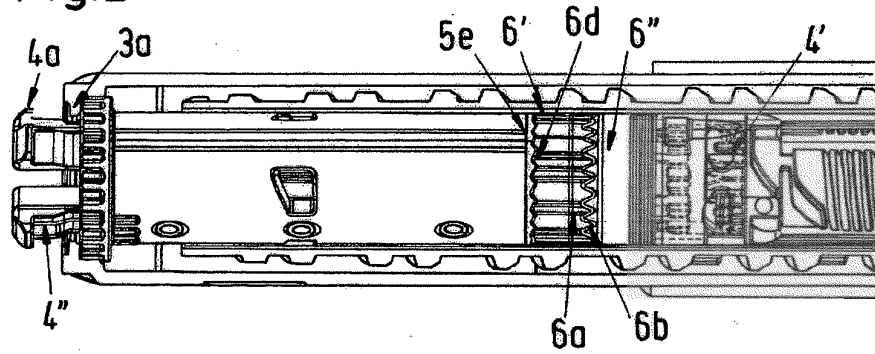


Fig.3

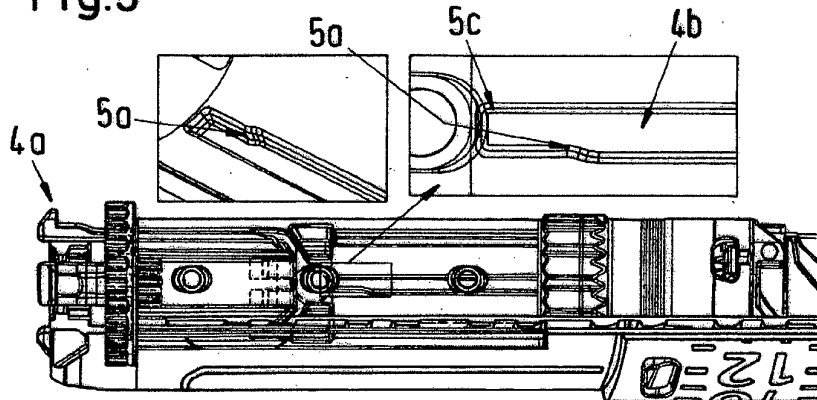


Fig.4

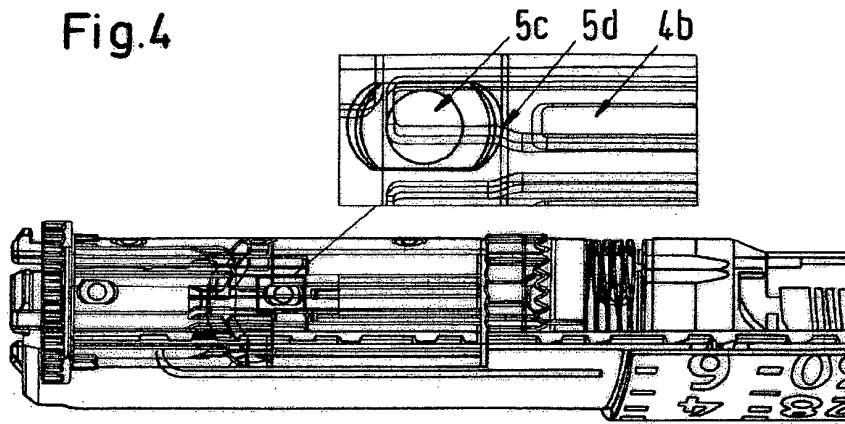


Fig.5

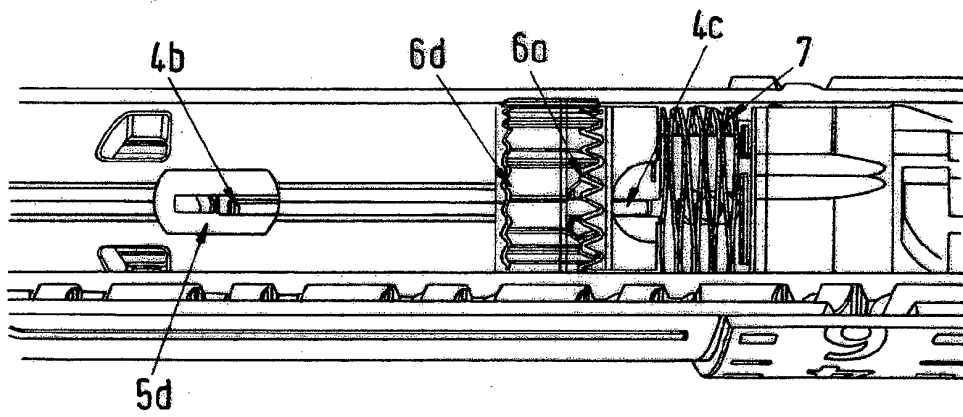


Fig.6

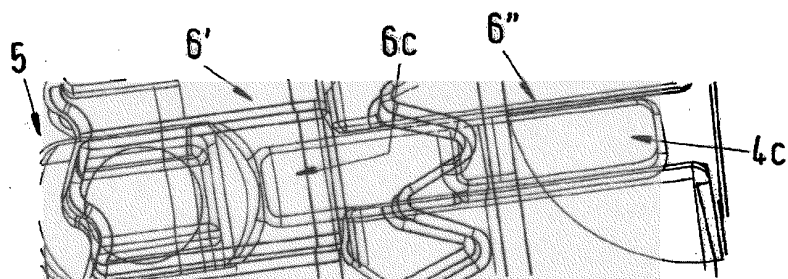


Fig. 7

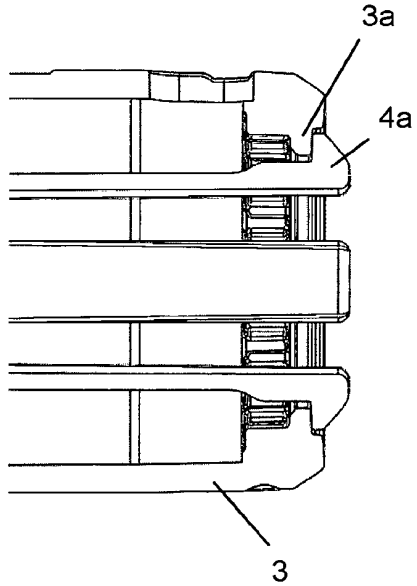


Fig. 8

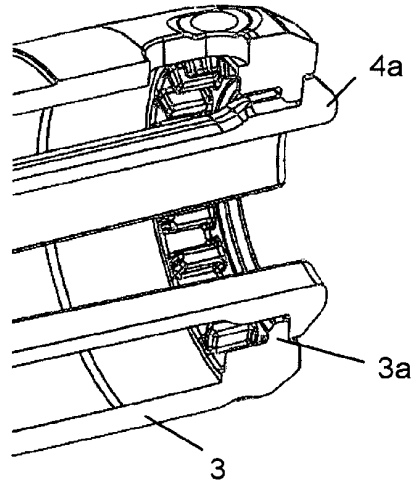


Fig. 9

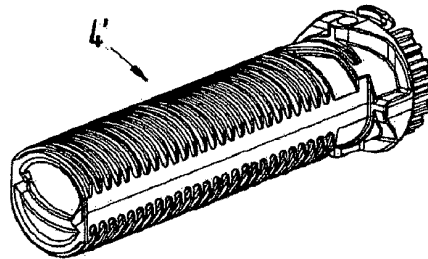


Fig. 10

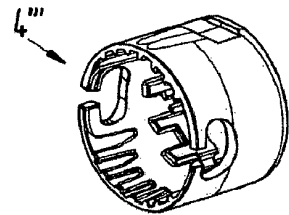


Fig. 11

