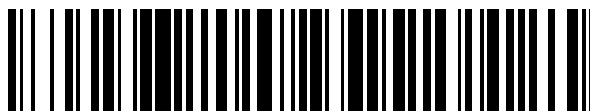


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 510**

51 Int. Cl.:

**A61M 5/24** (2006.01)

**A61M 25/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.04.2013 PCT/EP2013/057270**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.10.2013 WO13153011**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2013 E 13716997 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016 EP 2836259**

54 Título: **Soporte de cartucho e inyector tipo pluma**

30 Prioridad:

**11.04.2012 EP 12163800**

**28.06.2012 US 201261665421 P**

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

**03.11.2016**

73 Titular/es:

**SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**

**(100.0%)**

**Brünigstrasse 50**

**65929 Frankfurt am Main, DE**

72 Inventor/es:

**EINWÄCHTER, ROBIN**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 588 510 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

Soporte de cartucho e inyector tipo pluma

5 La presente invención se dirige a un soporte de cartucho para un dispositivo de administración de fármacos con medios de conexión por fijación a presión para sujetar el soporte de cartucho a una carcasa del dispositivo de administración de fármacos, en el que los medios de conexión por fijación están provistos de al menos una ventana básicamente rectangular para recibir un elemento de bloqueo de dicha carcasa. La invención se refiere, además, a un inyector tipo pluma equipado con una respectiva conexión por fijación a presión para el soporte de cartucho.

10 Inyectores de este tipo son utilizados regularmente por personas que no tienen formación médica formal. En consecuencia, la aplicación se presenta junto con circunstancias que establecen un cierto número de requisitos para los dispositivos de administración de fármacos de este tipo. En el caso de uso inapropiado, tal como acciones de desmontaje no autorizadas, existe el riesgo de contaminación del medicamento almacenado en el cartucho. También podrían dañarse las piezas mecánicas del dispositivo. Por lo tanto, el dispositivo debe ser de construcción robusta con el fin de prevenir la manipulación fatal de los componentes. Especialmente con respecto al soporte de cartucho, que está conectado a la carcasa del dispositivo de administración de fármacos, existe una demanda de  
15 una conexión fiable, fácil de fabricar y de montar, pero también segura con respecto a cualquier tipo de manipulación.

20 El documento US 2001/00334507 A1 describe un soporte de cartucho en el que está alojado un cartucho, estando el soporte de cartucho acoplado mecánicamente a un soporte de mecanismo en forma de manguito por medio de un cierre de bayoneta. El soporte de cartucho mostrado en el documento EP 1 855 743 B1 está provisto de medios de conexión por fijación a presión para acoplar un soporte de cartucho en forma de manguito a una carcasa. Los medios de conexión por fijación incluyen un par de aberturas previstas en la pared del soporte de cartucho en forma de manguito en una sección que mira a la carcasa del dispositivo de administración de fármacos y para la recepción de un elemento de bloqueo de la carcasa. Las aberturas se forman como ventanas rectangulares que traspasan continuamente el soporte de cartucho. Sin embargo, las ventanas rectangulares generalmente tienen paredes que se intersecan en un ángulo de 90°, lo que significa que tienen bordes, respectivamente esquinas en ángulo agudo. En el caso de un uso indebido o de esfuerzos de desmontaje no autorizado, p. ej., tratando de tirar o apalancando el soporte del cartucho de la carcasa, surgen presiones mecánicas en el material, especialmente en la zona de los medios de conexión. Como resultado de los bordes afilados y las esquinas de las ventanas, se producen efectos de primera clase que provocan concentraciones de esfuerzos locales en la zona de la esquina. A menudo, se utilizan  
25 materiales plásticos para la producción de dispositivos de administración de fármacos. Especialmente a bajas temperaturas, los materiales de este tipo tienden a volverse quebradizos. En este caso, la distribución de la tensión concentrada en la zona de la esquina puede resultar en el desgarre o rotura de la geometría de la ventana y el material que rodea la ventana.

Un ejemplo adicional de soporte de cartucho de la técnica anterior se da en el documento WO 2011/051 366 A2.

35 Es un objeto de la presente invención concebir una solución adecuada en términos de resistencia a la tensión, especialmente en condiciones de baja temperatura. Esto se obtiene mediante un soporte de cartucho tal como se define en la reivindicación 1 y un dispositivo de administración de fármacos tal como se define en la reivindicación 9.

40 La presente invención se basa en la idea de que cada una de las esquinas de la ventana está provista de un contorno redondo. El contorno redondo puede venir junto con una forma curvada de la intersección de dos paredes adyacentes. Preferiblemente, el contorno redondo está diseñado como un espacio libre o hueco en el material que rodea o es adyacente a las esquinas respectivas. A este respecto, no es necesario que todo el espacio libre o hueco esté redondeado, p. ej., un espacio libre circular. Además de ello, el espacio libre o rebaje pueden comprender al menos una sección recta o rectangular y al menos una sección redondeada, p. ej., un segmento de un círculo, una elipse u óvalo. Además, se prefiere proporcionar las esquinas redondeadas de manera que el área de abertura  
45 rectangular de la ventana no se vea afectada o se reduzca, es decir, las esquinas redondeadas no interfieran en la región en la que encajan los salientes de resorte (elementos de bloqueo) de la carcasa.

Las fuerzas mecánicas a las que están sometidos los medios de conexión entre el soporte del cartucho y el dispositivo de suministro de fármacos y el flujo de fuerza en la zona de las esquinas de la ventana se redirige más suavemente. Debido a la geometría, se reducen al mínimo los efectos de muesca. Especialmente a bajas  
50 temperaturas, la geometría reduce los picos de tensión críticos en la zona de la esquina, dado que la tensión local se

distribuye en una mayor medida. Los medios de conexión se benefician de una significativa menor tendencia a la rotura y una mayor resistencia a la rotura. En el campo de los dispositivos de administración de fármacos, materiales tales como Bormed RF825MO han demostrado ser eficaces. En lo que se refiere a las especificaciones que surgen del uso por el paciente y las propiedades de los materiales, todos los requisitos relativos a las capacidades de carga mecánica y térmica pueden ser satisfechas por el diseño de la ventana específica.

De acuerdo con una primera realización de la presente invención, el contorno redondo se puede formar en al menos una de las esquinas de la ventana de una manera similar a una muesca. La esquina curvada, por ejemplo, puede ajustarse a una distancia con respecto a las paredes laterales adyacentes de la ventana, respectivamente, la forma rectangular básica de la ventana. Un elemento de bloqueo adecuado tal como un elemento de bloqueo de bayoneta o un elemento similar a una lengüeta que sobresale radialmente puede tener también preferiblemente una forma básicamente rectangular. Una aplicación directa de la fuerza en la zona de la esquina se evita porque el elemento de bloqueo está sustancialmente soportado por las paredes laterales de la ventana y no contacta con la zona de la esquina.

Preferiblemente, la muesca redondeada se extiende en una dirección circunferencial y/o dirección axial con respecto a un eje longitudinal del soporte de cartucho. Las fuerzas de tensión en el material se distribuyen a lo largo de un área grande, reduciendo así los picos de tensión locales a un mínimo.

Preferiblemente, en cada una de las esquinas de un lado de la ventana básicamente rectangular en una dirección circunferencial se proporcionan primeras muescas que se extienden en dirección circunferencial, y en cada una de las esquinas en el lado opuesto de la ventana se proporcionan segundas muescas que se extienden en la dirección axial. Las segundas muescas se pueden proporcionar de manera que una de las segundas muescas se extienda hacia un extremo distal del dispositivo en donde se puede fijar una disposición de aguja, mientras que la otra de las segundas muescas se extiende hacia un extremo proximal del dispositivo que tiene medios de accionamiento o comparables para inducir una fuerza para la descarga de un medicamento desde el cartucho.

En otra realización preferida de la invención, al menos una parte de cada una de las primeras muescas se forma como una extensión de, respectivamente, uno de los dos lados opuestos de la ventana. Además, al menos una parte de cada una de las segundas muescas se forma como una extensión de un tercer lado de la ventana. Mediante esta disposición, las concentraciones de tensión y los picos de esfuerzos locales se mantienen lejos de las esquinas de una manera muy eficiente. Además, las extensiones proporcionan una gran superficie de contacto para el elemento de bloqueo recibido en la ventana. Fuerzas transmitidas a través del elemento de bloqueo son soportadas principalmente por los lados de la ventana, manteniendo al mismo tiempo las fuerzas de tensión lejos de las esquinas.

Con el fin de mantener una posición fija del elemento de bloqueo en la ventana y para impedir un movimiento relativo no deseado entre el elemento de bloqueo y la ventana, p. ej., debido a tolerancias de fabricación, las primeras muescas pueden estar dispuestas de manera que una sección intermedia entre las primeras muescas constituye una orejeta que es preferiblemente elástica y que está adaptada para ejercer una fuerza hacia el elemento de bloqueo. Esta realización también cumple con los requisitos relativos a un montaje fácil y conveniente. Las dimensiones básicas de la ventana pueden ser más amplias que las dimensiones del elemento de bloqueo, permitiendo de ese modo una acción de chasquido, sin efectos de interferencia. La orejeta está adaptada para empujar el elemento de bloqueo hacia la pared lateral opuesta a la orejeta. Se consigue con ello un cierre fiable con un ajuste muy apretado combinado con una simple fijación del soporte del cartucho en la carcasa. La orejeta puede estar dispuesta a cada uno de los lados de la ventana, ejerciendo una fuerza proximal, distal o en cualquier otra dirección.

Un asiento absolutamente firme del elemento de bloqueo en la ventana se puede lograr mediante la adaptación de las dimensiones de la forma básicamente rectangular de la ventana para recibir el elemento de bloqueo que está asociado con la carcasa de una manera hermética. Incluso cuando se aplican fuerzas altas a la conexión entre el soporte de cartucho y la carcasa, se impide el movimiento relativo entre estos dos elementos por lo que se eliminan las cargas y tensiones de impacto en la conexión.

Preferiblemente, de acuerdo con una realización adicional de la invención, en al menos una parte de la superficie exterior del soporte de cartucho está dispuesto al menos un elemento nervado axialmente alargado, preferiblemente formado integralmente con un soporte de cartucho, que está adaptado para acoplarse a una ranura correspondiente asociada con o formada en la carcasa. Por ejemplo, una multiplicidad de nervios paralelos que se extienden en la dirección longitudinal del soporte de cartucho puede estar espaciados a intervalos regulares o irregulares a lo largo

de la circunferencia exterior del soporte del cartucho. Los nervios actúan como medios de guía y facilitan la inserción del soporte de cartucho en la carcasa. Además, los mismos evitan el movimiento de rotación relativo entre el soporte del cartucho y la carcasa. En una mejora adicional de la invención, se proporciona una pluralidad de elementos nervados alrededor de la periferia del soporte de cartucho distribuidos de tal manera que el soporte del cartucho solamente se puede fijar al dispositivo de administración de fármacos cuando el soporte de cartucho y el dispositivo de administración de fármacos están en una posición de rotación relativa predeterminada entre sí. Para este propósito, la pluralidad de elementos nervados se distribuye preferiblemente alrededor de la periferia de al menos una sección del soporte de cartucho de una manera no rotacionalmente simétrica. En este contexto, la disposición del elemento nervado en el soporte de cartucho puede servir como codificación. El soporte de cartucho solamente puede ser conectado a una carcasa con ranuras nervadas, estando dispuestas dichas ranuras nervadas en una distribución correspondiente, lo que significa que ambas partes están codificadas y la codificación de cada uno de los elementos es compatible con el otro. En lo que se refiere a problemas de fabricación, esta característica asegura que sólo el soporte de cartucho dedicado esté fijado al dispositivo de administración de fármacos y que el dispositivo de administración de fármacos y el soporte de cartucho estén en la posición relativa correcta entre sí.

El objeto de la presente invención se logra adicionalmente mediante un inyector de tipo pluma, que tiene una carcasa y un soporte de cartucho para un cartucho que contiene un producto médico tal como un medicamento, en donde la carcasa y el soporte de cartucho se mantienen unidos por una conexión de fijación a presión tal como se describió anteriormente. En particular, las ventajas de la presente invención hacen una diferencia positiva cuando el inyector de tipo pluma es un dispositivo de inyección desechable. Este tipo de dispositivos pueden ser desechados o reciclados después de haber agotado el contenido del medicamento. Preferiblemente, la conexión de fijación a presión está diseñada de tal manera que la carcasa del inyector de tipo pluma y el soporte de cartucho no pueden ser separados sin provocar daños y/o destrucción de los mismos. El inyector de tipo pluma puede estar diseñado de manera similar a la conocida del documento EP 1 603 610.

Las Tablas 1 a 9 (proporcionado más adelante) muestran en forma a modo de ejemplo la capacidad de resistencia mejorada y la resistencia al estrés de un dispositivo de administración de fármacos que está provisto de los medios de conexión de la invención, aludiéndose a la ventana del soporte de cartucho como ventana de clip. La absorción mejorada de los esfuerzos de impacto que actúan sobre el dispositivo de administración de fármacos en diferentes lugares, condiciones de temperatura variadas y bajo diferentes condiciones de carga previa se muestra en comparación con ejemplos comparativos que se refieren a dispositivos de administración de fármacos provistos de medios de conexión regulares.

Las Tablas 1 a 4 presentan los resultados de las pruebas de impacto en condiciones de temperatura muy baja (2° Celsius) bajo diferentes condiciones de precarga con las fuerzas de impacto aplicadas directamente sobre la ventana del clip (tablas 1 y 2), respectivamente, entre las ventanas de clip (tablas 3 y 4). En cada una de las series de pruebas, el nuevo diseño de la ventana muestra una absorción mejorada de los picos de tensión de corta duración, mientras que en lo que se refiere a las ventanas diseñadas del estado de la técnica se indica al mismo tiempo una mayor tendencia a la rotura.

Pero no sólo en un estado a baja temperatura en donde los materiales plásticos son regularmente más susceptibles al efecto de rotura, también bajo condiciones de temperatura normal, respectivamente ambiente, los dispositivos de administración de fármacos se benefician significativamente del diseño de la ventana de la invención. Especialmente cuando las fuerzas de impacto actúan directamente sobre la ventana, la absorción de la tensión es más eficiente (tablas 5 a 8). Por lo tanto, en todas las condiciones, la presente invención ofrece una conexión fiable y resistente entre soporte de cartucho y el inyector.

En cuanto a la influencia de los medios de conexión de la invención en la seguridad de manipulación, la tabla 9 muestra el resultado de una serie de pruebas que representan una acción desmontaje no autorizado con un movimiento de desmontaje de 800 mm/min. En comparación con los diseños del estado de la técnica, el nuevo diseño de la ventana resulta en fuerzas significativamente más altas necesarias para manipular con éxito la conexión. Por lo tanto, en todas las condiciones y acciones de manipulación, los medios de conexión de la invención garantizan un alto grado de seguridad para un dispositivo de administración de fármacos con respecto a cualquier tipo de manipulación.

El término "medicamento", tal como se utiliza en esta memoria, significa una formulación farmacéutica que contiene al menos un compuesto farmacéuticamente activo,

en donde, 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 ADN, un ARN, una enzima, un anticuerpo o un

fragmento del mismo, una hormona o un oligonucleótido, o una mezcla del compuesto farmacéuticamente activo antes mencionado,

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

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

en donde, en una realización adicional, el compuesto farmacéuticamente activo comprende al menos una insulina humana o un análogo o derivado de insulina humana o un péptido similar al glucagón (GLP-1) o un análogo o derivado del mismo, o exendina-3 o exendina-4 o un análogo o derivado de exendina-3 o exendina-4.

15 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 la que prolina en la posición B28 está reemplazada por Asp, Lys, Leu, Val o Ala y en donde en la posición B29 Lys puede estar reemplazada 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-miristoílo-des(B30); insulina humana B29-N-palmitoílo-des(B30); insulina humana B29-N-miristoílo; insulina humana B29-N-palmitoílo; insulina humana B28-N-miristoílo LysB28ProB29; insulina humana B28-N-palmitoílo-LysB28ProB29; insulina humana B30-N-miristoílo-ThrB29LysB30; insulina humana B30-N-palmitoílo ThrB29LysB30; insulina humana B29-N-(N-palmitoílo-Y-glutamilo)-des(B30); insulina humana B29-N-(N-litocolil-Y-glutamilo)-des(B30); insulina humana B29-N-( $\omega$ -carboxiheptadecanoílo)-des(B30); e insulina humana B29-N-( $\omega$ -carboxiheptadecanoílo).

25 Exendina-4, por ejemplo, significa exendina-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-NH<sub>2</sub>.

Derivados de exendina-4 se seleccionan, por ejemplo, de la siguiente lista de compuestos:

30 H-(Lys)4-des Pro36, des Pro37 Exendina-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
H-(Lys)5-des Pro36, des Pro37 Exendina-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
des Pro36 Exendina-4(1-39),  
des Pro36 [Asp28] Exendina-4(1-39),  
des Pro36 [IsoAsp28] Exendina-4(1-39),  
des Pro36 [Met(O)14, Asp28] Exendina-4(1-39),  
35 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); o

40 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),  
45 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-NH<sub>2</sub> puede estar unido al extremo C del derivado de Exendina-4;

o un derivado de exendina-4 de la secuencia

- des Pro36 Exendina-4(1-39)-Lys6-NH2 (AVE0010),  
 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)-Lys6-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-Lys6-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 solvato farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los derivados de Exendina-4 antes mencionados.

- Las hormonas son, por ejemplo, hormonas hipofisarias u hormonas del hipotálamo o péptidos activos reguladores y sus antagonistas tal como se indica en la Rote Liste, ed. 2008, Capítulo 50, tales como gonadotropina (folitropina, lutropina, coriongonadotropina, menotropina), somatropina (somatropin), desmopresina, terlipresina, gonadorelina, triptorelina, leuprorelina, buserelina, nafarelina, goserelina.

- Un polisacárido es, por ejemplo, un glucosaminoglicano, un ácido hialurónico, una heparina, una heparina de bajo peso molecular o un heparina de ultra-bajo peso molecular o un derivado del mismo, o una forma sulfatada, p. ej., 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 de bajo peso molecular poli-sulfatada es enoxaparina sódica.

- Los anticuerpos son proteínas del plasma globulares (~ 150 kDa) que son también conocidas como inmunoglobulinas que comparten una estructura básica. Ya que tienen cadenas de azúcar añadidas a los residuos aminoácidos, son glucoproteínas. La unidad funcional básica de cada uno de los anticuerpos es un monómero de inmunoglobulina (Ig) (que contiene sólo una unidad de Ig); los anticuerpos secretados también pueden ser diméricos con dos unidades de Ig tal como IgA, tetrámero con cuatro unidades de Ig tal como IgM de peces teleosteos o pentamérica con cinco unidades Ig tal IgM de mamíferos.

- El monómero de Ig es una molécula en forma de "Y" que consiste en cuatro cadenas de polipéptidos; dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas conectadas por enlaces disulfuro entre residuos cisteína. Cada una de las cadenas pesadas es de aproximadamente 440 aminoácidos de longitud; cada una de las cadenas ligeras es de aproximadamente 220 aminoácidos de longitud. Cadenas pesadas y ligeras contienen cada una enlaces disulfuro intra-cadena que estabilizan su plegamiento. Cada una de las cadenas se compone de dominios estructurales denominados dominios Ig. Estos dominios contienen aproximadamente 70-110 aminoácidos y se

clasifican en diferentes categorías (por ejemplo, variable o V, y constante o C) de acuerdo con su tamaño y función. Tienen un pliegue de inmunoglobulina característico, en que dos láminas  $\beta$  crean una forma de "sándwich", se mantienen unidas por interacciones entre cisteínas conservadas y otros aminoácidos cargados.

5 Existen cinco tipos de cadena pesada de Ig mamíferos designados  $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\gamma$  y  $\mu$ . El tipo de cadena pesada presente define el isotipo del anticuerpo; estas cadenas se encuentran en IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, respectivamente.

10 Cadenas pesadas distintas difieren en tamaño y composición;  $\alpha$  y  $\gamma$  contienen aproximadamente 450 aminoácidos y  $\delta$  aproximadamente 500 aminoácidos, mientras que  $\mu$  y  $\epsilon$  tienen aproximadamente 550 aminoácidos. Cada una de las cadenas pesadas tiene dos regiones, la región constante ( $C_H$ ) y la región variable ( $V_H$ ). 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  $\gamma$ ,  $\alpha$  y  $\delta$  tienen una región constante compuesta de tres dominios de Ig en tándem, y una región de bisagra para una mayor flexibilidad; cadenas pesadas  $\mu$  y  $\epsilon$  tienen una región constante compuesta por 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 un clon de células B. La región variable de cada una de las cadenas pesadas es de aproximadamente 110 aminoácidos de longitud y se compone de un único dominio de Ig.

En los mamíferos existen dos tipos de cadena ligera de inmunoglobulina designados por  $\lambda$  y  $\kappa$ . 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 uno de los anticuerpos contiene dos cadenas ligeras que son siempre idénticas; sólo un tipo de cadena ligera,  $\kappa$  o  $\lambda$ , está presente por cada anticuerpo en mamíferos.

20 Aunque la estructura general de todos los anticuerpos es muy similar, la propiedad única de un anticuerpo dado se determina por las regiones variables (V), tal como se detalló anteriormente. Más específicamente, bucles variables, tres en cada una de las cadenas ligeras (VL) y tres en la cadena pesada (VH), son los responsables de la unión al antígeno, es decir, de su especificidad para el antígeno. Estos bucles se conocen como las regiones determinantes de complementariedad (CDRs). Debido a que CDRs de los dos dominios VH y VL contribuyen al sitio de unión a antígeno, es la combinación de las cadenas pesada y ligera, y no solas, la que determina la especificidad para el antígeno final.

30 Un "fragmento de anticuerpo" contiene al menos un fragmento de unión a antígeno tal como se define anteriormente, y exhibe esencialmente la misma función y especificidad para el anticuerpo completo de la que se deriva el fragmento. La digestión proteolítica limitada con papaína escinde el prototipo Ig en tres fragmentos. Dos fragmentos terminales amino idénticos, conteniendo cada uno la cadena L completa y aproximadamente la mitad de una cadena H, son los fragmentos de unión a antígeno (Fab). El tercer fragmento, similar en tamaño, pero que contiene la mitad carboxilo terminal de las dos cadenas pesadas con su enlace disulfuro entre cadenas, es el fragmento cristalizante (Fc). El Fc contiene sitios de hidratos de carbono, de unión al complemento y de unión a FcR. La digestión con pepsina limitada produce un fragmento  $F(ab')_2$  solo que contiene los dos trozos de Fab y la región de bisagra, incluyendo el enlace disulfuro inter-cadena H-H.  $F(ab')_2$  es divalente para la unión a antígeno. El enlace disulfuro de  $F(ab')_2$  se puede escindir con el fin de obtener Fab'. Por otra parte, las regiones variables de las cadenas pesada y ligera se pueden fusionar entre sí para formar un fragmento variable de cadena sencilla (scFv).

40 Sales farmacéuticamente aceptables son, por ejemplo, sales por adición de ácidos y sales de carácter básico. Sales por adición de ácidos son, p. ej., sales de HCl o HBr. Sales de carácter básico son, p. ej., las que tienen un catión seleccionado de alcalino o alcalinotérreo, p. ej.,  $Na^+$ , o  $K^+$ , o  $Ca^{2+}$  o un ion amonio  $N^+(R1)(R2)(R3)(R4)$ , en donde R1 a R4, independientemente entre sí, significan: hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alqueno C2-C6 opcionalmente sustituido, un grupo arilo C6-C10 opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo C6-C10 opcionalmente sustituido. Ejemplos adicionales de sales farmacéuticamente aceptables se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" 17ª ed. Alfonso R. Gennaro (Comp.), Mark Publishing Company, Easton, Pa., EE.UU., 1985 y en Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.

Solvatos farmacéuticamente aceptables son, por ejemplo, hidratos.

En lo que sigue, se describirá la invención por medio de un ejemplo y con referencia a los dibujos esquemáticos en los que:

La Fig. 1 muestra una vista en perspectiva de una carcasa de un dispositivo de administración de fármacos;

- la Fig. 2 muestra una vista en perspectiva de un soporte de cartucho de acuerdo con una primera realización de la presente invención;
- la Fig. 3 muestra una vista en perspectiva del soporte de cartucho mostrado en la Fig. 2 desde la dirección opuesta; y
- 5 la Fig. 4 muestra una vista lateral de la sección de conexión del soporte de cartucho mostrado en las Figs. 2 y 3.

La Fig. 1 muestra una carcasa 1 de un dispositivo de administración de fármacos para la carcasa de un soporte de cartucho (Fig. 2) que contiene un producto medicinal, por ejemplo un medicamento tal como insulina. La carcasa 1 es de forma similar a un manguito. En el extremo distal 2 de la carcasa 1 está formada una sección 3 como una  
 10 abertura para recibir un soporte de cartucho y para ser bloqueada con el mismo. En la superficie interior de la sección de recepción 3 de la carcasa 1, está dispuesto un conjunto de elementos de bloqueo 4 que se proyecta radialmente hacia dentro desde la superficie interior de la pared interior de la carcasa 1 y es básicamente de forma rectangular, mirando un borde cónico o biselado hacia el extremo distal y el soporte del cartucho. En la pared interior, también se forma un conjunto de ranuras nervadas 5 que se extiende en la dirección longitudinal desde el  
 15 extremo distal 2 de la carcasa 1 en la dirección opuesta, hacia un extremo proximal.

Las ranuras nervadas 5 están dispuestas de tal manera que se establezca una conexión enchavetada con los correspondientes elementos nervados en el soporte del cartucho. Lo mismo se aplica a los elementos de bloqueo 4 que están adaptados para ser alojados en los receptáculos respectivos en el soporte de cartucho.

La Fig. 2 muestra el soporte de cartucho 6 adaptado para ser conectado con la carcasa 1 se muestra en la Fig. 1. El soporte de cartucho 6 tiene un extremo proximal 7 y un extremo distal 8. El extremo proximal 7 está adaptado para ser conectado a la sección de recepción 3 de la carcasa 1 en la Fig 1. El soporte de cartucho 6 tiene una forma similar a un tubo alargado, es decir, está diseñado sustancialmente como un cuerpo cilíndrico para recibir un cartucho o una ampolla (no mostrada) y tiene un eje longitudinal 9. En el extremo distal 8 del soporte de cartucho 6 hay una sección en la que se puede montar una disposición de aguja. Para este propósito, la sección está provista de una rosca helicoidal 10 dispuesta en el exterior de la sección de extremo distal 8. En lugar de o además de un hilo se podrían utilizar otros medios de fijación adecuados.

En una sección sustancialmente cilíndrica del soporte de cartucho 6, una abertura continua 11 que se extiende una dirección axial está formada en el soporte de cartucho. Una abertura similar se proporciona en el lado radialmente opuesto del soporte de cartucho 6, que se puede ver mejor en la Fig. 3. El cartucho se puede insertar en el soporte de cartucho 6 a través de su extremo proximal. Para mayor comodidad del paciente y en lo que respecta a los requisitos de seguridad, el nivel de llenado del cartucho y otra información importante se pueden comprobar visualmente a través de la abertura 11. Además, o como una alternativa a las aberturas 11, el soporte de cartucho 6 puede estar hecho, al menos en parte, de un material transparente o translúcido.

El soporte de cartucho 6 y la carcasa 1 pueden estar conectados por medios de conexión por fijación a presión que sujetan el soporte de cartucho 6 en la carcasa 1. Para este fin, en su extremo proximal 7, el soporte de cartucho 6 está provisto de una sección de inserción 12. La sección de inserción 12 está separada de la sección cilíndrica con las aberturas 11 por un collar 13, estando formado el collar en la circunferencia exterior del soporte 6 y extendiéndose radialmente hacia fuera. El collar 13 está adaptado para hacer tope con el extremo distal de la carcasa 1 cuando se inserta la sección de inserción en la sección de recepción 3 de la carcasa 1.

En la superficie exterior de la sección de inserción 12 están dispuestos cuatro elementos nervados longitudinales o nervios 14 que se extienden en la dirección axial desde el extremo proximal 7 hacia el cuello 13. Las nervaduras longitudinales 14 están adaptadas para acoplarse a las ranuras nervadas 5 formadas en la sección de recepción 3 de la carcasa 1 para establecer una conexión con llave en la dirección radial para evitar movimientos de rotación relativo entre la carcasa 1 y el soporte de cartucho 6, pero para permitir un movimiento axial relativo, p. ej., para el proceso de montaje. La sección de inserción 12 también tiene un cierto número de ventanas 15 espaciadas irregularmente cerca del extremo proximal 7. Al igual que la abertura 11, las ventanas 15 son aberturas continuas a través de las cuales la sección interior del soporte de cartucho 6 se puede comunicar con el exterior.

Una ampliación de la sección 12 se muestra en una vista lateral en la Fig.4, revelando la geometría específica de las ventanas 15. La ventana 15 es básicamente de forma rectangular, tal como se indica por una línea discontinua 16. La forma básica de la ventana 15 se ajusta en sus dimensiones a los elementos de bloqueo 4 lo que significa que los elementos de bloqueo 4, que son básicamente de una forma rectangular, se ajustan al tamaño de la forma rectangular en sus dimensiones. Teniendo en cuenta la forma rectangular básica 16 de la ventana 15, la Fig. 4



muestra que cada una de las cuatro esquinas de la ventana 15 está provista de un contorno redondo que se desvía de la forma rectangular básica 16 de la ventana 15.

5 El contorno redondo se forma en las esquinas en forma de muesca, lo que significa que el contorno redondo del borde se fija a una distancia del borde respectivo del rectángulo básico. Por consiguiente, en un lado de la ventana 15 en dirección circunferencial existen primeras muescas 17a, 17b formadas en la ventana 15. Frente a las primeras muescas 17a, 17b existen segundas muescas 18a, 18b formadas en la ventana 15. Una sección distal de la primera muesca 17a es una extensión 19a de un lado distal 20a del rectángulo 16 de la ventana 15. Una sección proximal de la primera muesca 17b es una extensión 19b de un lado proximal opuesto 20b del rectángulo 16 de la ventana 15. Una sección de cada una de las segundas muescas 18a, 18b se forma como una extensión 19c de un tercer lado 10 20c de la ventana 15.

Las primeras muescas 17a, 17b están dispuestas sustancialmente en una relación paralela con el fin de formar una sección intermedia entre dicha sección que constituye una orejeta elástica 21.

15 Con el fin de conectar y sujetar el soporte de cartucho 6 en la carcasa 1, el soporte de cartucho 6 se inserta con su sección de inserción 12 en la sección de recepción 3 de la carcasa 1. Las nervaduras longitudinales 14 se acoplan con las ranuras nervadas 5 de la sección de recepción 3 y los elementos de bloqueo 4 se alojan en la ventana 15. En la ventana 15, la orejeta 21 ejerce una fuerza hacia el elemento de bloqueo 4 con la tendencia a empujar el elemento de bloqueo 4 hacia el tercer lado 20c de la ventana 15 asegurando de ese modo un asiento firme del elemento de bloqueo 4 en la ventana 15. En el caso de que un usuario sin experiencia trate ahora de sacar el soporte de cartucho 6 de la carcasa 1 o accidentalmente fuerce el soporte de cartucho con relación a la carcasa 1, la 20 conexión entre el soporte de cartucho y la carcasa se carga con las fuerzas mecánicas. Debido a las muescas 17a, 17b, 18a, 18b y la forma en que el elemento de bloqueo es recibido en la ventana, se evitan los picos de tensión locales en las esquinas de la ventana 15.

**Números de referencia:**

25	1	carcasa
	2	extremo distal de la carcasa
	3	sección de recepción
	4	elemento de bloqueo
	5	ranuras nervadas
30	6	soporte de cartucho
	7	extremo proximal
	8	extremo distal
	9	eje longitudinal
	10	rosca helicoidal
35	11	abertura continua
	12	sección de inserción
	13	collar
	14	elemento nervado
	15	ventana
40	16	forma rectangular básica de la ventana
	17a	primera muesca
	17b	primera muesca
	18a	segunda muesca
	18b	segunda muesca
45	19a	extensión del lado distal de la ventana
	19b	extensión del lado proximal de la ventana
	19c	extensión del tercer lado de la ventana
	20a	lado distal de la ventana
	20b	lado proximal de la ventana
50	20c	tercer lado de la ventana
	21	lengüeta elástica

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Soporte de cartucho (6) para un dispositivo de administración de fármacos, comprendiendo el soporte medios de conexión por fijación a presión para sujetar el soporte de cartucho (6) a una carcasa (1) de un dispositivo de administración de fármacos, en el que los medios de conexión por fijación están provistos de al menos una ventana (15) básicamente rectangular para recibir un elemento de bloqueo (4) de dicha carcasa, caracterizado por que cada una de las esquinas de la ventana (15) está provista de un contorno redondo.
2. Soporte de cartucho de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el contorno redondo se forma en al menos una de las esquinas de la ventana (15) de una manera similar a una muesca.
- 10 3. Soporte de cartucho de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por que la muesca redondeada (17a, 17b, 18a, 18b) se extiende en una dirección circunferencial y/o una dirección axial con respecto a un eje longitudinal del soporte de cartucho (6).
- 15 4. Soporte de cartucho de acuerdo con una de las reivindicaciones 2 ó 3, caracterizado por que en cada una de las esquinas en un lado circunferencial de la ventana (15) están previstas primeras muescas (17a, 17b) que se extienden en la dirección circunferencial, y por que en cada una de las esquinas en el lado circunferencial opuesto de la ventana (15) están previstas segundas muescas (18a, 18b) que se extienden en dirección axial.
5. Soporte de cartucho de acuerdo con una de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado por que al menos una parte de cada una de las primeras muescas (17a, 17b) está formada como una extensión de respectivamente uno de dos lados opuestos (19a, 19b) de la ventana (15); y/o por que al menos una parte de cada una de las segundas muescas (18a, 18b) está formada como una extensión de un tercer lado (19c) de la ventana (15).
- 20 6. Soporte de cartucho de acuerdo con una de las reivindicaciones 4 y 5, caracterizado por que las primeras muescas están dispuestas de manera que una sección intermedia entre las primeras muescas (17a, 17b) constituye una orejeta (21) preferiblemente elástica.
- 25 7. Soporte de cartucho de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que en al menos una sección (12) de la superficie externa del soporte de cartucho (6) está dispuesto al menos un elemento nervado (14) axialmente alargado, formado preferiblemente de manera enteriza con el soporte de cartucho (6).
8. Soporte de cartucho de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado por que una pluralidad de elementos nervados (14) está distribuida en torno a la periferia de al menos una sección del soporte de cartucho (6) de una manera simétricamente no rotatoria.
- 30 9. Inyector de tipo pluma, que tiene una carcasa (1) y un soporte de cartucho (6) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para un cartucho que contiene un producto medicinal tal como un medicamento, en donde la carcasa (1) y el soporte de cartucho (6) se mantienen juntos mediante una conexión por fijación a presión.
10. Inyector de tipo pluma de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado por que el inyector de tipo pluma es un dispositivo de inyección desechable.

Tabla 1

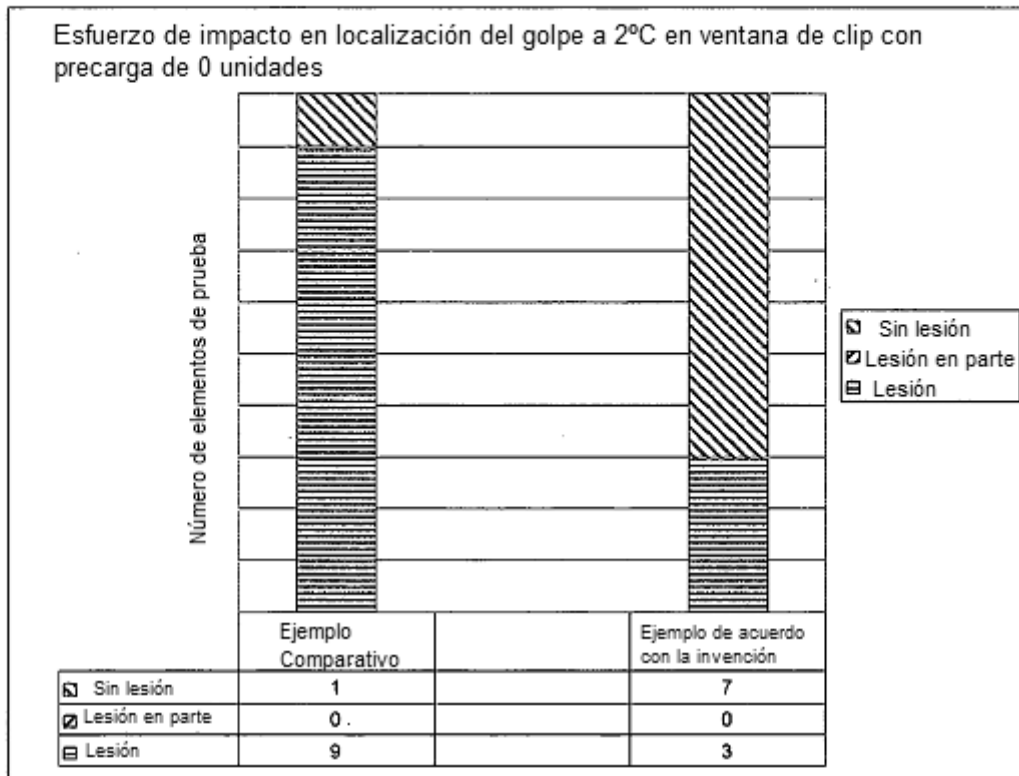


Tabla 2

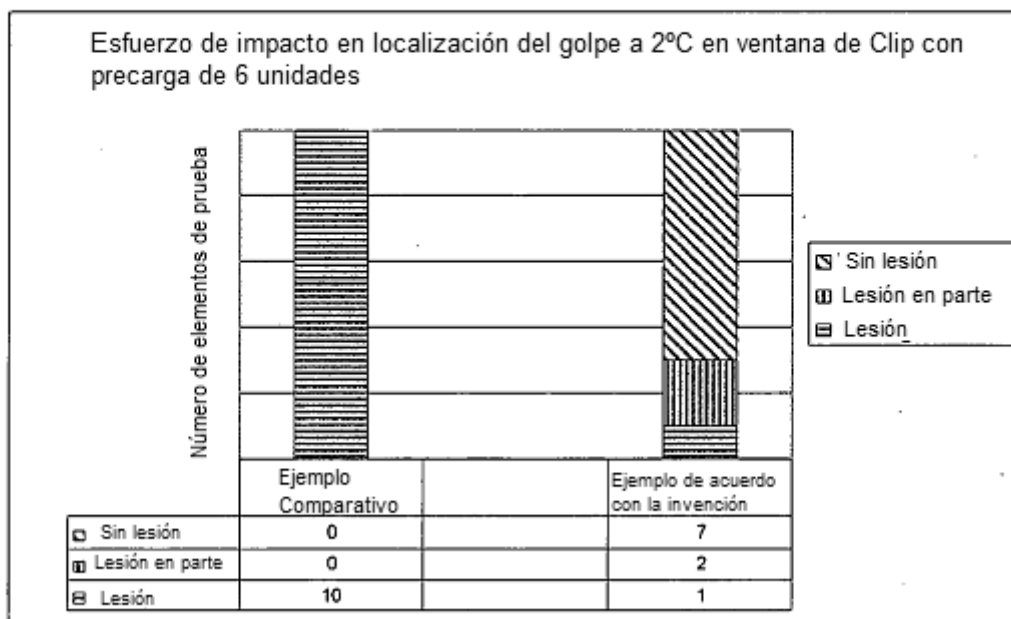


Tabla 3

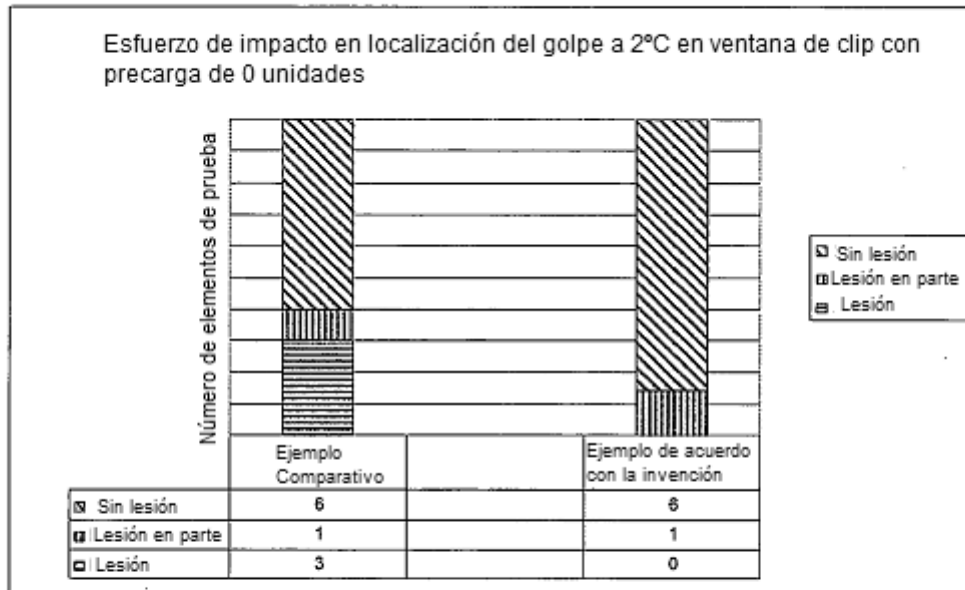


Tabla 4

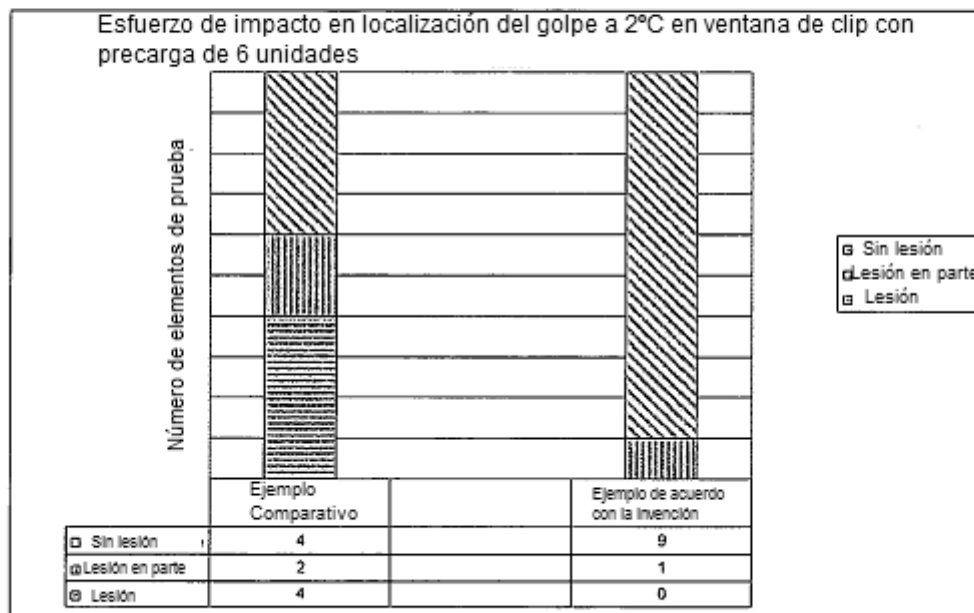


Tabla 5

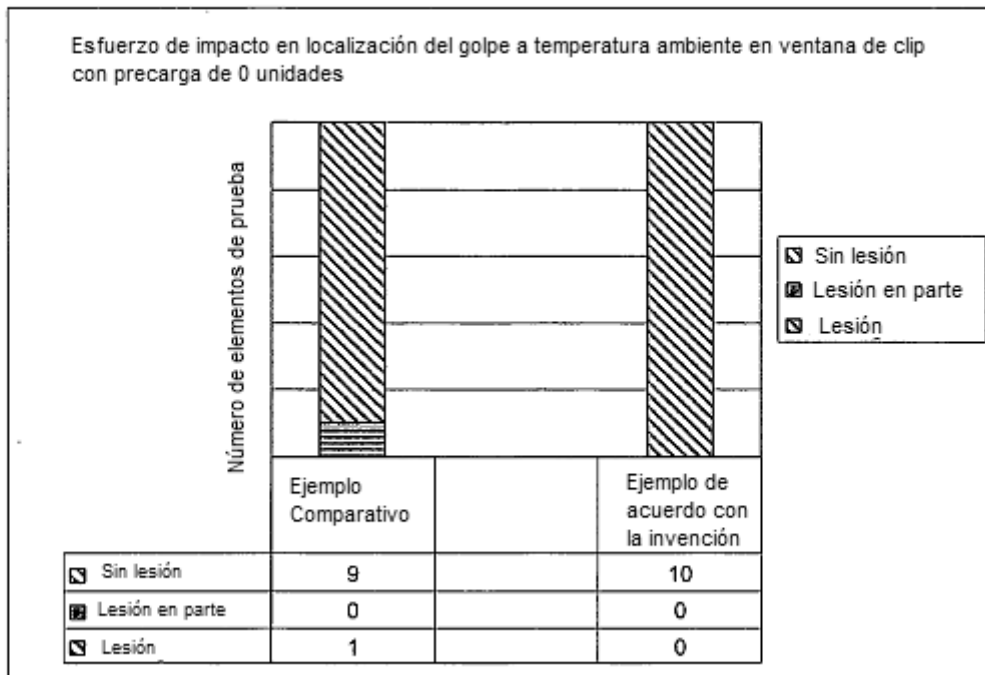


Tabla 6

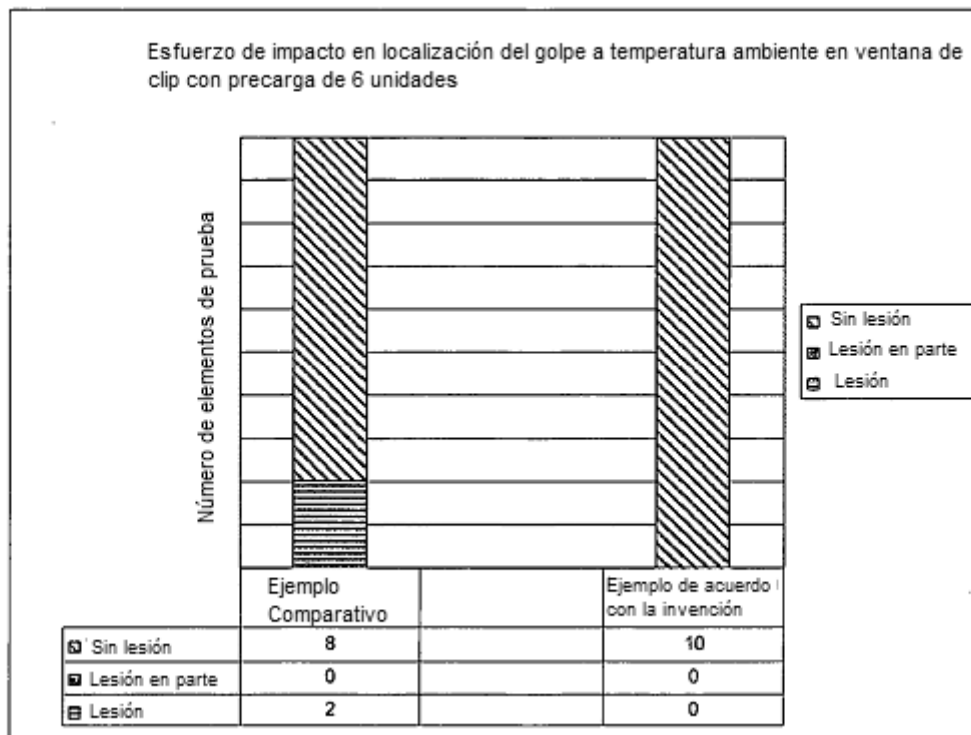


Tabla 7

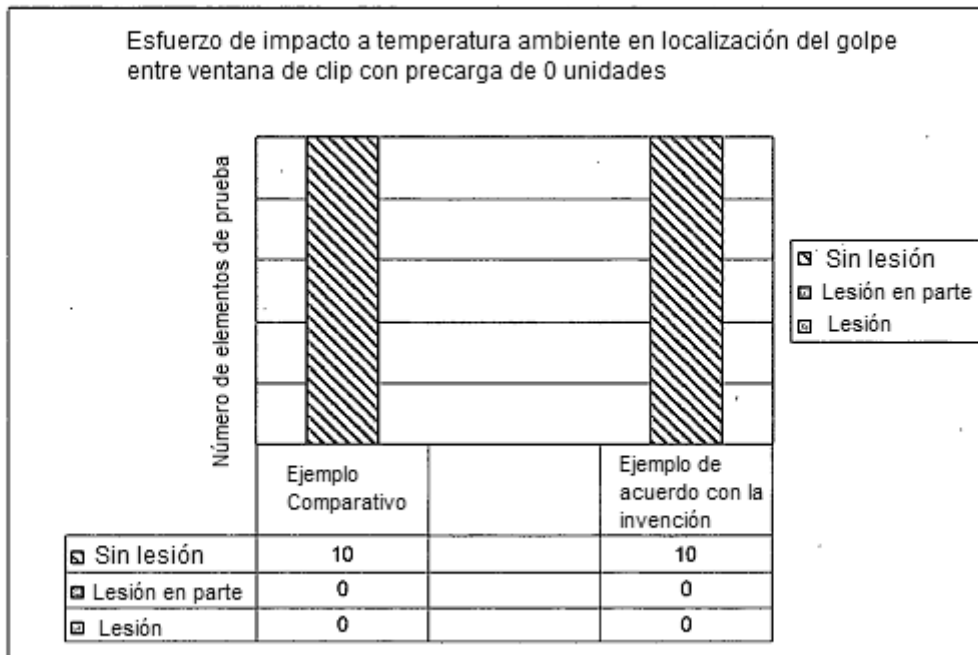


Tabla 8

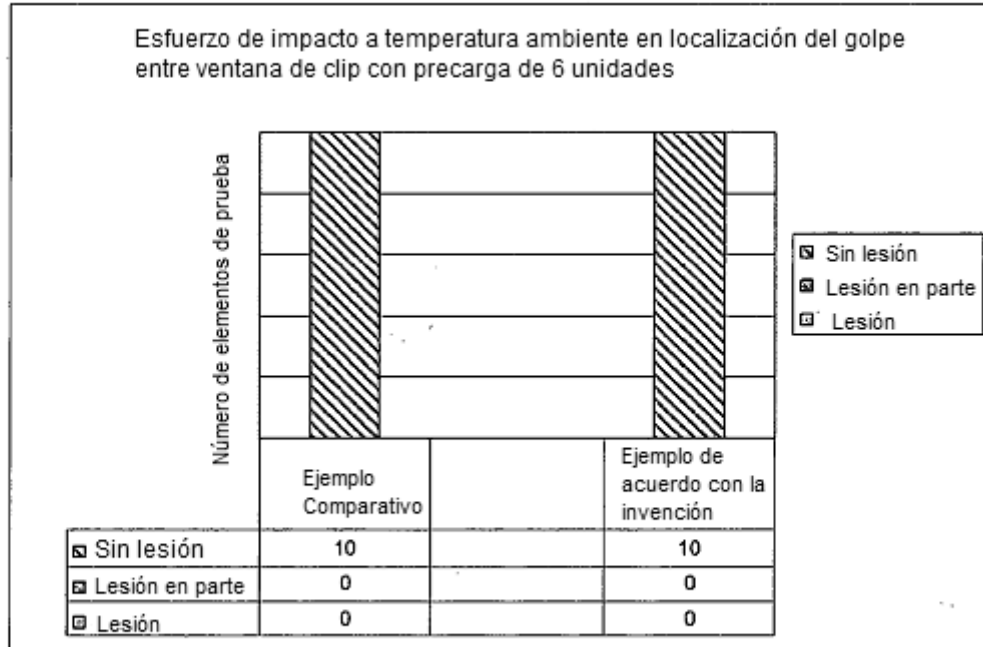


Tabla 9

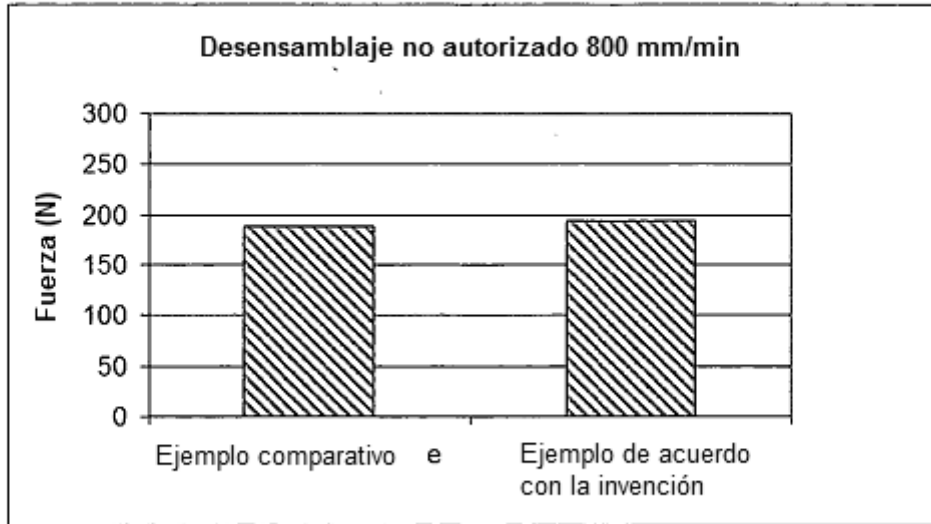


Fig. 1

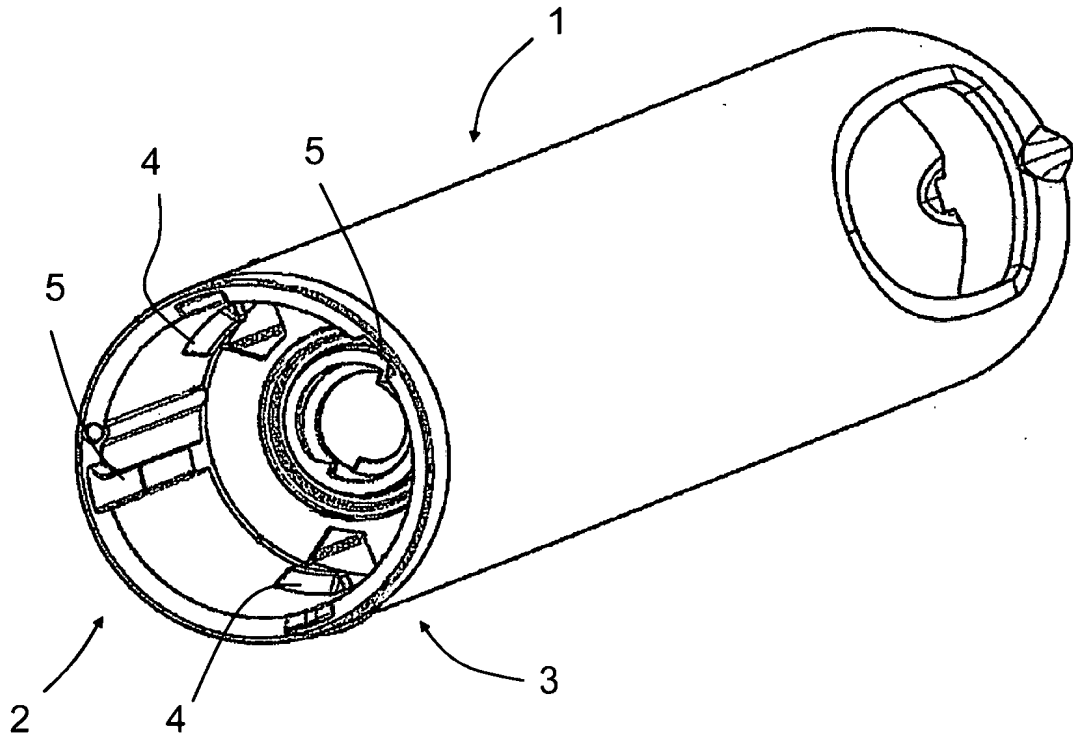




Fig. 2

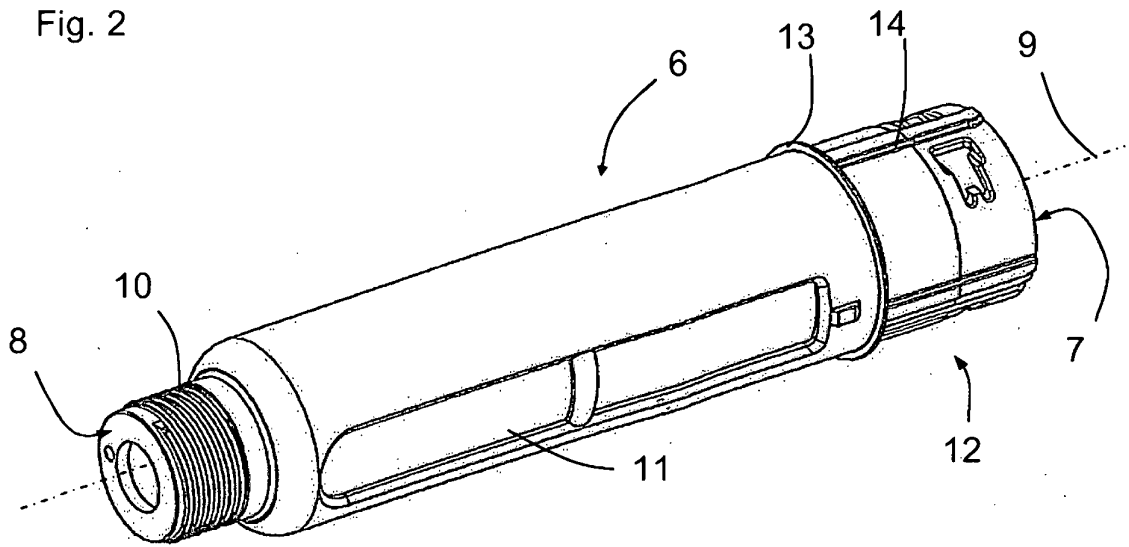


Fig. 3

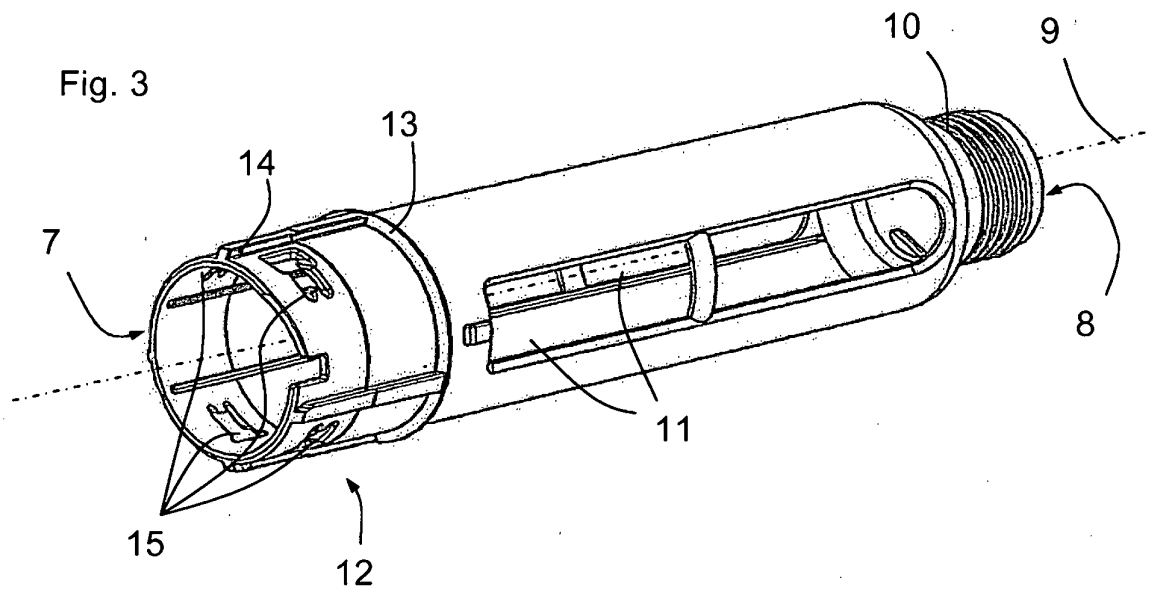


Fig. 4

