

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 620**

51 Int. Cl.:

A61M 5/315 (2006.01)

A61M 5/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.12.2011 PCT/EP2011/073078**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2012 WO12084720**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2011 E 11802702 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017 EP 2654858**

54 Título: **Dispositivo de inyección con mecanismo ajustador de la dosis que tiene una detención de la dosis máxima**

30 Prioridad:

21.12.2010 EP 10196230

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

27.10.2017

73 Titular/es:

**SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
(100.0%)**

**Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt am Main, DE**

72 Inventor/es:

**BUTLER, JOSEPH y
LEAK, DAVID, MARTIN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 639 620 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

Dispositivo de inyección con mecanismo ajustador de la dosis que tiene una detención de la dosis máxima

5 El presente invento se dirige a un mecanismo ajustador de la dosis para un dispositivo de suministro de fármacos, tal como un inyector del tipo de pluma, que proporciona la administración por inyección de un medicamento para un cartucho de múltiples dosis.

10 Los documentos de patente europea EP 1 603 611 B1 y de los EE.UU. US 2009/0264828 divulgan un inyector en donde un usuario puede ajustar la dosis. El montaje principal de un dispositivo de suministro de fármacos y su mecanismo de accionamiento se divulgan en el documento EP 1 603611 B1, al que se hace referencia para más detalles. Dichos inyectores tienen aplicación donde se realiza una inyección regular por personas sin entrenamiento médico formal. Esto es cada vez más corriente entre los que tienen diabetes, donde el autotratamiento hace posible que dichas personas realicen una gestión efectiva de su diabetes. Estas circunstancias establecen un cierto número de requisitos para inyectores del tipo de pluma de esta clase.

15 El inyector debe ser de construcción robusta, y además ser fácil de usar tanto en términos de manipulación de las piezas como de comprensión de su funcionamiento por un usuario. En el caso de los enfermos de diabetes, muchos usuarios serán físicamente enfermizos y pueden tener una visión perjudicada. Donde el inyector ha de ser desechable en vez de reutilizable, el inyector debería ser de fabricación barata y fácil de desechar (preferiblemente apropiado para reciclaje).

20 En la fabricación de dichos dispositivos médicos hay con frecuencia ventajas en producir una familia de productos basados en una plataforma común de dispositivos. Por ejemplo, una simplificación de los procesos de fabricación o unas reducciones en los costos de las herramientas constituyen tales ventajas.

Además, en algunos casos la dosis máxima ajustable del dispositivo de suministro de dosis puede no ser apropiada para cada uno de los fármacos que se hayan de suministrar. Un ejemplo puede ser una insulina de acción prolongada y una insulina de acción breve. Otro ejemplo puede ser impedir que un niño que use dicho dispositivo de suministro de fármacos ajuste una dosis demasiado alta.

25 Por lo tanto existe una necesidad de proporcionar un mecanismo confiable, que permita escoger la dosis ajustable máxima apropiada en una plataforma de dispositivos de suministro de fármacos con un mínimo de esfuerzo para hacer cambios en comparación con un dispositivo patrón y un mínimo de piezas de reemplazo.

30 En el documento de solicitud de patente internacional WO 01/54757 A1 se describe un limitador ajustador de la dosis que tiene una primera pieza formada como un dial ajustador de la dosis y acoplada a través de un puño ajustador de la dosis del inyector médico. La dosis permisible máxima se preselecciona con el limitador ajustador de la dosis desconectado del alojamiento del inyector médico haciendo girar otra pieza hasta que un marcador en dicha otra pieza sea colocado en una indicación de dosis permisible máxima deseada en una escala. Cuando se marca en el dial la pieza final en el sentido de las agujas de un reloj, un resalto previsto en la primera pieza topará con otro resalto colocado en la otra pieza una vez que se haya alcanzado la dosis deseada previamente preseleccionada, impidiendo de esta manera que se ajusten dosis mayores. Todos los movimientos durante el ajuste de la dosis son movimientos de rotación sin componentes axiales de los movimientos. Por tanto la distancia máxima en la que un usuario puede mover el puño ajustador de la dosis está limitada a aproximadamente 360° lo que o bien hace pequeña la distancia máxima o aumenta las dimensiones globales del dispositivo.

40 Además el documento WO 2006/089767 A1 divulga un mecanismo ajustador de la dosis que comprende un miembro ajustador de la dosis y un alojamiento. El miembro ajustador de la dosis está provisto de un primer miembro de detención que está acoplado en rotación permanentemente con el miembro ajustador de la dosis y puede ser ajustado en su posición axial con relación al miembro ajustador de la dosis. Además, el alojamiento está provisto de un segundo miembro detenedor que topa con el primer miembro detenedor si se ha ajustado una dosis máxima preajustada de manera tal que no se pueda ajustar ninguna dosis más.

45 Un objeto del presente invento es proporcionar un mecanismo ajustador de la dosis mejorado que permita modificar la dosis máxima de un dispositivo de suministro de fármacos (dispositivo de inyección).

50 Esto se obtiene mediante un mecanismo ajustador de la dosis como se define en la reivindicación 1. Un mecanismo ajustador de la dosis de acuerdo con el presente invento comprende un alojamiento, un miembro ajustador de la dosis que es movable en relación con el alojamiento para ajustar una dosis y otro elemento que está colocado por lo menos parcialmente dentro del alojamiento y que es movido en una primera dirección axial en relación con el alojamiento durante el ajuste de la dosis. Preferiblemente, el alojamiento y el otro elemento están provistos de correspondientes medios de detención, los cuales están dispuestos de tal manera que limitan el movimiento del otro elemento en la primera dirección axial durante el ajuste de la dosis definiendo de esta manera una dosis ajustable

máxima. Con otras palabras, un contacto directo o un tope de unos medios de detención previstos en o dentro del alojamiento, por una parte, y unos correspondientes medios de detención previstos en o en el otro elemento, por otra parte, impiden otro movimiento axial adicional del otro elemento en relación con el alojamiento durante el ajuste de la dosis, lo cual a su vez evita ajustar una dosis más alta. Por lo tanto, la posición de los medios de detención se puede escoger como se requiera para pre-seleccionar la dosis ajustable máxima del mecanismo ajustador de la dosis.

El otro elemento puede ser cualquier miembro de un mecanismo ajustador de la dosis que realiza un movimiento axial en relación con el alojamiento durante el ajuste de la dosis. Preferiblemente, el otro elemento realiza, además, un movimiento axial en relación con el alojamiento durante la dispensación de una dosis. Un movimiento axial puede ser o bien un desplazamiento en traslación recto o un componente de traslación de un movimiento a lo largo de p.ej. una trayectoria helicoidal. En un mecanismo ajustador de la dosis varios componentes, tales como p.ej. un miembro de presentación visual (manguito numerado), un miembro de accionamiento (manguito de accionamiento), un miembro de tuerca, un miembro contador, un miembro de embrague, un miembro de prevención de la rotación, un miembro de resorte, un acoplamiento unidireccional, o un elemento similar, puede realizar un movimiento axial en relación con el alojamiento durante el ajuste de la dosis. Con respecto al presente invento, por lo menos uno de dichos componentes está provisto de unos medios de detención.

El miembro ajustador de la dosis es típicamente el elemento que ha de manipular un usuario para marcar en el dial una dosis. Por lo tanto el miembro ajustador de la dosis puede ser previsto, p.ej. en la forma de un puño o un agarrador. Además el miembro ajustador de la dosis puede comprender otros medios para presentar visualmente la dosis ajustada, p.ej. en la forma de un manguito numerado que indica en una ventana un dígito correspondiente al número de unidades marcadas en el dial.

De acuerdo con una forma preferida de realización del presente invento, los medios de detención comprenden un resalto o un rebajo formado en el otro elemento y un correspondiente elemento de detención formado en el alojamiento. Puesto que el otro elemento está colocado por lo menos parcialmente dentro del alojamiento, el resalto o rebajo puede ser formado en la cara exterior del otro elemento y el correspondiente elemento de tope puede estar formado en la cara interior de un alojamiento p.ej. tubular.

Preferiblemente, el movimiento del otro elemento durante el ajuste de la dosis es un desplazamiento en traslación en la primera dirección axial. De acuerdo con el presente invento un desplazamiento en traslación incluye solamente un componente axial del movimiento, es decir no hay ningún movimiento de rotación adicional, p.ej. en una trayectoria helicoidal. El otro elemento puede ser un elemento del tipo de resorte o del tipo de arandela, que tiene por lo menos un resalto externo que es guiado en la correspondiente ranura axial del alojamiento definiendo la longitud de la ranura la dosis ajustable máxima. Si el mecanismo ajustador de la dosis o el dispositivo de suministro de fármacos se diseña de modo similar a lo mostrado en el documento EP 1 603 611 B1, dicho elemento del tipo de resorte o del tipo de arandela puede ser dispuesto en un manguito tubular de accionamiento y entre una brida de este manguito de accionamiento y una cara delantera de unos medios de embrague, empujando el otro elemento a los medios de embrague hacia una posición que acopla el manguito de dial marcador de dosis y el manguito de accionamiento para ajustar una dosis. El manguito de dial marcador de dosis y el manguito de accionamiento pueden ser desacoplados empujando un puño o un botón, cuya acción conduce a una compresión del elemento del tipo de resorte o del tipo de arandela.

De acuerdo con una forma alternativa de realización del presente invento, el movimiento del otro elemento durante ese ajuste de la dosis es un movimiento a lo largo de una trayectoria helicoidal que tiene un componente rotatorio y un componente de traslación en la primera dirección axial. El elemento de detención del alojamiento puede ser previsto como un primer resalto colocado en la cara interior del alojamiento y el otro elemento puede ser un elemento del tipo de manguito, p.ej. un manguito de accionamiento como se describe en el documento EP 1 603 611 B1, estando previsto un segundo resalto en el otro elemento. La distancia entre los resaltos primero y segundo define la dosis ajustable máxima. En otras palabras, una variación de uno o ambos de los medios de detención permite preseleccionar la dosis ajustable máxima. Incluso si el movimiento durante el ajuste de la dosis puede comprender un componente rotatorio, los medios de detención actúan debido a un tope en la dirección axial.

Se prefiere diseñar el mecanismo de ajuste de dosis de manera tal que el miembro ajustador de la dosis y el otro elemento están acoplados durante el ajuste de la dosis de manera tal que el miembro ajustador de la dosis y el otro elemento se mueven al unísono. Preferiblemente, el movimiento sincronizado es una rotación del miembro ajustador de la dosis y del otro elemento. Sin embargo, puede ser posible un movimiento axial relativo entre el miembro ajustador de la dosis y el otro elemento, p.ej. si el miembro ajustador de la dosis y el otro elemento se mueven a lo largo de trayectorias helicoidales que tienen un paso diferente.

Se prefiere además que el miembro ajustador de la dosis y el otro elemento sean desacoplados durante la dispensación de una dosis de manera tal que el miembro ajustador de la dosis esté p.ej. libre para girar en relación con el otro elemento. En otras palabras, mientras que el miembro ajustador de la dosis puede ser movido de retorno a lo largo de una trayectoria helicoidal durante la dispensación de una dosis, el otro elemento puede ser empujado en una dirección axial sin ningún componente rotatorio del movimiento. En el estado desacoplado del miembro

ajustador de la dosis y del otro elemento se puede permitir, además, un movimiento axial relativo entre estos dos componentes.

5 Preferiblemente el mecanismo ajustador de la dosis comprende además un vástago de émbolo para dispensar la dosis. El vástago de émbolo puede ser guiado dentro del alojamiento y puede actuar sobre un émbolo colocado dentro de un cartucho para dispensar la dosis. De acuerdo con el presente invento, el vástago de émbolo no está en contacto directo con el miembro ajustador de la dosis. Por ejemplo el otro elemento, que puede ser un manguito de accionamiento, está interpuesto entre el miembro ajustador de la dosis y el vástago de émbolo.

10 Además, el vástago de émbolo y el miembro ajustador de la dosis pueden ser desacoplados durante la dispensación de la dosis de manera tal que el miembro ajustador de la dosis y el vástago de émbolo se mueven uno en relación con el otro durante la dispensación de la dosis. Este movimiento relativo puede incluir un componente rotatorio dentro del vástago de émbolo y el miembro ajustador de la dosis que giran con diferentes velocidades de rotación y/o el movimiento relativo puede incluir un componente de traslación con el vástago de émbolo y el miembro ajustador de la dosis moviéndose con diferente velocidad en una dirección axial o en una diferente dirección axial.

15 El uso de uno cualquiera y de todos los ejemplos, o el lenguaje ilustrativo (p.ej. tal como) que aquí se prevé está pensado meramente para explicar mejor el invento y no plantea ninguna limitación sobre el alcance del invento a menos que se reivindique otra cosa distinta. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva deberá ser considerado como indicativo de que cualquier elemento no reivindicado sea esencial en la práctica del invento.

A continuación, el invento será descrito a modo de ejemplo y con referencia a los dibujos esquemáticos en los que:

La Fig. 1 muestra un mecanismo ajustador de la dosis similar al divulgado en el documento EP 1 603 611 B1,

20 La Fig. 2 muestra una vista en sección del mecanismo ajustador de la dosis de acuerdo con una primera forma de realización del invento, y

La Fig. 3 muestra una vista en sección del mecanismo ajustador de la dosis de una segunda forma de realización del invento.

25 Aquí a continuación, las particularidades del presente invento se describen haciendo referencia al dispositivo de suministro de fármacos mostrado en la Fig. 1 que es similar al dispositivo divulgado en el documento EP 1 603 611 B1.

30 Aunque el presente invento se describe haciendo referencia a este dispositivo de suministro de fármacos específico, el mecanismo ajustador de la dosis puede ser aplicable a otros dispositivos de inyección de dosis variables, en donde la dosis máxima está limitada de una manera similar. Con otras palabras, puede ser aplicado igualmente a cualquier dispositivo de suministro de la dosis en el que la detención de la dosis máxima sea determinada por unas características de dos componentes separados que se mueven uno hacia el otro y que establecen contacto cuando se alcanza la dosis máxima. Esto podría aplicarse tanto a unos componentes que se mueven en rotación, p.ej. una pluma de dosis variables marcables en un dial o a unos componentes que se desplazan axialmente, p.ej. en una pluma de dosis fijadas por "pull & push" (empuje & atracción). Además el presente invento se describe con respecto a dispositivos desechables de suministro de fármacos pero es aplicable también a dispositivos reutilizables de suministro de fármacos.

40 El mecanismo de accionamiento 1 mostrado en la Fig. 1 comprende un alojamiento (no mostrado). Un cartucho (reservorio) que contiene un producto medicinal, puede ser montado en el alojamiento y retenido por cualesquiera medios apropiados. El cartucho y sus medios de retención no se muestran en la Fig.1. El cartucho puede contener un cierto número de dosis de un producto medicinal y también típicamente contiene un émbolo desplazable. El desplazamiento del émbolo da lugar a que el producto medicinal sea expulsado desde el cartucho pasando por una aguja (que tampoco se muestra). El alojamiento o un inserto fijado dentro del alojamiento está provisto de una abertura circular roscada. Una rosca helicoidal se extiende a lo largo de la superficie cilíndrica interior del alojamiento.

45 El mecanismo de accionamiento 1 comprende además un vástago de émbolo 2, un manguito de accionamiento 3, un manguito de dial 4 marcador de la dosis con un puño 5 de dosis, un botón 6, un miembro de resorte 7, una tuerca 8 y unos medios de embrague (no mostrados). El miembro de resorte 7 está previsto entre una brida 9a formada en el manguito de accionamiento 3 y una cara delantera de los medios de embrague. El alojamiento o una parte de ventana separada 10 se pueden proveer de una rosca helicoidal interna que engrana con la superficie externa del manguito de dial 4 marcador de la dosis.

50 El vástago de émbolo 2 tiene una sección generalmente circular. Un extremo del vástago de émbolo está provisto de una primera rosca que engrana con la rosca o está formada en la abertura circular del alojamiento o de su inserto.

En el extremo superior en la Fig. 1 el vástago de émbolo 2 está provisto de una segunda rosca que engrana con una rosca interna formada dentro del manguito tubular de accionamiento 3. La primera rosca y la segunda rosca están dispuestas opuestamente y pueden tener un paso diferente.

5 El manguito de accionamiento 3 se extiende alrededor del vástago de émbolo 2. El manguito de accionamiento es generalmente cilíndrico con dos bridas 9a, 9b previstas en su extremo inferior en la Fig.1. Las dos bridas 9a, 9b están espaciadas en una cierta distancia a lo largo de su manguito de accionamiento estando prevista una rosca helicoidal externa en la parte exterior del manguito de accionamiento entre las dos bridas. La tuerca está colocada entre el manguito de accionamiento y el alojamiento y está dispuesta entre las dos bridas del manguito de accionamiento. La tuerca 8 puede ser o bien una media tuerca o una tuerca completa. La tuerca tiene una rosca interna que engrana con la rosca externa del manguito de accionamiento 3. La superficie exterior de la tuerca 8 y una superficie interna del alojamiento están enclavadas conjuntamente por medio de unas lengüetas dirigidas longitudinalmente para impedir una rotación relativa entre la tuerca 8 y el alojamiento, mientras que se permite un movimiento longitudinal relativo entre ésta y éste.

15 El miembro de resorte 7 está dispuesto alrededor del manguito de accionamiento 3 en el lado opuesto a la tuerca 8 de la brida superior 9a in Fig. 1. El resorte metálico 7 puede ser formado como una arandela ondulada o doblada. La superficie exterior del resorte 7 y una superficie interna del alojamiento están enclavadas conjuntamente por medio de unas lengüetas dirigidas longitudinalmente para impedir una rotación relativa entre el resorte 7 y el alojamiento, mientras que se permite un movimiento longitudinal relativo entre ésta y éste.

20 Los medios de embrague (no mostrados) pueden ser diseñados como un manguito que está dispuesto alrededor del manguito de accionamiento 3 dentro del manguito de dial 4 marcador de la dosis. Los medios de embrague pueden tener unos medios para engranar con el resorte 7 en su lado inferior en la Fig.1 y unos medios para engranar con el manguito de dial 4 marcador de la dosis y/o un puño 5 de dosis en su lado superior en la Fig. 1. Dichos medios para engranar con los otros componentes del mecanismo ajustador de la dosis pueden incluir unos correspondientes dientes. El resorte 7 empuja a los medios de embrague para que engranen con el manguito de dial 4 marcador de la dosis y el puño 5 de dosis. Además, los medios de embrague y el manguito de accionamiento 3 pueden estar enclavados conjuntamente de manera tal que el manguito de accionamiento 3 siga a una rotación de los medios de embrague al mismo tiempo que permita un movimiento longitudinal entre ellos. El engrane entre el resorte 7 y los medios de embrague está diseñado preferiblemente de manera tal que los medios de embrague pueden ejecutar un movimiento de rotación relativo con respecto al resorte 7 si los medios de embrague están engranando con el manguito de dial 4 marcador de la dosis o el puño 5 de dosis.

35 El puño 5 de dosis está diseñado como un elemento de agarre del dial marcador de la dosis que está fijo al manguito de dial 4 marcador de la dosis. El puño 5 de dosis tiene una superficie agarrable que permite que un usuario marque en el dial una dosis haciendo girar el puño 5 de dosis, que de esta manera constituye un miembro ajustador de la dosis. El manguito de dial 4 marcador de la dosis y el puño 5 de dosis tienen ambos un orificio central en el lado superior en la Fig. 1 para recibir una espiga o botón 6 que actúa sobre los medios de embrague permitiendo empujar a los medios de embrague en dirección a la brida 9a del manguito de accionamiento en contra de la fuerza del resorte 7.

Se describirá ahora el funcionamiento del mecanismo de accionamiento de acuerdo con el mecanismo mostrado en la Fig. 1.

40 Para marcar en el dial una dosis, un usuario hace girar el puño 5 de dosis. El miembro de resorte 7 aplica una fuerza axial a los medios de embrague en la dirección hacia arriba en la Fig. 1. La fuerza ejercida por el resorte 7 acopla los medios de embrague al puño 5 de dosis para su rotación. Cuando el puño 5 de dosis gira, el manguito de dial 4 marcador de la dosis asociado, el manguito de accionamiento 3 y los medios de embrague giran todos ellos al unísono.

45 Una retroalimentación audible y táctil de la dosis que está siendo marcada es proporcionada por el resorte 7 y los medios de embrague. El resorte 7 no puede girar con respecto al alojamiento, de manera tal que el resorte se deforma permitiendo que los dientes o elementos similares de los medios de embrague salten sobre el resorte 7 p.ej. dentado produciendo un 'click' (chasquido) audible y táctil.

50 La rosca helicoidal del manguito de dial 4 marcador de la dosis y la rosca helicoidal interna del manguito de accionamiento 3 tienen el mismo paso de rosca. Esto permite que el manguito de dial 4 marcador de la dosis avance a lo largo de la rosca del alojamiento o de su inserto 10 con la misma velocidad con la que el manguito de accionamiento 3 avanza a lo largo de la rosca del vástago de émbolo 2. La rotación del vástago de émbolo 2 es impedida debido a la dirección opuesta de las roscas del vástago de émbolo 2. La otra rosca del vástago de émbolo 2 engrana con la rosca del alojamiento o de su inserto y de esta manera el vástago de émbolo 2 no se mueve con respecto al alojamiento mientras que se marca en el dial una dosis.

5 La tuerca 8, enclavada al alojamiento, se hace avanzar a lo largo de la rosca externa del manguito de accionamiento 3 por la rotación del manguito de accionamiento 3. Cuando un usuario ha marcado en el dial una cierta cantidad de producto medicinal que es equivalente al volumen suministrable del cartucho, la tuerca 8 alcanza una posición en donde ella topa con la brida superior 9a del manguito de accionamiento 3. Un medio de detención radial formado sobre la superficie de la tuerca 8 entra en contacto con un medio de detención radial sobre la superficie de la brida 9a del manguito de accionamiento 3, impidiendo que tanto la tuerca 8 como el manguito de accionamiento se hagan girar adicionalmente.

10 Si un usuario marcarse en el dial inadvertidamente una cantidad mayor que la dosificación deseada, el mecanismo de accionamiento 1 permite que la dosificación sea corregida sin que se dispense un producto medicinal desde el cartucho. El puño 5 de dosis se hace girar en dirección contraria. Esto da lugar a que el sistema actúe a la inversa.

15 Cuando se ha marcado en el dial la dosis deseada, el usuario puede dispensar entonces esta dosis apretando el botón 6 en dirección al primer extremo (extremo inferior en la Fig.1) del mecanismo de accionamiento 1. El botón 6 aplica presión a los medios de embrague, desplazándolos axialmente con respecto al puño 5 de dosis. Esto da lugar a que los medios de embrague se desacoplen desde el puño 5 de dosis. Sin embargo, los medios de embrague permanecen enclavados en rotación con respecto al manguito de accionamiento 3. El puño 5 de dosis y el manguito de dial 4 marcador de la dosis asociado están ahora libres para girar (guiados por la rosca helicoidal del alojamiento).

20 El movimiento axial de los medios de embrague deforma al miembro de resorte 7 y acopla p.ej. los dientes en el extremo inferior de los medios de embrague al resorte 7, Impidiendo una rotación relativa entre ellos. Esto impide que el manguito de accionamiento 3 gire con respecto al alojamiento, aunque todavía está libre de moverse axialmente con respecto a él.

25 La presión aplicada al botón 6 da lugar por lo tanto a que el puño 5 de dosis de manguito de dial 4 marcador de la dosis asociado gire dentro del alojamiento. Bajo esta presión, los medios de embrague, el resorte 7 y el manguito de accionamiento 3 se mueven axialmente en dirección al extremo inferior del mecanismo de accionamiento 1 en la Fig. 1, pero no giran. El movimiento axial del manguito de accionamiento 3 da lugar a que el vástago de émbolo 2 gire a pesar del orificio roscado en el alojamiento o en su inserto, para hacer avanzar de esta manera al émbolo dentro del cartucho, haciendo que el producto medicinal sea expulsado desde el cartucho. La dosis seleccionada es suministrada por completo cuando el puño 5 de dosis vuelve a una posición en la que él topa con el alojamiento.

30 Cuando se retira la presión sobre el botón 6, la deformación del miembro de resorte 7 se usa para empujar a los medios de embrague de retorno a lo largo del manguito de accionamiento 3 para volver a acoplar los medios de embrague con el puño 5 de dosis. El mecanismo de accionamiento es reajustado de esta manera como preparación para marcar en el dial una dosis subsiguiente.

35 Una primera forma de realización del invento se muestra en la vista en sección de la Fig. 2 correspondiendo los componentes más arriba descritos con respecto a la Fig. 1 esencialmente a los mostrados en la Fig.2. Por lo tanto, los mismos números de referencia se usan para denominar a partes idénticas. En la Fig. 2 se muestra un alojamiento tubular 11 que rodea al manguito de dial 4 marcador de la dosis y al manguito de accionamiento 3.

40 En el lado interior del alojamiento tubular 11 está previsto un resalto a modo de brida 12 que forma unos primeros medios de detención para limitar el movimiento axial del manguito de accionamiento 3 dentro del alojamiento 11. El resalto 12 está diseñado de manera tal que la brida 9a del manguito de accionamiento topa con la brida 12 si el manguito de accionamiento 3 es movido en dirección hacia arriba de la Fig. 2 durante el ajuste de la dosis. Con otras palabras, el usuario puede marcar en el dial una dosis como más arriba se ha descrito con respecto a la Fig. 1, lo cual da lugar a que el manguito de accionamiento 3 sea movido a lo largo de una trayectoria helicoidal definida por las roscas en el vástago de émbolo 2 y las correspondientes roscas dentro del manguito de accionamiento 3. Sin embargo, la distancia en la que el manguito de accionamiento 3 se permite desplazar durante este movimiento de marcación en el dial está limitada por la brida 12 del alojamiento 11. Puesto que la marcación en el dial de una dosis es limitada por la brida 12, la posición de la brida 12 en relación con la brida 9a del manguito de accionamiento 3 define la dosis ajustable máxima del mecanismo ajustador de la dosis 1.

50 La posición de la brida 12 y/o la posición de la brida 9a del manguito de accionamiento 3 se pueden hacer variar para preseleccionar una dosis ajustable máxima diferente para el mecanismo ajustador de la dosis 1.

Como una alternativa a la forma de realización mostrada en la Fig. 2 se pueden usar otros elementos de manguito de accionamiento 3 como unos medios de detención para topa con la brida 12 con el fin de definir una dosis ajustable máxima.

Una segunda forma de realización del presente invento se muestra en la Fig. 3, que de nuevo corresponde generalmente al mecanismo ajustador de la dosis mostrado en la Fig. 1. La forma de realización mostrada en la Fig. 3 difiere de la forma de realización de la Fig. 2 en el hecho de que no está prevista una brida 12 adicional en el lado interior del alojamiento 11 permitiendo de esta manera que el manguito de accionamiento 3 se mueva libremente dentro del alojamiento 11.

Como se ha mencionado más arriba con respecto a la Fig. 1 el resorte 7 y la superficie interna del alojamiento 11 se enclavan conjuntamente por medio de unas lengüetas dirigidas longitudinalmente para impedir una rotación relativa entre el resorte 7 y el alojamiento 11 mientras que se permite un movimiento longitudinal relativo entre ellos. En la forma de realización mostrada en la Fig. 3 dichas lengüetas comprenden un resalto 13 formado en la superficie exterior del resorte 7 y una ranura longitudinal 14 formada en la superficie interna del alojamiento 11. La longitud de la ranura 14 es limitada, permitiendo de esta manera solamente un limitado movimiento longitudinal del resorte 7 con relación al alojamiento 11. En otras palabras, el resalto 13 y la ranura 14 forman unos correspondientes medios de detención que limitan el movimiento del mecanismo ajustador de la dosis durante la marcación en el dial de la dosis. Por lo tanto, la longitud de la ranura 14 define una dosis ajustable máxima del mecanismo ajustador de la dosis 1.

El término "medicamento", como usa en el presente contexto, significa preferiblemente una formulación farmacéutica que contiene por lo menos un compuesto activo farmacéuticamente,

en donde en una forma de realización el compuesto activo farmacéuticamente tiene un peso molecular hasta de 1.500 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 de los compuestos activos farmacéuticamente que más arriba se han mencionado,

en donde en otra forma de realización el compuesto activo farmacéuticamente es útil para el tratamiento y/o la profilaxia de la diabetes mellitus o unas complicaciones asociadas con la diabetes mellitus, tales como retinopatía diabética, trastornos tromboembólicos tal como tromboembolia venosa profunda o pulmonar, síndrome coronario agudo (ACS acrónimo de acute coronary syndrome), angina, infarto de miocardio, cáncer, degeneración macular, inflamación, fiebre de heno, aterosclerosis y/o artritis reumatoide,

en donde en otra forma de realización el compuesto activo farmacéuticamente comprende por lo menos un péptido para el tratamiento y/o la profilaxia de diabetes mellitus o de complicaciones asociadas con la diabetes mellitus tales como retinopatía diabética,

en donde en otra forma de realización el compuesto activo farmacéuticamente comprende por lo menos una insulina humana o un compuesto análogo a insulina humana o derivado de la misma, un péptido del tipo de glucagón (GLP-1) o un compuesto análogo o derivado del mismo, o exendina-3 o exendina-4 o un compuesto análogo o derivado de exendina-3 o exendina-4.

Los compuestos análogos a insulina son por ejemplo Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32) insulina humana; Lys(B3), Glu(B29) insulina humana; Lys(B28), Pro(B29) insulina humana; Asp(B28) insulina humana; una insulina humana, en donde la prolina en la posición B28 es reemplazada por Asp, Lys, Leu, Val o Ala y en donde en la posición B29 Lys puede ser reemplazado por Pro; Ala(B26) insulina humana; Des(B28-B30) insulina humana; Des(B27) insulina humana y Des(B30) insulina humana.

Los derivados de insulina son por ejemplo 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) insulina humana y B29-N-(ω -carboxihepta-decanoil) insulina humana.

Exendina-4 significa por ejemplo 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-NH₂.

Los derivados de Exendina-4 se seleccionan por ejemplo entre la siguiente lista de compuestos:

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

- des Pro36 [Met(O)14, IsoAsp28] Exendina-4(1-39),
 des Pro36 [Trp(02)25, Asp28] Exendina-4(1-39),
 des Pro36 [Trp(02)25, IsoAsp28] Exendina-4(1-39),
 des Pro36 [Met(O)14 Trp(02)25, Asp28] Exendina-4(1-39),
 5 des Pro36 [Met(O)14 Trp(02)25, IsoAsp28] Exendina-4(1-39); o
- 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),
 10 des Pro36 [Trp(02)25, Asp28] Exendina-4(1-39),
 des Pro36 [Trp(02)25, IsoAsp28] Exendina-4(1-39),
 des Pro36 [Met(O)14 Trp(02)25, Asp28] Exendina-4(1-39),
 des Pro36 [Met(O)14 Trp(02)25, IsoAsp28] Exendina-4(1-39),
 en donde el grupo -Lys6-NH2 puede estar unido al terminal de C del derivado de Exendina-4;
- 15 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,
 H-(Lys)6-des Pro36, Pro38 [Asp28] Exendina-4(1-39)-NH2,
 20 H-Asn-(Glu)5des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendina-4(1-39)-NH2,
 des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
 H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
 H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
 H-(Lys)6-des Pro36 [Trp(02)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-Lys6-NH2,
 25 H-des Asp28 Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(02)25] Exendina-4(1-39)-NH2,
 H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(02)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-NH2,
 H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(02)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-NH2,
 des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(02)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
 H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(02)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
 30 H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(02)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
 H-(Lys)6-des Pro36 [Met(O)14, Asp28] Exendina-4(1-39)-Lys6-NH2,
 des Met(O)14 Asp28 Pro36, Pro37, Pro38 Exendina-4(1-39)-NH2,
 H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] Exendina-4(1-39)-NH2,
 H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] Exendina-4(1-39)-NH2,
 35 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(02)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-Lys6-NH2,
 H-des Asp28 Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Trp(02)25] Exendina-4(1-39)-NH2,
 40 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(02)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-NH2,
 des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Trp(02)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
 H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Trp(02)25, Asp28] Exendina-4(S1-39)-(Lys)6-NH2,
 H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Trp(02)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH2;
- 45 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los Exandine 4 mencionados anteriormente

Las hormonas son por ejemplo hormonas de la hipófisis u hormonas del hipotálamo o péptidos activos de modo regulador o sus antagonistas que se enumeran en Rote Liste, edición de 2008, capítulo 50, tales como gonadotropinas (folitropina, lutropina, gonadotropina coriónica, menotropin), somatropinas (somatropina),
 50 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 una heparina de ultra bajo peso molecular o un derivado suyo, o una forma sulfatada, p.ej. poli-sulfatada de los polisacáridos más arriba 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.
 55

Los anticuerpos son proteínas plasmáticas globulares (~150 kDa) que se conocen también como inmunoglobulinas que comparten una estructura básica. Puesto que ellas tienen cadenas de azúcares añadidas a residuos de aminoácidos, ellas son glicoproteínas. La unidad funcional básica de cada anticuerpo es un monómero de inmunoglobulina (Ig) (que contiene solamente una unidad Ig); los anticuerpos secretados pueden ser también

diméricas con dos unidades de Ig tales como con IgA, tetraméricas con cuatro unidades de Ig tales como IgM de pez teleósteo, o pentaméricas con cinco unidades de Ig, tales como IgM de mamífero.

El monómero de Ig es una molécula conformada como "Y" que se compone 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 tiene una longitud de aproximadamente 440 aminoácidos, cada cadena ligera tiene una longitud de aproximadamente 220 aminoácidos. Las cadenas pesadas y ligeras contienen cada una enlaces de disulfuro intracatenarios que estabilizan su plegamiento. Cada cadena se compone de dominios estructurales denominados dominios de 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 su función. Ellos tienen un pliegue de inmunoglobulina característico en el que dos hojas β crean una forma de "emparedado", y son mantenidas juntas por interacciones entre cisteínas conservadas y otros aminoácidos cargados.

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

Las distintas cadenas pesadas difieren en el tamaño y la composición; α y γ contienen aproximadamente 450 aminoácidos y δ contiene 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 que se compone de tres dominios de Ig en tándem, y una región de bisagra para una flexibilidad añadida, las cadenas pesadas μ y ϵ tienen una región constante que se compone 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 única célula B o por un clon de células B. La región variable de cada cadena pesada tiene una longitud de aproximadamente 110 aminoácidos y se compone de un único dominio de Ig.

En mamíferos, hay dos tipos de cadena ligera de inmunoglobulina designados 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 siempre son idénticas; solamente un tipo de cadena ligera, κ o λ , está presente por un anticuerpo en mamíferos.

Aunque la estructura general de todos los anticuerpos es muy similar, la propiedad única de un anticuerpo dado es determinada por las regiones variables (V), tal como se ha detallado más arriba. Más específicamente, unos bucles variables, tres en cada una de las cadenas ligeras (VL) y tres en la cadena pesada (VH), son responsables de la fijación al antígeno, es decir de su especificidad para el antígeno. Estos bucles son citados como Regiones Determinantes de Complementariedad, del inglés Complementarity Determining Regions (CDRs). Puesto que las CDRs de ambos dominios VH como VL contribuyen al sitio de fijación a un antígeno, es la combinación de las cadenas pesadas y ligeras, y no una cualquiera de ellas a solas, la que determina la especificidad final para antígenos.

Un "fragmento de anticuerpo" contiene por lo menos un fragmento de fijación a un antígeno como se ha definido más arriba, y exhibe esencialmente la misma función y la misma especificidad que el anticuerpo completo del que se deriva el fragmento. Una limitada digestión proteolítica con papaína disocia al prototipo de Ig en tres fragmentos. Dos idénticos fragmentos terminales de amino, cada uno de los cuales contiene una cadena L entera y aproximadamente la mitad de una cadena H, son los fragmentos de fijación a antígenos (Fab). El tercer fragmento, similar en cuanto al tamaño pero que contiene la mitad terminal de carboxilo de ambas cadenas pesadas con su enlace de disulfuro intercatenario, es el fragmento cristalizante (Fc). El Fc contiene hidratos de carbono, y sitios de fijación al complemento y de fijación a FcR. Una limitada digestión con papaína proporciona un único fragmento $F(ab')_2$ que contiene las piezas Fab y la región de bisagra incluyendo el enlace de disulfuro intercatenario H-H. El $F(ab')_2$ es divalente para la fijación a antígenos. El enlace disulfuro de $F(ab')_2$ puede ser disociado con el fin de obtener el Fab'. Además las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras se pueden fusionar conjuntamente para formar un fragmento variable de una única cadena, del inglés single chain variable fragment (scFv).

Las sales farmacéuticamente aceptables son por ejemplo sales por adición de ácidos y sales básicas. Las sales por adición de ácidos son p.ej. sales de HCl o HBr. Las sales básicas son p.ej. unas sales que tienen un catión seleccionado entre alcali o alcalino, p.ej. Na^+ , o K^+ , o Ca^{2+} , o un ion de amonio $N^+(R_1)(R_2)(R_3)(R_4)$, en donde R1 hasta R4, independientemente uno de otro, significan: hidrógeno, un grupo alquilo de C1 C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo de C2-C6 opcionalmente sustituido, un grupo arilo de C6-C10 opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de C6-C10 opcionalmente sustituido. Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" 17ª ed. Alfonso R. Gennaro (coordinador de edición), Mark Publishing Company, Easton, Pa., U.S.A., 1985 y en Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables son por ejemplo hidratos.

Números de referencia:

- 1 mecanismo ajustador de la dosis
- 2 vástago de émbolo
- 3 manguito de accionamiento
- 5 4 manguito de marcación de la dosis
- 5. puño de dosis
- 6 botón
- 7 resorte
- 8 tuerca
- 10 9a brida (medio de detención)
- 9b brida
- 10 parte de ventana
- 11 alojamiento
- 12 resalto (medio de detención)
- 15 13 resalto (medio de detención)
- 14 ranura (medio de detención)

REIVINDICACIONES

1. Un mecanismo ajustador de la dosis para un dispositivo de suministro de fármacos, comprendiendo el mecanismo:
un alojamiento (11),
5 un miembro ajustador de la dosis (4, 5) que es movable con relación al alojamiento (11) para ajustar una dosis,
un manguito de accionamiento (3) que está colocado por lo menos parcialmente dentro del alojamiento (11) y que es movido a lo largo de una trayectoria helicoidal que tiene un componente rotatorio y un componente de traslación en una primera dirección axial con relación al alojamiento (11) durante el ajuste de la dosis,
10 un vástago de émbolo (2) para la dispensación de la dosis, en donde el vástago de émbolo (2) no está en contacto directo con el miembro ajustador de la dosis (4, 5) en donde el vástago de émbolo (2) está en contacto directo con el manguito de accionamiento (3), y en donde el manguito de accionamiento (3) está interpuesto entre el miembro ajustador de la dosis (4, 5) y el vástago de émbolo (2),
en donde el miembro ajustador de la dosis (4,5) y el manguito de accionamiento (3) son desacoplados durante la dispensación de la dosis de manera tal que el miembro ajustador de la dosis (4, 5) está libre para girar en relación
15 con el manguito de accionamiento (3), caracterizado por que
el alojamiento (11) y el manguito de accionamiento (3) están provistos de correspondientes medios de detención (9a, 12) que comprenden un resalto (9a) o un rebajo formado en el manguito de accionamiento (3) y un correspondiente elemento de detención (12) formado en el alojamiento (11) y cuyos medios de detención están dispuestos para limitar el movimiento del manguito de accionamiento (3) en la primera dirección axial durante el ajuste de la dosis
20 definiendo de esta manera una dosis ajustable máxima.
2. Un mecanismo ajustador de la dosis de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el alojamiento (11) tiene un primer resalto (12) y el manguito de accionamiento (3) tiene un segundo resalto (9a) y en donde la distancia entre los resaltos primero y segundo (9a, 12) define la dosis ajustable máxima.
- 25 3. Un mecanismo ajustador de la dosis de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde el miembro ajustador de la dosis (4, 5) y el manguito de accionamiento 3 se acoplan durante el ajuste de la dosis y en donde el miembro ajustador de la dosis (4, 5) y el manguito de accionamiento (3) giran durante el ajuste de la dosis.
4. Un mecanismo ajustador de la dosis de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en donde los medios de detención (12) están previstos en el lado interior del alojamiento tubular (11) y en el lado exterior del manguito de accionamiento (3).
- 30 5. Un mecanismo ajustador de la dosis de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en donde el miembro ajustador de la dosis (4, 5) y el vástago de émbolo (2) son desacoplados durante la dispensación de la dosis de manera tal que el miembro ajustador de la dosis (4, 5) y el vástago de émbolo (2) se permiten moverse uno en relación con el otro durante la dispensación de la dosis.
- 35 6. Un mecanismo ajustador de la dosis de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, que comprende además un reservorio que contiene un medicamento, preferiblemente insulina, cuyo reservorio está sujeto al alojamiento (11).

Fig.1

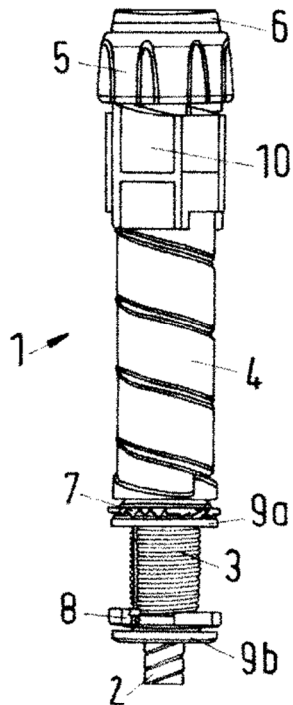


Fig.2

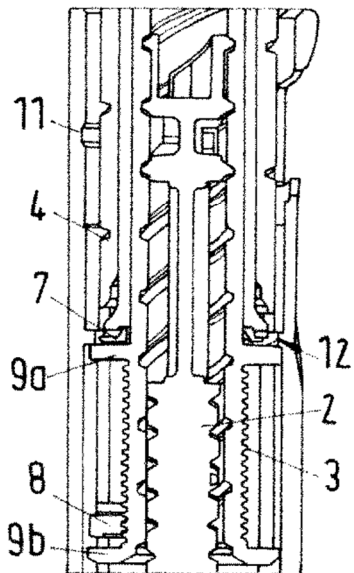


Fig.3

