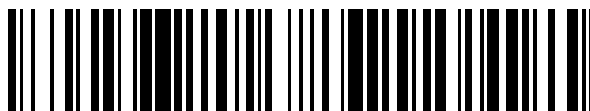


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 670 036**

51 Int. Cl.:

A61M 5/24 (2006.01)

A61M 5/31 (2006.01)

A61M 5/142 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.04.2013 PCT/EP2013/056854**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.10.2013 WO13149980**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2013 E 13713443 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 2833947**

54 Título: **Inyector tipo pluma con elemento de ventana**

30 Prioridad:

05.04.2012 EP 12163485
29.06.2012 US 201261666274 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.05.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

OSMAN, THOMAS FREDERICK

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 670 036 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

Inyector tipo pluma con elemento de ventana

La presente invención está dirigida a una carcasa para un dispositivo de administración de fármacos. La invención se refiere además a un inyector tipo pluma que tiene dicha carcasa. La carcasa puede comprender una envoltura externa con una abertura, una inserción recibida dentro de la abertura y un miembro adicional unido a la envoltura externa. Preferiblemente, el miembro adicional es una abrazadera que es atrapada en su lugar o es bloqueada dentro de la envoltura externa.

Por ejemplo, en los inyectores tipo pluma u otros dispositivos de administración de fármacos, una carcasa puede ser cualquier carcasa exterior tal como una carcasa o cuerpo principal, o cualquier carcasa interior tal como una inserción o un cuerpo interior. Por lo general, la carcasa está diseñada para permitir una manipulación segura, correcta y cómoda del dispositivo de administración de fármacos o de cualquiera de sus mecanismos. Habitualmente, la carcasa está diseñada para alojar, fijar, proteger, guiar y/o acoplarse con cualquiera de los componentes internos del dispositivo de administración de fármacos tal como un mecanismo de accionamiento, un cartucho, un émbolo, un vástago de pistón o similar, limitando la exposición a contaminantes tales como líquido, polvo, suciedad, etc. En general, la carcasa puede ser unitaria o un componente de múltiples partes de forma tubular o no tubular. Por lo general, la carcasa exterior sirve para alojar un cartucho del que se puede dispensar un cierto número de dosis de un medicamento.

Por ejemplo, del documento EP 1 920 794 B1 se conoce un dispositivo de administración de fármacos con una carcasa de este tipo. La carcasa de este dispositivo de administración de fármacos conocido comprende, además, una ventana prevista en una abertura de la carcasa. En los inyectores tipo pluma es ventajoso mostrar el número de dosis seleccionado que se puede marcar en un manguito de números a través de una lente o ventana transparente situada en la carcasa exterior del dispositivo de administración de fármacos. La lente actúa para aumentar el valor de dosis seleccionado, mejorando así la legibilidad. Es importante asegurarse de que la ventana o lente esté asegurada de manera robusta y fiable a la carcasa exterior para que no se salga, o se caiga durante el uso del dispositivo de administración de fármacos. Lograr una conexión robusta de este tipo entre una ventana o el componente de la lente y la carcasa puede ser un desafío técnico.

Un ejemplo conocido de lograr esto es formar los componentes juntos como un moldeo de doble inyección. Sin embargo, esto requiere una herramienta costosa y limita el material (habitualmente polímeros) y las posibles opciones de impresión para las piezas. Como alternativa, la ventana y la carcasa se pueden acoplar juntas. Sin embargo, para garantizar que se realice una conexión robusta, se requiere una profundidad razonable de interacción entre las partes para acomodar características de acoplamiento flexibles. Esta disposición puede complicar la impresión de la ventana o lente y puede incrementar el tamaño total del dispositivo. Otra opción podría ser unir las partes utilizando una cinta adhesiva o de doble cara. Sin embargo, el uso de adhesivos y cinta requiere un control cuidadoso en el entorno de producción y puede tener importantes implicaciones de costo y complejidad.

El documento DE102007018696 describe una carcasa para un dispositivo de administración de fármacos de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1.

En 189 A1 se describe un dispositivo de administración de fármacos con una parte de carcasa exterior tubular con una abertura central que aloja una pieza moldeada portadora de un acoplamiento con una lupa. La pieza moldeada está trabada a un manguito interior mediante ganchos con púas previstos en la pieza moldeada, encajando dichos ganchos en un rebajo en el manguito interior el cual, a su vez, está sujeto dentro de la parte de la carcasa tubular. En el documento WO 98/26834 A1 una inserción de ventana está situada en una abertura y descansa sobre una pared de la carcasa mientras está en contacto con una plataforma en el lado opuesto, quedando con ello la ventana retenida en la carcasa. La plataforma está provista de pivotes de retención para permitir la fijación de películas a la plataforma, extendiéndose los pivotes hacia la ventana. El documento WO 02/092153 A2 se refiere a un dispositivo de inyección de medicamentos. Una primera sección de una lente se extiende por debajo de una carcasa del aparato, mientras que una segunda parte lateral se extiende debajo de un botón pulsador. La lente de plástico está adherida al cuerpo principal de la carcasa.

Es un objeto de la presente invención proporcionar una carcasa y un inyector tipo pluma que superen las limitaciones de los métodos de unión anteriores, al tiempo que proporcionen una unión robusta entre la carcasa y una inserción.

Esto se consigue mediante una carcasa de acuerdo con la reivindicación 1 y mediante un inyector tipo pluma con las características de la reivindicación 8. Un aspecto de la presente invención es proporcionar un dispositivo de retención o bloqueo para asegurar una inserción a una carcasa que se activa preferiblemente durante el ensamblaje de la carcasa o el dispositivo de administración de fármacos. Esto se logra mediante un componente adicional, tal como una abrazadera, que se fija a la envoltura externa de la carcasa. Este componente adicional está provisto de una orejeta o enganche que se aplica a un rebaje previsto en la inserción. En otras palabras, la unión de la inserción

dentro de la envoltura externa de la carcasa se consigue proporcionando una muesca o rebaje dentro de la inserción que se engancha mediante una orejeta o enganche de un componente separado el cual, a su vez, se fija a la envoltura externa de la carcasa.

Preferiblemente, la abertura se forma en una superficie lateral de la envoltura externa. La forma de la abertura puede adaptarse sustancialmente a la forma de la inserción. La abertura puede formar un orificio que se extiende perpendicular o sustancialmente perpendicular a un eje longitudinal de la envoltura externa y/o la carcasa. La dirección de inserción principal para la inserción puede ser entonces desde una dirección radialmente hacia afuera con respecto a dicho eje longitudinal. De acuerdo con una realización adicional, la abertura puede ser una abertura u agujero de una sola pieza con una superficie de pared interna continua. En otras palabras, la abertura no está formada por el ensamblaje de dos componentes de envoltura externa que tienen muescas de medio círculo o similares que se juntan para formar una abertura. En su lugar, la abertura es de forma cerrada.

Preferiblemente, el componente o abrazadera adicional está unido permanentemente a la envoltura externa durante el ensamblaje del dispositivo de administración de fármacos. Sin embargo, también es posible retener la inserción dentro de la abertura de la envoltura externa mediante un componente que está unido de manera liberable a la envoltura externa. En este último caso, el acoplamiento entre la orejeta o el terminal del componente adicional y la inserción debe ser tal que se evite la pérdida involuntaria de la inserción.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, la inserción tiene, además, al menos una cola o enganche que se extiende por debajo de la envoltura externa o en un rebaje formado dentro de la envoltura externa. De esta manera, la inserción se mantiene dentro de la envoltura externa, mientras que el componente adicional (abrazadera) sirve principalmente para bloquear la inserción en su lugar. Como una alternativa, la cola o el enganche de la inserción se une a un componente adicional (en lugar de la propia envoltura externa) que está preferiblemente fijado permanentemente a la envoltura externa.

Se puede lograr una conexión robusta entre la inserción y la envoltura externa si la cola o el enganche de la inserción está ubicado en un lado y el rebaje en el que se acopla la orejeta o enganche del otro componente (abrazadera) está ubicado en el lado opuesto de la inserción. Por lo tanto, la inserción es sujeta desde dos lados opuestos.

En la realización descrita anteriormente, la inserción está provisto de una característica macho, tal como una cola o enganche, y una característica hembra, tal como una muesca o rebaje, para bloquear la inserción dentro de la abertura de la envoltura externa. Como una alternativa, la inserción puede proporcionarse solo con características macho que se acoplen a las características hembras correspondientes de la envoltura externa y/o los componentes unidos a la envoltura externa o viceversa, es decir, la inserción tiene solo características hembras que encajan con características machos de la envoltura externa y/o componentes unidos a la misma.

Para un ajuste apretado de la inserción en la abertura, el extremo o punta de la cola o enganche puede estar ranurado, de modo que se evite de manera efectiva un movimiento indeseado de la inserción, especialmente en la dirección lateral. La orejeta y/o el enganche de la inserción y/o el componente adicional pueden ser al menos parcialmente elástico de manera que durante el ensamblaje, se proporciona a las secciones respectivas un nivel de pre-tensión durante la instalación, eliminando así la holgura que resulta de las tolerancias de fabricación.

Un ejemplo típico de una inserción es una ventana translúcida o transparente que permite a un usuario ver el número de dosis seleccionado, p. ej., de un manguito con números previsto dentro de la carcasa. Preferiblemente, la inserción comprende una lente de aumento que mejora la legibilidad del valor de la dosis seleccionada. Sin embargo, la invención no se limita a una inserción de ventana. Como alternativa, la inserción puede ser un acoplamiento, un miembro activador o una etiqueta con información, tal como el nombre del fabricante o el nombre de un medicamento. Además, la invención no está limitada a realizaciones con solo una única inserción.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, la superficie posterior de la inserción (la cara que mira hacia el interior de la envoltura externa) está provisto de una impresión o marca. De esta forma, la abertura de la ventana se puede definir clara y exactamente y también se pueden aplicar las marcas de alineación del número de dosis. Esta disposición tiene la ventaja adicional de que las superficies impresas no están expuestas y, por lo tanto, no se rayan ni desgastan durante el uso.

Preferiblemente, el componente adicional (abrazadera) que está unido a la envoltura externa es un componente de carcasa interna o una inserción de carcasa fijada a la carcasa externa. Típicamente, un alojamiento interno se acopla o interactúa con componentes internos del dispositivo de administración de fármacos, en particular componentes del mecanismo de accionamiento tal como un elemento de marcado de dosis, un elemento de visualización (manguito de número), un miembro de accionamiento y/o un miembro de acoplamiento.

Para aumentar aún más la robustez de la conexión entre la inserción y la envoltura externa, la envoltura externa puede estar provista de al menos un saliente o una protuberancia que se extiende dentro de la abertura para

soportar la inserción. En otras palabras, la inserción puede descansar preferiblemente sobre dos salientes opuestos, mientras que el mecanismo de bloqueo arriba mencionado sirve principalmente para fijar la inserción en la envoltura externa. Preferiblemente, al menos un saliente se proporciona como una porción escalonada o desviada prevista en el borde o límite de la abertura.

5 La inserción puede ser un elemento similar a una placa y/o un elemento que tiene una forma que es sustancialmente menor en altura en una dirección perpendicular al eje longitudinal de la envoltura o carcasa externa cuando se recibe en la abertura que se extiende en longitud y/o anchura en un plano sustancialmente paralelo a dicho eje longitudinal. Se ha demostrado que es eficaz si al menos la superficie inferior o posterior de la inserción que mira hacia el interior de la envoltura externa tiene una forma que se adapta a la superficie interior de la envoltura en la
10 sección que comprende la abertura. La forma exterior de la inserción puede tener un contorno redondeado para minimizar las lesiones y ofrecer un háptico atractivo.

El rebaje se puede formar en una superficie lateral de la inserción, preferiblemente en la cara lateral distal (es decir, dirigida al extremo de la aguja). La superficie lateral puede extenderse sustancialmente de forma transversal con respecto a la superficie exterior o frontal de la inserción cuando la inserción es recibida en la abertura. La superficie
15 lateral también se puede caracterizar como la superficie del borde de la inserción. Para mejorar las condiciones de ensamblaje, la superficie lateral puede estar escalonada o tener al menos una sección a modo de escalón, de manera que la inserción se solape al menos parcialmente con el borde de la abertura y se apoye en la superficie exterior de la envoltura externa. al tiempo que también puede ser soportado por la superficie de la pared interna de la abertura y/o el componente adicional (abrazadera) en la dirección lateral.

20 De acuerdo con otro aspecto de la invención, sustancialmente a lo largo de la totalidad de la circunferencia de la inserción la superficie lateral está en contacto con una superficie de un orificio interior de la abertura. Para asegurar una utilización eficiente del espacio, la superficie lateral puede configurarse en términos de altura, de manera que simplemente se extienda entre la superficie externa e interna de la envoltura externa cuando la inserción está unida a la abertura. Esto también puede proporcionar una transición suave entre la superficie exterior de la envoltura y la
25 inserción. Sin embargo, para un asiento firme mejorado de la inserción, la superficie lateral, respectivamente, el grosor de la inserción en las secciones del borde de la inserción puede variar, especialmente en el rebaje y/o la cola.

Un inyector tipo pluma de acuerdo con la presente invención puede incluir un cartucho y una carcasa como se mencionó anteriormente, en donde la envoltura externa de la carcasa engloba o protege, al menos en parte, el cartucho y/o los componentes del mecanismo de accionamiento para establecer y administrar una dosis desde el
30 cartucho.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, el componente adicional (abrazadera) de la carcasa es un componente de carcasa interior ubicado, al menos en parte, dentro de la envoltura externa, en donde el mecanismo de accionamiento comprende un elemento de visualización tal como un manguito con números, situado interpuesto entre la envoltura externa y el componente de la carcasa interior. En otras palabras, la envoltura externa y el
35 componente de la carcasa interior (abrazadera) pueden proporcionarse coaxialmente entre sí y, además, coaxialmente con respecto al elemento de visualización. Preferiblemente, la envoltura externa y/o el componente de la carcasa interior se acopla o interactúa con el elemento de visualización y/o componentes adicionales del mecanismo de accionamiento.

El inyector tipo pluma de la presente invención puede ser un dispositivo de un solo uso o un dispositivo reutilizable. Preferiblemente, el inyector tipo pluma es un dispositivo de inyección reajutable que permite el cambio de un
40 cartucho vacío por un nuevo cartucho y para reajustar el mecanismo de accionamiento, de modo que el inyector tipo pluma se puede reutilizar para diferentes cartuchos. Sin embargo, el inyector tipo pluma y su carcasa se pueden utilizar de manera similar en un dispositivo que debe desecharse si el cartucho está vacío.

El cartucho del inyector tipo pluma puede contener un producto medicinal tal como un medicamento. El término
45 "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
50 anteriormente mencionado,

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 vena profunda o tromboembolismo pulmonar, síndrome coronario agudo (ACS), angina, infarto de miocardio, cáncer, degeneración macular, inflamación, fiebre del heno, aterosclerosis y/o
55 artritis reumatoide,

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 tal como retinopatía diabética,

- 5 en donde en una realización adicional el compuesto farmacéuticamente activo comprende al menos una insulina humana o un análogo o derivado de insulina humana, péptido similar a 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.

- 10 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 la que Lys en la posición B29 puede estar reemplazada por Pro; insulina humana Ala(B26); insulina humana Des(B28-B30); insulina humana Des(B27) e insulina humana Des (B30).

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

- 20 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-NH₂.

Derivados de exendina-4 se seleccionan, por ejemplo, de 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),
25 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),
30 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); o
des Pro36 [Asp28] exendina-4(1-39),
des Pro36 [IsoAsp28] exendina4(1-39),
35 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),
40 des Pro36 [Met(O)14 Trp(02)25, IsoAsp28] exendina-4(1-39),
en donde el grupo -Lys6-NH₂ 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,
H-(Lys)6-des Pro36, Pro38 [Asp28] exendina-4(1-39)-NH2,
- 5 H-Asn-(Glu)5 des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] exendina-4(1-39)-NH2,
des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
H-(Lys)6-des Pro36 [Trp(02)25, Asp28] exendina-4(1-39)-Lys6-NH2,
- 10 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,
- 15 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,
- 20 des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
H-Asn-(Glu)5 des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
H-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,
- 25 H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] exendina-4(1-39)-NH2,
H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Trp(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;
- 30 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los derivados de exendina-4 anteriormente mencionados.
- Las hormonas son, por ejemplo, hormonas de la hipófisis u hormonas del hipotálamo o péptidos reguladores activos y sus antagonistas como se enumeran en Rote Liste, ed. 2008, Capítulo 50, tales como gonadotropina (folitropina, lutropina, coriongonadotropina, menotropina), somatropina (somatropin), desmopresina, terlipresina, gonadorelina, triptorelina, leuprorelina, buserelina, nafarelina, goserelina.
- 35 Un polisacárido es, por ejemplo, un glucosaminoglucano, un ácido hialurónico, una heparina, una heparina de bajo peso molecular o una heparina de peso molecular ultrabajo o un derivado de la misma, o una forma sulfatada, p. ej., una forma poli-sulfatada de los polisacáridos antes mencionados, y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los

misimos. Un ejemplo de una sal farmacéuticamente aceptable de una heparina de bajo peso molecular poli-sulfatada es enoxaparina sódica.

Los anticuerpos son proteínas plasmáticas globulares (~150 kDa) que también se conocen como inmunoglobulinas que comparten una estructura básica. Dado que tienen cadenas de azúcares añadidas a los residuos aminoácidos, son glicoproteínas. 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, tetraméricas con cuatro unidades de Ig tal como IgM de peces teleósteos o pentámeras con cinco unidades de Ig, tal como IgM de mamífero.

El monómero Ig es una molécula en forma de "Y" que consiste en cuatro cadenas polipeptídicas; 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 larga; cada una de las cadenas ligeras es de aproximadamente 220 aminoácidos de larga. Las cadenas pesadas y ligeras contienen cada una enlaces disulfuro intracatenarios 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 el que dos láminas β crean una forma de "sándwich", mantenidas juntas por interacciones entre cisteínas conservadas y otros aminoácidos cargados.

Existen cinco tipos de cadenas pesadas de Ig de mamíferos indicadas por α , δ , ϵ , γ y μ . El tipo de cadena pesada presente define el isotipo de anticuerpo; estas cadenas se encuentran en anticuerpos IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, respectivamente.

Distintas cadenas pesadas difieren en tamaño y composición; α y γ contienen aproximadamente 450 aminoácidos y δ aproximadamente 500 aminoácidos, mientras que μ y ϵ tienen aproximadamente 550 aminoácidos. Cada una de las cadenas pesadas tiene dos regiones, la región constante (CH) y la región variable (VH). En una especie, la región constante es esencialmente idéntica en todos los anticuerpos del mismo isotipo, pero difiere en anticuerpos de diferentes isotipos. Las cadenas pesadas γ , α y δ tienen una región constante compuesta por tres dominios de Ig en tándem, y una región de bisagra para mayor flexibilidad; las cadenas pesadas μ y ϵ 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 clon de células B. La región variable de cada una de las cadenas pesadas tiene aproximadamente 110 aminoácidos de longitud y está compuesta de un solo dominio de Ig.

En los mamíferos, hay dos tipos de cadenas ligeras de inmunoglobulina indicadas 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 uno de los anticuerpos contiene dos cadenas ligeras que son siempre idénticas; sólo un tipo de cadena ligera, κ o λ , está presente por anticuerpo en mamíferos.

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

Un "fragmento de anticuerpo" contiene al menos un fragmento de unión a antígeno como se definió anteriormente, y exhibe esencialmente la misma función y especificidad que el anticuerpo completo del que se deriva el fragmento. La digestión proteolítica limitada con papaína escinde el prototipo de Ig en tres fragmentos. Dos fragmentos amino-terminales idénticos, que contienen cada uno una cadena L completa y aproximadamente la mitad de una cadena H, son los fragmentos de unión a antígeno (Fab). El tercer fragmento, de tamaño similar pero que contiene la mitad carboxilo terminal de ambas cadenas pesadas con su enlace disulfuro intracatenario, es el fragmento cristizable (Fc). El Fc contiene hidratos de carbono, unión al complemento y sitios de unión a FcR. La digestión con pepsina limitada produce un único fragmento F(ab')₂ que contiene tanto fragmentos Fab como la región de bisagra, incluido el enlace disulfuro intracatenario H-H. F(ab')₂ es divalente para la unión al antígeno. El enlace disulfuro de F(ab')₂ puede escindirse con el fin de obtener Fab'. Además, las regiones variables de las cadenas pesada y ligera se pueden fusionar juntas para formar un fragmento variable de cadena única (scFv).

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., sales que tienen un catión seleccionado de álcali o metal alcalino, p. ej., Na⁺, K⁺ o Ca²⁺, o un ion amonio N⁺(R1)(R2)(R3)(R4), en donde R1 a R4, independientemente uno del otro, 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 (Ed.), Mark Publishing Company, Easton, Pa., EE.UU., 1985 y en Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Los solvatos farmacéuticamente aceptables son, por ejemplo, hidratos.

- 5 A continuación, la invención se describirá a modo de ejemplo y con referencia a los dibujos esquemáticos en los que:

la Figura 1 muestra una vista en perspectiva de una carcasa de acuerdo con una primera realización;

la figura 2 muestra una vista en sección de la carcasa de la Figura 1;

la Figura 3 muestra una vista en perspectiva de una inserción de la carcasa de la Figura 1;

- 10 la Figura 4 muestra un detalle en sección agrandada de la carcasa de la Figura 1; y

la Figura 5 muestra un detalle en sección agrandada adicional de la carcasa de la Figura 1.

- La carcasa 1 representada en las Figuras 1 y 2 comprende principalmente una envoltura externa 2, una abrazadera en forma de una carcasa interna 3 y una inserción 4 en forma de una lente o ventana de aumento. La envoltura externa 2 es un elemento tubular que tiene una abertura en forma de un agujero largo en el que se coloca la inserción 4. La abertura está formada en la superficie lateral de la envoltura externa 2. La dimensión exterior de la inserción 4 corresponde a la forma de la abertura en la envoltura externa 2, de manera que la envoltura externa 2 está completamente cerrada por la inserción 4. La carcasa tiene un extremo proximal (lado de la derecha en la Figura 1) y un extremo distal opuesto.

- La carcasa interna 3 es un elemento tubular escalonado en el lado distal que tiene un collar 5 que tiene un diámetro exterior que es idéntico al diámetro exterior de la envoltura externa 2, de manera que el collar 5 de la carcasa interna 3 forma una sección de la superficie externa de la carcasa 1. La carcasa interna 3 comprende, además, un área de acoplamiento que tiene un diámetro exterior que corresponde al diámetro interno de la envoltura externa 2, de manera que el área de acoplamiento 6 es recibida y se acopla en la envoltura externa 2. El área de acoplamiento 6 puede estar provista de características de hilo o de bayoneta para unir el soporte de cartucho a la carcasa interna 3. El área de acoplamiento 6 de la carcasa interna 3 tiene, además, una muesca o ranura que se acopla mediante una orejeta o reborde 7 proporcionado en la superficie interna de la envoltura externa 2 para ajustar la carcasa interna 3 en su lugar dentro de la envoltura externa 2. Por lo tanto, la carcasa interna 3 está unida firmemente a la envoltura externa 2 de manera que se evita al menos cualquier movimiento axial relativo entre la envoltura externa 2 y la carcasa interna 3.

- La carcasa interna 3 tiene, además, una porción 8 en forma de manguito con un diámetro exterior reducido que forma así un espacio anular entre la superficie interna de la envoltura externa 2 y la superficie exterior de la carcasa interna 3. La parte similar a un manguito de la carcasa interna 3 puede estar provista de una rosca externa 9 para la interacción con un elemento de visualización tal como un manguito con números 15.

- La inserción 4 se muestra en la Figura 3 con más detalle. De acuerdo con una realización de la presente invención, la inserción 4 es o puede comprender una ventana transparente que incluye una lente de aumento 10. En la realización mostrada en la Figura 3, la inserción 4 tiene una forma alargada con un rebaje 11 previsto en un lado y una cola 12 o enganche previsto en un lado opuesto. El rebaje 11 está formado en una superficie lateral distal de la inserción 4. La cola 12 se extiende desde la superficie lateral proximal de la inserción 3 en una dirección opuesta al rebaje 11. La inserción 4 puede estar ligeramente retenida en la envoltura externa 2 para fines de ensamblaje, tal como se indica en el extremo libre de la cola 12 y el labio 14 en el lado opuesto. Además, el lado posterior de la inserción 4, es decir, el lado orientado hacia el interior de la envoltura externa 2, puede estar impreso o marcado tal como se indica mediante el número de referencia 16. La cola 12 presenta un cierto número de ranuras formadas en el extremo de la punta de la cola 12.

- La conexión entre la inserción 4 y la envoltura externa 2 se representa en las Figuras 4 y 5 con más detalle. Como puede verse de la Figura 5, la cola 12 de la inserción 4 se aplica debajo de la superficie interna de la envoltura externa 2. Además, una orejeta 13 prevista en el área de acoplamiento 6 de la carcasa interior 3 se acopla con el rebaje 11 de la inserción 4. Además, la inserción 4 puede estar soportada por salientes o protuberancias (no mostrados) de la envoltura externa 2 o la carcasa interna 3.

- De acuerdo con el ejemplo preferido de la presente invención, la carcasa interna 3 está unida rígida y permanentemente a la envoltura externa 2 durante el proceso de ensamblaje del dispositivo de administración de fármacos. La inserción 4 está retenida dentro de la abertura de la envoltura externa 2. Se ubica preferiblemente en los salientes que se extienden a lo largo de cada lado de la abertura en línea con el eje longitudinal principal del dispositivo. Estos salientes evitan que la inserción sea empujada a través de la abertura hacia la envoltura externa 2. Tal como se mencionó anteriormente, la inserción tiene una característica de cola 12 en un extremo que se ubica

debajo de la pared interna de la envoltura externa 2. En el extremo opuesto de una característica de cola 12, el rebaje 11 está formado en la inserción. Este rebaje 11 está diseñado para acoplarse con una característica de orejeta 13 de la carcasa interna 3, creando así un subconjunto conectado robustamente.

- 5 A diferencia de la realización representada en las Figuras 1 a 5, la inserción 4 puede tener sólo características de retención machos que se aplican a las características hembras correspondientes de la envoltura externa 2, o componentes adicionales de la carcasa o la inserción pueden tener solamente características de retención hembra, que se aplican a las características machos correspondientes de la envoltura externa 2 o componentes adicionales de la carcasa. Además, se pueden proporcionar características de retención adicionales para la inserción.

Números de referencia:

- | | |
|----|---------------------------------|
| 10 | 1 carcasa |
| | 2 envoltura externa |
| | 3 carcasa interna (abrazadera) |
| | 4 inserción |
| | 5 collar |
| 15 | 6 área de acoplamiento |
| | 7 reborde |
| | 8 porción similar a un manguito |
| | 9 hilo |
| | 10 lente |
| 20 | 11 rebaje |
| | 12 cola |
| | 13 orejeta |
| | 14 labio |
| | 15 elemento de visualización |
| 25 | 16 marca |

REIVINDICACIONES

1. Carcasa para un dispositivo de administración de fármacos, comprendiendo la carcasa una envoltura externa (2) con una abertura, una inserción (4) recibida dentro de la abertura y una abrazadera (3) fijada a la envoltura externa (2), en donde la inserción (4) tiene al menos un rebaje (11) que está acoplado por una orejeta (13) de la abrazadera (3) para retener la inserción (4) dentro de la abertura de la envoltura externa (2), en donde la inserción (4) tiene al menos una cola (12) o enganche que se extiende por debajo de la envoltura externa (2) o en un rebaje formado dentro de la envoltura externa (2), caracterizado por que la cola (12) está ubicada en un lado de la inserción (4) opuesto al lado que tiene el rebaje (11), y en donde la abrazadera (3) es un componente de la carcasa interior o una inserción de la carcasa fijada a la envoltura externa (2).
2. Carcasa de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que la inserción (4) es una ventana transparente o translúcida.
3. Carcasa de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que la inserción (4) comprende una lente de aumento (10).
4. Carcasa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que el lado que mira radialmente hacia el interior de la inserción (4) está provisto de una marca (16).
5. Carcasa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la envoltura externa (2) está provista de al menos un saliente que se extiende en la abertura para soportar la inserción (4).
6. Carcasa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la inserción (4) es un elemento similar a una placa.
7. Carcasa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que el rebaje (11) está formado en una superficie lateral de la inserción (4).
8. Inyector tipo pluma, con un cartucho y una carcasa (1) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, englobando la envoltura externa (2) de la carcasa (1), al menos en parte, un mecanismo de accionamiento para establecer y administrar una dosis desde el cartucho.
9. Inyector tipo pluma de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado por que la abrazadera de la carcasa es un componente de carcasa interior (3) ubicado, al menos en parte, dentro de la envoltura externa (2), en donde el mecanismo de accionamiento comprende un elemento de visualización (15) situado interpuesto entre la envoltura externa (2) y el componente de la carcasa interior (3).
10. Inyector tipo pluma de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 o 9, caracterizado por que el cartucho contiene un producto medicinal tal como un medicamento.
11. Inyector tipo pluma de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizado por que el inyector tipo pluma es un dispositivo de inyección reajutable.

Fig. 1

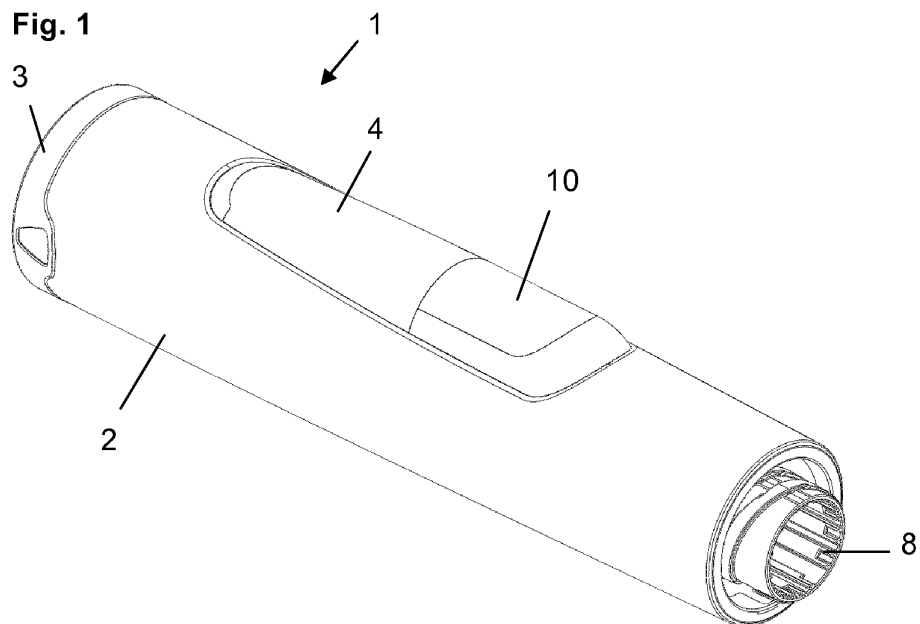


Fig. 2

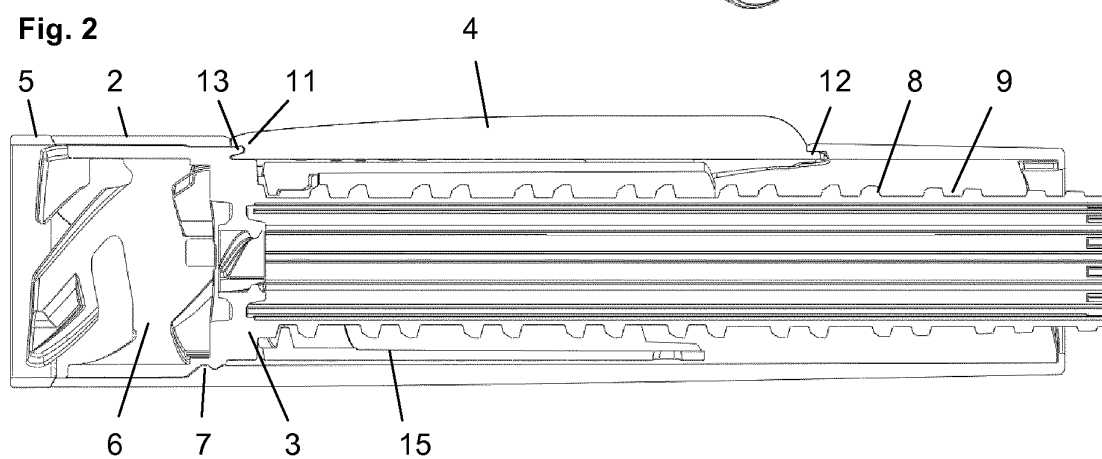


Fig. 4

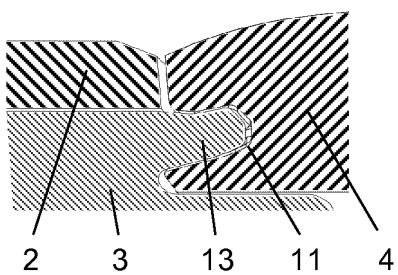


Fig. 5

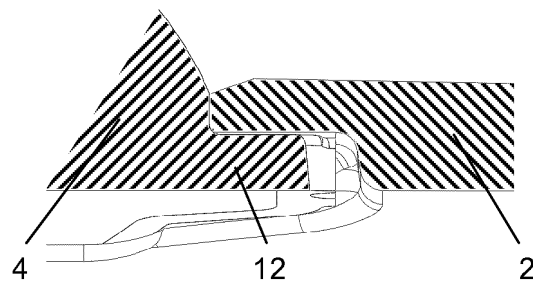


Fig. 3

