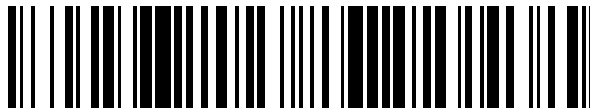


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 035**

51 Int. Cl.:

A61M 5/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2012** **E 16156580 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018** **EP 3045189**

54 Título: **Inyector y método de ensamblaje**

30 Prioridad:

14.10.2011 US 201161547667 P

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

05.07.2018

73 Titular/es:

**AMGEN, INC (100.0%)
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks CA 91320, US**

72 Inventor/es:

**TAN-MALECKI, FRANCISCA;
FORSTER, RON;
NUNN, SCOTT;
HOLT, MARK D.;
TRAN, SON y
MOBERG, SHELDON**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 675 035 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 y método de ensamblaje

5 Esta patente se dirige a un inyector y, en particular, a un inyector prellenado.

Los inyectores se usan para suministrar fluidos médicos, tal como fármacos líquidos, a un paciente. En particular, el inyector proporcionará el fluido al paciente a través de una aguja, cánula o catéter que define una trayectoria de flujo al paciente. Algunos inyectores tienen un depósito que se ensambla por el fabricante ya conectado a la trayectoria del flujo. Sin embargo, estos depósitos se proporcionan normalmente vacíos por el fabricante al paciente o prestador de servicios médicos (por ejemplo, médico, enfermera, ayudante de servicios médicos, etc.), y después el depósito se llena en el momento del uso. Como alternativa, el inyector puede usarse en combinación con un depósito que se proporciona al paciente o prestador de servicios médicos prellenado.

15 En cualquier caso, el inyector debe prepararse antes del uso. Por ejemplo, si el depósito se proporciona vacío, entonces el depósito debe llenarse. Para hacer esto, una jeringa se llena con el fármaco a suministrar, y luego el fármaco se inyecta en el depósito a través de un puerto de entrada. Antes de la inyección, el puerto de entrada debe esterilizarse limpiando la superficie exterior con una toallita de alcohol, por ejemplo. De manera similar, antes de que el depósito prellenado se conecte a la trayectoria de flujo en el inyector alternativo, los conectores coincidentes deben esterilizarse, limpiando la superficie con una toallita de alcohol.

En cualquier caso, el uso del inyector requiere material y tiempo adicional. Los documentos US 2004/133159 y WO 2010/029054 divulgan inyectores para distribuir medicación.

25 Como se expone en más detalle a continuación, la presente divulgación expone un inyector mejorado que incorpora alternativas ventajosas a los dispositivos convencionales y métodos antes analizados.

La invención se define en la reivindicación 1.

30 La pared del recipiente puede ser una pared rígida o una pared flexible.

De acuerdo con cualquiera de lo anterior, el conjunto de sello puede ser una pared unitaria flexible que tiene una superficie interior que define la superficie interior del conjunto de sello. La pared unitaria flexible puede definir un septo dispuesto por la abertura y unido de manera fija a la pared del recipiente. Como alternativa, la pared del recipiente puede definir una perforación, y la pared flexible unitaria puede definir un tapón que puede moverse a lo largo de la perforación. En tal caso, la pared del recipiente puede definir un extremo cerrado opuesto al tapón y un extremo abierto en el que el tapón se dispone. Como una alternativa adicional, la pared del recipiente puede definir una perforación con una abertura en comunicación fluida con un primer extremo de la perforación, y la pared flexible unitaria define un septo dispuesto por la abertura y unido de manera fija a la pared del recipiente, comprendiendo además el recipiente un tapón que se dispone dentro de un segundo extremo de la perforación y es móvil a lo largo de la perforación.

45 En la alternativa al párrafo anterior, el conjunto de sello puede incluir una pared flexible con una superficie interior que define la superficie interior del conjunto de sello, y una barrera limpia dispuesta en el exterior de la pared flexible para definir un espacio limpio encerrado entre la pared flexible y la barrera limpia, la punta de la aguja del recipiente dispuesta a través de la barrera limpia en el espacio limpio en el estado de almacenamiento. La pared del recipiente puede definir una perforación, y la pared flexible y la barrera limpia pueden definir cada una un tapón que es móvil a lo largo de la perforación. Además, el recipiente puede incluir un respiradero en comunicación fluida con el espacio entre la barrera limpia y la pared flexible, respiradero que puede formarse en la barrera limpia o dentro de la superficie interior de la pared del recipiente. Además, la pared del recipiente puede definir un extremo cerrado opuesto a los tapones y un extremo abierto en el que los tapones se disponen. En la alternativa, la pared del recipiente puede definir una perforación con una abertura en comunicación fluida con un primer extremo de la perforación, y la pared flexible y la barrera limpia pueden definir cada una un septo dispuesto por la abertura, incluyendo además el recipiente un tapón que está dispuesto dentro de un segundo extremo de la perforación y es móvil a lo largo de la perforación.

50 De acuerdo con cualquiera de lo anterior, el sistema de suministro de fluido puede incluir unos tubos flexibles limpios conectados en un primer extremo a la aguja de recipiente rígida y en un segundo extremo a una aguja de inyección rígida limpia recibida dentro de la cubierta limpia que cierra la aguja de inyección rígida limpia.

60 De acuerdo con cualquiera de lo anterior, el accionador puede adaptarse para mover la aguja del recipiente repetidamente entre el estado de almacenamiento y el estado de suministro.

65 De acuerdo con cualquiera de lo anterior, el accionador puede adaptarse para retrasar el movimiento de la aguja de recipiente desde el estado de almacenamiento al estado de suministro después de recibir una entrada.

De acuerdo con cualquiera de lo anterior, el inyector puede incluir un dispositivo de entrada mecánico, electromecánico o eléctrico acoplado al accionador.

5 De acuerdo con cualquiera de lo anterior, el producto de fármaco puede incluir un volumen de un agente de estimulación de eritropoyesis, un factor de estimulación de colonia de granulocito, un bloqueador TNF, un factor de estimulación de colonia de granulocito pegilado, un anticuerpo específico de receptor de interleucina, un anticuerpo específico de receptor IGF (receptor de Factor del Crecimiento de Insulina), un anticuerpo específico TGF o un anticuerpo específico PCSK9 (Proteína Convertasa Subtilisina/Kexina Tipo 9).

10 De acuerdo con otro aspecto de la presente divulgación, un método de ensamblaje de un inyector puede incluir llenar un depósito estéril de un recipiente con un producto de fármaco en condiciones estériles, definiéndose el depósito por una superficie interior de una pared del recipiente y una superficie interior de un conjunto de sello. El método puede incluir además insertar una punta de una aguja de recipiente rígida, sin enfundar y limpia parcialmente a través del conjunto de sello en condiciones de habitación limpia después de llenar el depósito estéril para definir un estado de almacenamiento, y unir la aguja de recipiente a un accionador en condiciones de habitación limpia, el accionador adaptándose para mover la aguja de recipiente desde el estado de almacenamiento a un estado de suministro en el que la aguja de recipiente se dispone a través de la superficie interior del conjunto de sello en el depósito estéril.

20 De acuerdo con este aspecto, la pared del recipiente puede ser una pared rígida o una pared flexible.

25 Se cree que la divulgación se entenderá mejor a partir de la siguiente descripción tomada junto con los dibujos adjuntos. Algunas de las figuras pueden haberse simplificado por la omisión de elementos seleccionados con el fin de mostrar más claramente otros elementos. Tales omisiones de elementos en algunas figuras no son necesariamente indicativas de la presencia o ausencia de elementos particulares en ninguna de las realizaciones ejemplares, excepto como pueda subrayarse explícitamente en la correspondiente descripción escrita. Ninguno de los dibujos está necesariamente a escala.

30 La Fig. 1 es una vista en sección transversal de una realización de un inyector no de acuerdo con la presente invención con una aguja de recipiente rígida sin enfundar en un estado de almacenamiento en el que la aguja penetra parcialmente en una pared unitaria del recipiente;

la Fig. 2 es una vista en perspectiva de una plantilla usada con el recipiente del inyector de la Fig. 1 para controlar la penetración de la pared unitaria flexible del recipiente por la aguja del recipiente;

35 la Fig. 3 es una vista en sección transversal del inyector de la Fig. 1, con la aguja de recipiente en un estado de suministro en el que la aguja penetra en la pared unitaria del recipiente de manera que se dispone a través de una superficie interior de la pared flexible de un depósito estéril;

la Fig. 4 es una vista esquemática de una instalación de fabricación en la que los inyectores de acuerdo con la presente divulgación pueden llenarse y ensamblarse;

40 la Fig. 5 es una vista en sección transversal de una realización alternativa de un inyector no de acuerdo con la presente invención con una aguja de recipiente rígida y sin enfundar en un estado de almacenamiento en el que la aguja penetra parcialmente en una pared unitaria del recipiente;

la Fig. 6 es una vista en sección transversal de una realización alternativa adicional de un inyector no de acuerdo con la presente invención con una aguja de recipiente rígida y sin enfundar en un estado de almacenamiento en el que la aguja penetra parcialmente en una pared unitaria del recipiente;

45 la Fig. 7 es una vista en sección transversal de una realización de un inyector de acuerdo con la presente divulgación, con una aguja de recipiente rígida en un estado de almacenamiento en el que la aguja penetra parcialmente en una barrera limpia, pero no una pared flexible, de un conjunto de sello;

la Fig. 8 es una vista en sección transversal de una realización alternativa de un inyector de acuerdo con la presente divulgación, con una aguja de recipiente rígida en un estado de almacenamiento en el que la aguja penetra parcialmente en una barrera limpia, pero no en una pared flexible, de un conjunto de sello;

50 la Fig. 9 es una vista en sección transversal de una variante a la realización de la Fig. 8 que incluye respiraderos para evacuar un espacio limpio entre una pared flexible y una barrera limpia dispuesta exteriormente cuando una aguja de recipiente asociada se mueve entre un estado de almacenamiento y un estado de suministro;

la Fig. 10 es una vista en sección transversal de una variante adicional a la realización de la Fig. 8 que incluye derivaciones para evacuar un espacio limpio entre una pared flexible y una barrera limpia dispuesta exteriormente cuando una aguja de recipiente asociada se mueve entre en un estado de almacenamiento y un estado de suministro;

55 la Fig. 11 es una vista en sección transversal del recipiente de la Fig. 10 en un estado intermedio con las derivaciones en comunicación fluida con un espacio limpio definido entre una pared flexible y una barrera limpia;

60 la Fig. 12 es una vista esquemática de un conjunto adicional de recipiente y un sistema de suministro de fluido que puede usarse para preservar una condición estéril dentro del recipiente;

la Fig. 13 es una vista en sección transversal de un inyector de acuerdo con otra realización adicional de la presente divulgación donde una condición estéril se mantiene en un depósito hasta el accionamiento del sistema de suministro de fluido;

65 la Fig. 14 es una vista en sección transversal de una variante del inyector ilustrado en la Fig. 13;

la Fig. 15 es una vista en sección transversal de una variante adicional del inyector ilustrado en la Fig. 13; y

la Fig. 16 es un diagrama de flujo que ilustra un método de ensamblaje de un inyector de acuerdo con la presente divulgación.

En términos generales, un inyector de acuerdo con la presente divulgación incluye un recipiente, un sistema de suministro de fluido y un accionador. Aunque la referencia se hace a un inyector, que en algunos casos puede mencionarse como un dispositivo de suministro que asegura que un volumen establecido de producto de fármaco se suministre, se entenderá que esta divulgación también abarca dispositivos de infusión, que en algunos casos pueden referirse a un dispositivo de suministro que asegura que un índice particular de suministro se logre. Debería entenderse que los términos inyector e infusor pueden usarse de manera intercambiable cuando se hace referencia a realizaciones en la memoria descriptiva.

Como se ilustra en las Figs. 1-3 y 5-11, el recipiente puede incluir una pared con una superficie interior y un conjunto de sello con una superficie interior, las superficies interiores de la pared y el conjunto de sello definiendo un depósito estéril cerrado lleno de un producto de fármaco. Además, el sistema de suministro de fluido ilustrado en estas realizaciones puede incluir una aguja de recipiente rígida, sin enfundar y limpia que tiene una punta dispuesta solo parcialmente a través del conjunto de sello en un estado de almacenamiento, y dispuesta a través de la superficie interior del conjunto de sello en el depósito estéril en un estado de suministro. El inyector puede además incluir un accionador que se adapta para mover la aguja de recipiente desde el estado de almacenamiento al estado de suministro, lo que puede implicar el movimiento de la aguja en relación con el recipiente o del recipiente en relación con la aguja, como se analiza en más detalle a continuación.

Como se ilustra en las Figs. 1, 3 y 4-6, el conjunto de sello puede ser una pared unitaria flexible que tiene una superficie interior que define la superficie interior del conjunto de sello, y la punta de la aguja de recipiente puede disponerse parcialmente en la pared unitaria. Como alternativa, como se ilustra en las Figs. 7-11, el conjunto de sello puede incluir una pared flexible con una superficie interior que define la superficie interior del conjunto de sello, y una barrera limpia dispuesta en el exterior de la pared flexible para definir un espacio limpio encerrado entre la pared flexible y la barrera limpia. De acuerdo con tales realizaciones, la punta de la aguja de recipiente se dispone a través de la barrera limpia en el espacio limpio en el estado de almacenamiento.

Otras realizaciones adicionales se analizarán en el contexto de cada una de las realizaciones ilustradas en este documento.

En referencia ahora a la Fig. 1, un inyector 100 se ilustra en este caso. El inyector 100 incluye un recipiente 102, un sistema de suministro de fluido 104 y un accionador 106.

El recipiente 102 (que también puede mencionarse como cartucho en este documento) incluye una pared 110 con una superficie interior 112 y una superficie exterior 114. Aunque una pared unitaria 110 (es decir, de una pieza) se ha ilustrado en la Fig. 1 que define tanto la superficie interior como exterior 112, 114, se entenderá que de acuerdo con otras realizaciones la pared 110 puede incluir una pluralidad de capas con diferentes capas que definen las superficies interior y exterior 112, 114.

De acuerdo con ciertas realizaciones de la presente divulgación, la pared 110 es rígida. De acuerdo con otras realizaciones, la pared 110 puede ser flexible, ya sea de acuerdo con la naturaleza del material que define la pared o de acuerdo con la naturaleza de la estructura de la pared (por ejemplo, una construcción de fuelle). La pared 110 puede fabricarse de vidrio, metal o polímero, por ejemplo. En particular, las versiones de polímero pueden fabricarse de policarbonato, polipropileno, polietileno (tal como polietileno de alta densidad), politetrafluoroetileno, polímero olefínico cíclico, copolímero olefínico cíclico, polímero olefínico de Cristal Zenith (disponible en Daikyo Seiko, Ltd., Japón), nailon o resinas de ingeniería por ejemplo. En cuanto a las versiones flexibles de la pared 110, puede usarse goma de butilo, goma basada en silicio, goma basada en látex, goma revestida, así como películas de polímero de múltiples capas, tal como puede incluir polietileno (tal como polietileno de baja densidad) y polipropileno.

La pared 110 puede tener una forma generalmente cilíndrica, con un saliente 120 que separa una primera sección cilíndrica 122 con un primer diámetro en sección transversal de una segunda sección cilíndrica 124 con un segundo diámetro en sección transversal, el primer diámetro en sección transversal siendo menor que el segundo diámetro en sección transversal. La pared 110 puede también definir dos extremos abiertos 126, 128 opuestos. La pared 110, o más particularmente la superficie interior 112 de la pared 110, puede también definir una perforación 130.

El recipiente 102 puede incluir una pared flexible unitaria 140 (que puede también denominarse sello o septo) que tiene una superficie interior 142 y una superficie exterior 144. La pared 140 puede disponerse en el primer extremo abierto 126 definido por la pared 110 y unido de manera fija a la pared 110 del recipiente 102 de manera que existe un movimiento relativo limitado entre la pared 140 y la pared 110, por ejemplo en los puntos de unión de la pared 140 con la pared 110 por el extremo abierto o la abertura 126.

Además, las superficies interiores 112, 142 de la pared 110 y la pared flexible 140 pueden definir, al menos en parte, un depósito estéril cerrado 150 que se llena con un producto de fármaco 160, descrito en más detalle a continuación. La pared 140 puede fabricarse de bromobutilo, clorobutilo, o goma de clorobromobutilo, goma de fluoropolímero, goma natural, goma basada en silicio, silicio, o santopreno, por ejemplo.

El recipiente 102 puede también incluir un tapón o pistón 170 con superficies interior y exterior 172, 174. El pistón 170 puede recibirse dentro del extremo 128 definido por la pared 110, y puede ser móvil a lo largo de la perforación 130 entre los extremos 126, 128 del recipiente 102. De acuerdo con tal realización, el depósito 150 dentro del que el producto de fármaco 160 se dispone puede definirse por las superficies interiores 112, 142, 172 de las paredes 110, 140 y el pistón 170.

El recipiente 102 puede usarse junto con el sistema de suministro de fluido 104, las porciones relevantes del cual se ilustran en la Fig. 1. En particular, el sistema de suministro de fluido 104 puede incluir una aguja de recipiente rígida 180 sin enfundar y limpia que tiene una punta 182. Como se ilustra, la punta 182 se dispone solo parcialmente en la pared flexible 140 en un estado de almacenamiento. La penetración de la punta 182 de la aguja 180 en la pared 140 puede controlarse a través de un número de métodos y/o mecanismos. Por ejemplo, la Fig. 2 ilustra una plantilla que puede usarse en combinación con el recipiente 102 para controlar la profundidad a la que la punta 182 penetra en la pared 140.

El sistema de suministro de fluido 104 puede también incluir una aguja de inyección 190 con una punta 192. La punta 192 de la aguja de inyección 190 puede cubrirse con una protección de aguja 194 para evitar el contacto con y la contaminación de la punta 192. La aguja de recipiente 180 y la aguja de inyección 190 pueden conectarse mediante una cánula o tubo 200, que puede ser una cánula flexible de acuerdo con algunas realizaciones de la presente divulgación. La aguja 190, como la aguja 180, puede hacerse de acero inoxidable, por ejemplo.

El sistema de suministro de fluido 104 puede usarse junto con el accionador 106, mencionado anteriormente e ilustrado esquemáticamente en la Fig. 1. El accionador 106 puede adaptarse para mover la aguja de recipiente 180 entre el estado de almacenamiento ilustrado en la Fig. 1 y el estado de suministro ilustrado en la Fig. 3. En el estado de suministro, la aguja de recipiente 180 se dispone a través de la superficie interior 142 de la pared flexible 140 en el depósito estéril 150.

El movimiento de la aguja 180 entre los estados puede ocurrir en una variedad de maneras. Por ejemplo, la aguja 180 puede mantenerse fija en relación con el alojamiento del inyector 100, y el recipiente 102 puede moverse en relación con la aguja 180 y el alojamiento. Como alternativa, el recipiente 102 puede mantenerse fijo en relación con el alojamiento, y la aguja 180 puede moverse en relación con el recipiente 102 y el alojamiento. También puede ser posible que tanto el recipiente 102 como la aguja 180 se muevan en relación con el alojamiento del inyector 100. Se entenderá que todas estas acciones pueden abarcarse dentro de la afirmación de que el accionador 106 se adapta para mover la aguja de recipiente 180 entre los estados de almacenamiento y suministro.

El accionador 106 puede ser mecánico, electromecánico o eléctrico. Por ejemplo, el accionador 106 puede incluir un solenoide, palanca accionada a motor, motor con engranaje asociado, etc. Puede ser incluso posible proporcionar una pestaña o botón unido al recipiente 102 o la aguja 180 para permitir que el usuario logre el movimiento relativo entre el recipiente 102 y la aguja 180 manualmente. De hecho, el recipiente 102 puede recibirse dentro de una pestaña o botón que se oprime en el alojamiento cuando el inyector 100 se activa para mover el recipiente 102 en relación con la aguja (fija) 180.

El accionador 106 puede mover la aguja de recipiente 180 entre los estados de almacenamiento y suministro moviendo la aguja 180 desde el estado de almacenamiento al estado de suministro, o moviendo la aguja 180 desde el estado de suministro al estado de almacenamiento. De hecho, el accionador puede mover la aguja de recipiente 180 entre los estados de almacenamiento y suministro repetidamente (es decir, múltiples veces o repeticiones). Además, el accionador 106 puede mover la aguja de recipiente 180 inmediatamente después de recibir una entrada o señal (por ejemplo, como se genera a través de la pulsación o manipulación de un botón, conmutador u otro dispositivo de entrada, que puede ser de naturaleza mecánica, electromecánica o eléctrica, acoplado al accionador 106), o puede retrasar el movimiento de la aguja de recipiente 180 entre los estados de almacenamiento y suministro algún periodo de tiempo después de recibir la entrada. De acuerdo con una realización particular, el accionador 106 puede retrasar el movimiento de la aguja 180 desde el estado de almacenamiento al estado de suministro hasta después de tal retraso de tiempo.

Como se ha mencionado antes, el depósito 150 se describe como estéril, mientras que la aguja de recipiente 180 se describe como limpia. Estos términos describen la condición del depósito 150 o la aguja 180 como consecuencia de su ensamblaje en condiciones que asegurarán un nivel específico de libertad frente a la contaminación, en el que un objeto o dispositivo estéril se entiende que tiene un nivel relativamente mayor de libertad frente a la contaminación que un objeto o dispositivo limpio. A modo de ejemplo no limitante, los conceptos de esterilidad y limpieza pueden analizarse con referencia al dibujo esquemático de la Fig. 4, análisis que se reconocerá que se aplica no solo a la realización ilustrada en las Figs. 1 y 3, si no a todas las realizaciones descritas en este documento.

La Fig. 4 ilustra una instalación de fabricación 250, y puede usarse para analizar un proceso de fabricación que se realiza dentro de la instalación 250. Se apreciará que la instalación 250 se divide en una pluralidad de espacios 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, divisiones que pueden mantenerse a través del uso de paredes permanentes o semi-permanentes u otras barreras. Tal como se entiende, algunos espacios o regiones pueden dividirse sin barreras o paredes, si no que pueden separarse simplemente en un nivel de organización en su lugar.

Adicionalmente, se reconocerá que un número mayor o menor de espacios o una disposición alternativa de los espacios puede usarse, dichos números o disposiciones diferentes de espacios siendo fácilmente determinables por un experto en la materia.

5 Los componentes del recipiente 102 (paredes 110, 140 y tapón/pistón 170) entrarán en la instalación 250 a través del espacio 252, en el que los componentes se esterilizan usando tecnología de haz de electrones, por ejemplo. Como alternativa, los componentes de recipiente pueden esterilizarse a través de otros procedimientos de esterilización actualmente conocidos (por ejemplo tratamiento con dióxido de cloro o peróxido de hidrógeno de fase de vapor) u otros procedimientos de esterilización desarrollados más tarde cuando los componentes entran en la
10 instalación 250 en puntos de entrada 252, 264, 266. El recipiente 102 pasará entonces al espacio 254 para llenarse con el producto de fármaco. El espacio 254 puede operarse como una habitación limpia aséptica de Clase 100. Una habitación limpia de clase 100 es una en la que el número de partículas de tamaño de 0,5 µm o mayor permitido por pie cúbico de aire es menor que 100. Una vez que se ha realizado el llenado y el tapón 170 se ha dispuesto en el extremo 128 del recipiente 102, el recipiente 102 y el producto de fármaco 160 se mueven a través del espacio de
15 transferencia 256 (también operado como una habitación limpia de Clase 100, en el que algunas realizaciones también son asépticas) antes de recibirse dentro del espacio de almacenamiento 258.

Los recipientes 102 se mueven desde el espacio de almacenamiento 258 al área de inspección 260 (aséptica en algunas realizaciones), en la que los recipientes 102 se inspeccionan antes del ensamblaje con el sistema de suministro de fluido 104, el accionador 106 y otros elementos del inyector 100. Ya que el producto de fármaco 160 se contiene dentro del recipiente sellado 102 en este punto, el área de inspección puede operarse como una habitación limpia de Clase 10 000. Una vez inspeccionado, el recipiente estéril 102 prellenado puede pasar del espacio de inspección 260 al espacio de ensamblaje 262.

25 De manera similar al espacio de inspección 260, el espacio de ensamblaje 262 puede operarse como una habitación limpia aséptica de Clase 10 000. Los materiales que se pasan a la habitación limpia desde los espacios 264, 266 pueden estar en condición estéril, o pueden esterilizarse usando tecnología de haz de electrones, por ejemplo. Dentro del espacio de ensamblaje 262, el sistema de suministro de fluido 104 se conecta al recipiente 102 una vez que la superficie 144 de la pared/septo 140 se ha esterilizado limpiando la superficie 144 con una toallita de alcohol,
30 por ejemplo. Debido al nivel menor de limpieza, el sistema de suministro de fluido 104 puede mencionarse como limpia, pero no necesariamente estéril. Sin embargo, ya que la aguja de recipiente 180 no penetra a través de la pared 140, el depósito 150 y el producto de fármaco 160 permanecen estériles (es decir, a un nivel superior de limpieza). El resto del inyector 100 también puede ensamblarse en el espacio 262 antes de que el inyector 100 pase al espacio de empaquetamiento 268, con algunos aspectos del inyector (por ejemplo, el accionador 106)
35 ensamblándose potencialmente con el recipiente 102 o el sistema de suministro de fluido 104 antes del ensamblaje de recipiente 102 y el sistema de suministro de fluido 104.

Se reconocerá que la realización del inyector 100 ilustrado en las Figs. 1 y 3 es simplemente una realización ejemplar de acuerdo con la presente divulgación. Para este fin, las Figs. 5 y 6 ilustran variantes del inyector ilustrado en las Figs. 1 y 3.

De acuerdo con la realización de la Fig. 5, el inyector 300 incluye un recipiente 302, un dispositivo de suministro de fluido 304 y un accionador 306. De manera similar a la realización de las Figs. 1 y 3, el recipiente 302 incluye una pared 310 con superficies interior y exterior 312, 314. Además, la pared 310 puede tener dos extremos opuestos 320, 322 con la superficie interior 312 de la pared 310 que define una perforación 324 entre los extremos opuestos 320, 322.

Sin embargo, a diferencia del recipiente 102, el recipiente 302 tiene un tope fijo 325 que cierra el extremo 320. Además, aunque el recipiente 302 tiene una pared unitaria flexible 330 con superficies interior y exterior 332, 334, la pared 330 se dispone dentro del extremo 322 del recipiente 302, y así realiza el papel de tapón/pistón 170 en el recipiente 102. Posteriormente, la pared 330 es móvil a lo largo de la perforación 324 entre los extremos opuestos 320, 322. Además las superficies interiores 312, 322 de las paredes 310, 330 definen un depósito estéril 340 en el que un producto de fármaco se dispone.

55 De acuerdo con esta realización, el dispositivo de suministro de fluido 304 puede incluir una aguja de recipiente 360 rígida, sin enfundar y limpia que tiene una punta 362. La punta 362 de la aguja 360, como la punta 182 de la aguja 180, se dispone solo parcialmente en la pared flexible 330 en un estado de almacenamiento, con el accionador 306 provocando que la punta 362 se mueva entre el estado de almacenamiento y el estado de suministro en el que la punta 362 se dispone a través de la superficie interior 332 de la pared flexible 330 en el depósito estéril 340. La aguja de recipiente 360 puede estar en comunicación fluida con una aguja de inyección 370 que tiene una punta 372 cubierta con una protección 374 a través de una cánula 380 recibida dentro de una varilla de pistón 382, por ejemplo, varilla 382 que puede usarse para mover el tapón/pistón 330 entre los extremos 320, 322 del recipiente 302.

65 La Fig. 6 muestra una variante relacionada de cerca con lo ilustrado en la Fig. 5. De acuerdo con la variante ilustrada en la Fig. 6 un recipiente tiene una pared 390 con superficies interiores y exteriores 392, 394. Sin embargo, a

diferencia de los recipientes analizados antes, la pared 390 define un extremo cerrado 396 y un extremo abierto 398. El recipiente también incluye una pared flexible 400, como la pared 330 de la realización de la Fig. 5, pared 400 que es móvil dentro del recipiente entre el extremo abierto 398 y el extremo cerrado 396. De acuerdo con esta realización, una estructura separada no necesita cerrar uno de los extremos 396, 398 porque la pared 390 ya define el extremo cerrado 396 por sí misma. Por ese motivo, el extremo cerrado 396 puede redimensionarse para que sea radialmente mayor de lo ilustrado en la Fig. 6.

Habiendo así analizado una pluralidad de realizaciones en las que el conjunto de sello incluye solo una pared unitaria flexible, una pluralidad adicional de realizaciones se analizarán en referencia a las Figs. 7-11 en las que el conjunto de sello incluye una pluralidad de paredes y/o sellos. Esta estructura también puede mencionarse como un sello compartimentalizado (o septo en referencia a la Fig. 7, o tapón con referencia a las Figs. 8-11).

En referencia primero a la Fig. 7, un inyector 450 incluye un recipiente 452, un sistema de suministro de fluido 454 y un accionador 456.

El recipiente 452 incluye una pared 460 con una superficie interior 462 y una superficie exterior 464. Al igual que el recipiente de las Figs. 1 y 2, la pared 460 puede tener una forma generalmente cilíndrica, con un saliente 470 que separa una primera sección cilíndrica 472 con un primer diámetro en sección transversal de una segunda sección cilíndrica 474 que tiene un segundo diámetro en sección transversal, el primer diámetro en sección transversal siendo menor que el segundo diámetro en sección transversal. La pared 460 también puede definir dos extremos abiertos 476, 478 opuestos. La pared 460, o más particularmente la superficie interior 462 de la pared 460, puede también definir una perforación 480.

A diferencia del recipiente 102 de las Figs. 1 y 3, el recipiente 452 de la Fig. 7 tiene un conjunto de sello que incluye más de una única pared unitaria. El conjunto de sello del recipiente 452 incluye una pared flexible 490 y una barrera limpia 492. La pared flexible 490 tiene una superficie interior 494 y una superficie exterior 496, mientras que la barrera limpia 492 tiene una superficie interior 498 y una superficie exterior 500. Las superficies interiores 462, 494 de la pared 460 y la pared flexible 490 definiendo un depósito estéril 510 cerrado y lleno con un producto de fármaco 520. Por otro lado, la barrera limpia 492 se dispone en el exterior de la pared flexible 490 para definir un espacio limpio 530 encerrado entre la pared flexible 490 y la barrera limpia 492. El espacio limpio 530 puede definirse mediante la superficie interior 462 de la pared 460, la superficie exterior 496 de la pared flexible 490 y la superficie interior 498 de la barrera limpia 492.

Como se ilustra, el recipiente 452 también puede incluir un tapón o pistón 540 con superficies interior y exterior 542, 544. El pistón 540 puede recibirse dentro del extremo 478 definido por la pared 460, y puede moverse a lo largo de la perforación 480 entre los extremos 476, 479 del recipiente 452. De acuerdo con tal realización, el depósito 510 dentro del que el producto de fármaco 520 se dispone puede definirse por las superficies interiores 462, 494, 542 de las paredes 460, 490 y el pistón 540.

La realización de la Fig. 7 también incluye el sistema de suministro de fluido 454 que comprende una aguja de recipiente 550 rígida, sin enfundar y limpiar que tiene una punta 552 dispuesta a través de la barrera limpia 492 en el espacio limpio 530 en un estado de almacenamiento, y dispuesta a través de la superficie interior 494 de la pared flexible 490 en el depósito estéril 510 en un estado de suministro. En este sentido, la aguja de recipiente 550 solo penetra parcialmente en el conjunto de sello. El sistema de suministro de fluido 454 también puede incluir una aguja de inyección 560 con una punta 562 cubierta al menos inicialmente con una protección de aguja 564 para evitar el contacto con y la contaminación de la punta 562. La aguja de recipiente 550 y la aguja de inyección 560 pueden conectarse por una cánula o tubo 570, que puede ser una cánula flexible de acuerdo con algunas realizaciones de la presente divulgación.

Como era el caso con la realización de las Figs. 1 y 3, la presente divulgación incluye un número de variantes para la realización ilustrada en la Fig. 7, variantes que se ilustran en las Figs. 8-11.

La realización de la Fig. 8 es similar a la realización de la Fig. 7 en la manera en que la realización de la Fig. 5 era similar a las Figs. 1 y 3. En particular, el conjunto de sello del inyector 600 de acuerdo con la realización de la Fig. 8 se dispone en un recipiente 602 en el lugar del tapón/pistón 540 ilustrados en relación con el recipiente 452. Es decir, el recipiente 602 incluye una pared 604 que define una perforación 606, y una pared flexible 608 y una barrera limpia 610 que definen cada una un tapón que es móvil a lo largo de la perforación 606. Aunque la pared 604 del recipiente 602 no define extremos abiertos y cerrados opuestos en la realización ilustrada, tal alternativa es posible según la presente divulgación similar a la Fig. 6.

Las Figs. 9-11 ilustran variantes de la realización ilustrada en la Fig. 8, variantes que incluyen características adicionales para permitir que el espacio o región entre la pared flexible y la barrera limpia se evacúe o vacíe. Estas características adicionales pueden mencionarse como respiraderos, válvulas o derivaciones, pero todas estas estructuras permiten que los gases escapen del espacio o región entre la pared flexible y la barrera limpia cuando un accionador mueve la aguja de recipiente asociada desde un estado de almacenamiento a un estado de suministro. Esto no sugiere que la pared interior y la barrera exterior no puedan permanecer separadas, por ejemplo, a través

del uso de un separador o separadores, de acuerdo con otras realizaciones de la presente divulgación. Sin embargo, las alternativas de las Figs. 9-11 ilustran opciones para evacuar el espacio limpio como aquellas realizaciones donde la pared interior y la barrera exterior se juntan.

5 Un recipiente 650 se ilustra en la Fig. 9 incluyendo una pared 652 y un conjunto de sello, incluyendo el conjunto una pared flexible 654 y una barrera limpia 656. La pared flexible 654 tiene una superficie interior 658 y una superficie exterior 660, mientras que la barrera limpia 654 tiene una superficie interior 662 y una superficie exterior 664. Una superficie interior 668 de la pared 652 y la superficie interior 658 de la pared flexible 654 que definen un depósito estéril cerrado 670 lleno de un producto de fármaco 680. Por otro lado, la barrera limpia 656 se dispone en el exterior de la pared flexible 654 para definir un espacio limpio 690 encerrado entre la pared flexible 654 y la barrera limpia 656. El espacio limpio 690 puede definirse por la superficie interior 668 de la pared 652, la superficie exterior 660 de la pared flexible 652 y la superficie interior 662 de la barrera limpia 656.

15 Como también se ilustra en la Fig. 10, un sistema de suministro de flujo 700 que incluye una aguja de recipiente 702 se usa en conjunto con el conjunto de sello. La aguja de recipiente 702 se ilustra en el estado de almacenamiento, en el que la aguja de recipiente 702 se dispone a través de la barrera limpia 656 por lo que una punta 704 de la aguja 702 se dispone en el espacio limpio 690. La punta 704 penetrará en la pared flexible 654 y profundizará en el depósito 670 en un estado de suministro, que no se muestra. Se reconocerá que la aguja 702 no se dibuja a escala particularmente en cuanto a su longitud, como es cierto para otras realizaciones ilustradas en este documento.

20 En comparación con las realizaciones antes analizadas, el recipiente 650 ilustrado en la Fig. 9 incluye al menos un respiradero 710. Los respiraderos 710 están en comunicación fluida con el espacio limpio 690 entre la barrera limpia 656 y la barrera flexible 654. Los respiraderos 710 se accionan selectivamente para permitir que el gas atrapado entre la barrera limpia 656 y la pared flexible 654 escape a través de los respiraderos 710 cuando el conjunto de sello se mueve entre el estado de almacenamiento ilustrado y el estado de suministro, en el que la barrera limpia 656 avanza en la dirección de la pared flexible 654 para permitir que la punta 704 de la aguja de recipiente 702 penetre a través de la pared 654. Sin embargo, los respiraderos 710 pueden estar en una condición sellada en relación con el entorno hasta el accionamiento, por ejemplo, mediante un cambio en la presión dentro del espacio limpio 690.

25 Tal como se ilustra, los respiraderos 710 se disponen dentro de la barrera limpia 656 y se extienden entre la superficie interior 662 y la superficie exterior 664 de la barrera 656. Una solapa 712 cubre el extremo del respiradero 710 próximo a la superficie exterior 664, y por tanto sella el extremo del respiradero 710 hasta que se acciona el respiradero, preservando la limpieza del espacio 690 entre la barrera limpia 656 y la pared flexible 654. Como alternativa, los respiraderos 710 pueden disponerse, por ejemplo, en la pared 652 del recipiente 650.

30 Las Figs. 10 y 11 ilustran una variante adicional del sistema de la Fig. 8, en el que un recipiente 720 incluye una pared 722 y un conjunto de sello, incluyendo el conjunto una pared flexible 724 y una barrera limpia 726. La pared flexible 724 tiene una superficie interior 728 y una superficie exterior 730, mientras la barrera limpia 726 tiene una superficie interior 732 y una superficie exterior 734. Una superficie interior 738 de la pared 722 y la superficie interior 728 de la pared flexible 724 definen un depósito estéril cerrado 740 lleno de producto de fármaco 750. Por otro lado, la barrera limpia 726 se dispone en el exterior de la pared flexible 724 para definir un espacio limpio 760 encerrado entre la pared flexible 724 y la barrera limpia 726. El espacio limpio 760 puede definirse por la superficie interior 738 de la pared 722, la superficie exterior 730 de la pared flexible 722 y la superficie interior 732 de la barrera limpia 726.

35 Como también se ilustra en la Fig. 10, un sistema de suministro de fluido 770 que incluye una aguja de recipiente 772 se usa en conjunto con el conjunto de sello. La aguja de recipiente 772 se ilustra en el estado de almacenamiento, en el que la aguja de recipiente 772 se dispone a través de la barrera limpia 726 por lo que una punta 774 de la aguja 772 se dispone en el espacio limpio 760. La punta 774 penetrará en la pared flexible 724 y profundizará en el depósito 740 en un estado de suministro, que no se muestra.

40 En comparación con las realizaciones antes analizadas, el recipiente 720 ilustrado en la Fig. 10 incluye al menos una derivación o respiradero 780. Las derivaciones 780 están en comunicación fluida con el depósito 740. Las derivaciones 780 se accionan selectivamente para permitir que el gas atrapado entre la barrera limpia 726 y la pared flexible 724 escape a través de las derivaciones 780 en el depósito 740 cuando el conjunto de sello se mueve entre el estado de almacenamiento ilustrado y el estado de suministro, en el que la barrera limpia 726 avanza en la dirección de la pared flexible 724 para permitir que la punta 774 de la aguja de recipiente 772 penetre a través de la pared 724.

45 Sin embargo, las derivaciones 780 no están en comunicación fluida con el espacio limpio 760 hasta que la pared flexible 724 se ha movido desde el estado de almacenamiento ilustrado en la Fig. 10 a un estado intermedio ilustrado en la Fig. 11. Como se ilustra en las Figs. 10 y 11, las derivaciones 780 pueden definirse en la superficie interior 738 de la pared 722, y como se ilustra pueden adoptar la forma de una ranura 782 formada en la pared 722. La ranura 782 puede tener un extremo distal 784 y un extremo proximal 786. Como se reconocerá, hasta que la superficie exterior 730 de la pared flexible 724 se mueve más allá del extremo distal 784 de las ranuras 782, el depósito 740 está en una condición sellada en relación con el espacio limpio 760. Sin embargo, una vez que la

superficie exterior 730 de la pared flexible 724 se mueve más allá del extremo distal 784 de las ranuras 782, los gases atrapados entre la barrera limpia 726 y la pared flexible 724 pueden escaparse al depósito 740. Esto puede facilitar el movimiento de la barrera 726 y la aguja 770 hacia la pared flexible 724.

5 Aunque todas las realizaciones anteriores se han enfocado en un grado u otro en un sistema de suministro de fluido parcialmente dispuesto a través de un conjunto de sello, existen otras alternativas donde la aguja de recipiente no se dispone a través del conjunto de sello, o donde la aguja de recipiente se dispone totalmente a través del conjunto de sello. Tres de tales alternativas se ilustran en las Figs. 12-14.

10 La Fig. 12 ilustra un inyector 800 con un recipiente 802, un sistema de suministro de fluido 804 y un accionador 806. De manera similar a las realizaciones antes ilustradas, el accionador 806 provocaría que el sistema de suministro 804 se dispusiera a través de un conjunto de sello asociado con el recipiente 802 en el estado de suministro, y por tanto, que estuviera en comunicación fluida con el interior del recipiente 802. Sin embargo, como se ha mencionado antes, en el estado de almacenamiento ilustrado en la Fig. 12, el sistema de suministro de fluido no se encuentra ni
15 siquiera parcialmente dispuesto a través del conjunto de sello.

Para este fin, el recipiente 802 incluye al menos una pared flexible 810, que puede estar en la forma de un septo o un tapón de acuerdo con la presente divulgación. La pared flexible 810 tiene una superficie interior 812 y una
20 superficie exterior 814. Adicionalmente, el sistema de suministro de fluido 804 incluye una aguja de recipiente 816, una aguja de inyección 818 y un conducto flexible 820 que conectan la aguja de recipiente 816 y la aguja de inyección 818. Tanto la aguja de recipiente 816 como la aguja de inyección 818 se reciben dentro de una cubierta 822, 824 que preserva la limpieza de la aguja 816, 818. La cubierta 822 puede mencionarse como caperuza, mientras que la cubierta 824 puede mencionarse como protección. También se incluye una toallita de alcohol 826
25 dispuesta entre la pared flexible 810 y la cubierta 822, toallita 826 que puede mantenerse en una condición estanca para mantener la saturación de alcohol.

De acuerdo con la presente divulgación, antes de iniciarse la acción del accionador 806, la toallita 826 se saca de entre la pared flexible 810 y la cubierta 822. Por ejemplo, un extremo de la toallita 826 puede disponerse fuera del alojamiento del inyector 800 para permitir que el extremo se agarre y la toallita 826 se saque del inyector 800. Como
30 alternativa, el extremo de la toallita 826 puede unirse a otro aspecto del inyector 800, tal como un revestimiento que cubre una superficie adhesiva del inyector 800 que se unirá al paciente, de manera que cuando el revestimiento se retira para exponer la superficie adhesiva, la toallita 826 se saca del inyector 800 también. La retirada de la toallita esteriliza la superficie 814 de la pared 810 y la superficie opuesta 828 de la caperuza 822. El accionador 806 mueve entonces la aguja de recipiente 816 a través de la caperuza 822 y la pared flexible 810.
35

Las Figs. 13 y 14, por otro lado, ilustran realizaciones en las que la aguja de recipiente se dispone a través de la pared flexible (definiendo el tapón o septo) y una válvula se usa para sellar el depósito frente a la aguja de inyección. La válvula también puede usarse para controlar el flujo de producto de fármaco desde el depósito en el recipiente. De esta manera, la válvula puede usarse para medir una cantidad de producto de fármaco desde el depósito, o para
40 retrasar el flujo del producto de fármaco hasta que un retraso de tiempo ha pasado en relación con la recepción de una entrada desde un dispositivo de entrada (por ejemplo, botón o conmutador), por ejemplo.

Como tal, la Fig. 13 ilustra un inyector 850 con un recipiente 852, un sistema de suministro de fluido 854 y un accionador 856. El recipiente 852 incluye al menos una pared flexible 860, que puede tener la forma de un septo según la realización ilustrada. La pared flexible 860 tiene una superficie interior 862 y una superficie exterior 864. Adicionalmente, el sistema de suministro de fluido 854 incluye una aguja de recipiente 866, una aguja de inyección 868 y una cánula o tubo flexible 870 que conecta la aguja de recipiente 866 y la aguja de inyección 868. La aguja de inyección 868 puede recibirse dentro de una cubierta 872 que preserva la limpieza de la aguja 868.
45

Por otro lado, la aguja de recipiente 866 (y en particular una punta 874 de la aguja de recipiente 866) se dispone a través de la pared flexible 860 a través de la superficie interior 862. La aguja 866 está así en comunicación fluida con un depósito estéril 860 y un producto de fármaco 890 dispuesto dentro del depósito 880. La comunicación fluida entra la aguja de recipiente 866 y la aguja de inyección 868 se interrumpe por una válvula 900 dispuesta en o a lo largo del tubo flexible 870, válvula 900 que puede definir un límite entre la porción estéril del inyector 850 y la porción
50 limpia del inyector 850. Así, a diferencia de otras realizaciones analizadas antes en relación con las Figs. 1-12, el accionador 856 del inyector 850 no se usa para mover la aguja de recipiente 866 en relación con la pared flexible 860, si no en su lugar para manipular la válvula entre un estado cerrado en el que la comunicación fluida se interrumpe entre las agujas 866, 868 y un estado abierto en el que la aguja de recipiente 866 está en comunicación fluida con la aguja de inyección 868.
55

Se reconocerá que la válvula 900 puede adoptar una variedad de formas y contornos, dos de los cuales se ilustran en las Figs. 13 y 14. En particular, la Fig. 13 ilustra una realización del inyector 850 en el que una válvula rotativa 900 se dispone en el tubo flexible 870, o tiene un miembro de válvula interno que está en comunicación fluida con la trayectoria de flujo de fluido definida entre la aguja de recipiente 866 y la aguja de inyección 868. La Fig. 14, en comparación, ilustra una realización del inyector en el que una válvula de constricción 902 se dispone a lo largo del tubo flexible 870, y así coopera con una superficie exterior del tubo 870 para interrumpir la comunicación fluida entre
60

la aguja de recipiente 866 y la aguja de inyección 868.

Las realizaciones como se ilustran en las Figs. 13 y 14 también funcionarían bien con un recipiente que tiene una aguja permanentemente unida, de manera que el recipiente tiene la forma de una jeringa, por ejemplo.

Se entenderá además que las realizaciones ilustradas en las Figs. 13 y 14 pueden modificarse además para incorporar un conjunto de sello que incluye una pluralidad de paredes y/o sellos, tal como se ilustra en la Fig. 7, por ejemplo. La Fig. 15 ilustra tal realización.

En particular, la Fig. 15 ilustra un inyector 920 con un recipiente 922, un sistema de suministro de fluido 924, un accionador 926 y un conjunto de sello 928. El sistema de suministro de fluido 924 puede incluir una aguja de recipiente 930, una aguja de inyección 932 y una cánula o tubo flexible 934 que conecta la aguja de recipiente 930 y la aguja de inyección 932. La aguja de inyección 932 puede recibirse dentro de una cubierta 936 que preserva la limpieza de la aguja 932. La aguja 932 también puede estar en comunicación fluida selectiva con un depósito estéril 940 y un producto de fármaco 942 dispuesto dentro del depósito 940 por medio de una válvula 944 dispuesta en o a lo largo del tubo flexible 934. De esta manera, el inyector 920 es similar al ilustrado en las Figs. 13 y 14.

Sin embargo, el conjunto de sello 928 del inyector 920 también tiene una pared flexible 950 y una barrera limpia 952. La pared flexible 950 y la barrera limpia 952 tienen cada una superficies interior y exterior, con la superficie interior de la pared flexible 950 definiendo, en parte, el depósito estéril cerrado 940. Por otro lado, la barrera limpia 952 se dispone en el exterior de la pared flexible 950 para definir un espacio limpio 954 encerrado entre la pared flexible 950 y la barrera limpia 952 en el que una punta 956 de la aguja de recipiente 930 puede disponerse.

En este sentido, la realización de la Fig. 15 tiene dos barreras potenciales: una en la forma de la válvula 944 y una segunda en la forma de la colocación de la punta 956 dentro del espacio limpio 954. De hecho, la válvula 944 puede controlarse para proporcionar un retraso en la inyección del producto de fármaco 942 después de que la aguja de recipiente 930 se haya hecho penetrar a través de la pared flexible 950 en el depósito 940.

Tal como se reconocerá, los dispositivos según la presente divulgación pueden tener una o más ventajas en relación con la tecnología convencional, una cualquiera o más de las cuales pueden estar presentes en una realización particular según las características de la presente divulgación incluida en esa realización. Como un ejemplo, estas realizaciones mantienen la esterilidad del producto de fármaco hasta el tiempo de su uso. Como otro ejemplo, el potencial para la mezcla del producto de fármaco se limita o elimina antes del tiempo de uso. Como otro ejemplo adicional, el suministro no pretendido del producto de fármaco se limita o evita antes del tiempo de uso.

Con fines solo ilustrativos, la Fig. 16 proporciona un método 1000 adicional para ensamblar dispositivos de suministro de acuerdo con cualquiera de las realizaciones antes analizadas. El método 1000 sigue el flujo de procesamiento general mencionado antes en relación con la Fig. 4. Sin embargo, en lugar de referirse a clasificaciones de habitación limpia de acuerdo con el Estándar Federal de Estados Unidos 209E, se hace referencia a clasificaciones de habitación limpia según el estándar GMP EU. Además, el método 1000 proporciona trayectorias opcionales adicionales (representadas como una rama izquierda o derecha) que pueden seguirse en el ensamblaje del dispositivo de suministro. Consecuentemente, el método 100 de la Fig. 16 puede verse como suplementario al análisis anterior en relación con la Fig. 4.

El método 1000 para ensamblar los dispositivos de suministro comienza en bloque 1002. Los recipientes usados en el dispositivo se almacenan inicialmente en cubas selladas. Como se ha mencionada antes, estos recipientes pueden ser o pueden estar esterilizados en algún punto. En el bloque 1002, las cubas se desembolsan, por ejemplo usando un desembolsador automático en una habitación limpia de Grado C. En el bloque 1004, el sello Tyvek se pela (por ejemplo, mediante un robot) y se retira, por ejemplo, en un espacio operado como una habitación limpia de Grado A, quizás con un aislante en un espacio operado de otra forma como una habitación limpia de Grado C.

Los recipientes se llenan y los tapones se unen, y luego los recipientes vuelven a anidarse en cubas abiertas, en el bloque 1006, en un espacio operado como una habitación limpia de Grado A, quizás dentro de un aislante en un espacio operado de otra manera como una habitación limpia de Grado C. Desde este punto, dos trayectorias alternativas diferentes, o ramas, son posibles.

Los recipientes llenos pueden dejarse en las cubas abiertas en el bloque 1008. Las cubas pueden transportarse y llevarse a un espacio de almacenamiento (por ejemplo, habitación fría) en el bloque 1010.

Si el camino del bloque 1008, 1010 se sigue, entonces el método 1000 puede continuar con las cubas que se transfieren para procesamiento a una sala de inspección en el bloque 1012. Los recipientes llenos se sacan entonces de la anidación desde las cubas abiertas en el bloque 1014, y se suministran a una máquina de inspección automática en el bloque 1016. La inspección automática de los recipientes llenos ocurre en el bloque 1016, seguida de una inspección manual o semi-automática, adicional y opcional en el bloque 1018.

Como alternativa, las cubas pueden volver a sellarse, volver a embolsarse y etiquetarse en el bloque 1020. Por ejemplo, las cubas pueden volver a sellarse con Tyvek (por ejemplo, usando un sellador de cubas Bausch + Strobel), volver a embolsarse y etiquetarse en una habitación limpia de Grado C en el bloque 1020. Las cubas pueden entonces almacenarse, o incluso enviarse, en caso necesario, en los bloques 1022, 1024.

Una vez se completa el transporte o almacenamiento, las cubas se desembolsan, por ejemplo usando un desembolsar automático en el bloque 1026. En el bloque 1028, el sello Tyvek se pela y se retira. Los recipientes llenos pueden entonces sacarse de la anidación para la inspección, en el bloque 1030. Las acciones en los bloques 1026, 1028, 1030 se realizan en una habitación limpia de Grado C. Una inspección automática puede entonces realizarse usando una máquina de inspección visual diseñada para el funcionamiento en una habitación limpia de Grado C en el bloque 1032.

Después de cada procedimiento, los recipientes inspeccionados y llenos pueden transferirse a bandejas rondo en el bloque 1034.

Según un primer procedimiento, las bandejas rondo pueden enviarse directamente al almacenamiento en el bloque 1036. Si la ruta del bloque 1036 se sigue, entonces las bandejas rondo se transfieren para el procesamiento a la sala de ensamblaje del dispositivo en el bloque 1038. Los recipientes se sacan de la anidación en el bloque 1040, y se ensamblan con los otros elementos del dispositivo de suministro en el bloque 1042 para definir un dispositivo de suministro ensamblado (por ejemplo, inyector o infusor).

Como alternativa, los recipientes pueden moverse a cubas, que se sellan, embolsan y etiquetan en el bloque 1044. Por ejemplo, las cubas pueden volver a sellarse con Tyvek, embolsarse y luego etiquetarse en una habitación limpia de Grado C. Las cubas pueden entonces almacenarse o incluso enviarse para un procesamiento adicional, en caso necesario, en los bloques 1046, 1048. Una vez que se completa el almacenamiento o transporte, las cubas se desembolsan, por ejemplo usando un desembolsador automático en el bloque 1050. En el bloque 1052, el sello Tyvek se pela y se retira, y los recipientes se sacan de la anidación. Los recipientes llenos pueden entonces ensamblarse con los otros elementos del dispositivo de suministro en el bloque 1054. Las acciones en los bloques 1050, 1052, 1054 pueden ocurrir todas en una habitación limpia de Grado C.

En cualquier caso, los dispositivos ensamblados se empaquetan en el bloque 1056 y los dispositivos empaquetados y ensamblados se almacenan en el bloque 1058. Finalmente, los dispositivos ensamblados y empaquetados se transportan al distribuidor, y/o para otras acciones de distribución en el bloque 1060.

Otras ventajas no mencionadas específicamente en este documento también pueden reconocerse asimismo. Además, otras variantes y alternativas todavía son posibles.

Como un ejemplo, aunque la operación del accionador se ha descrito en referencia a las realizaciones anteriores como moviendo, por ejemplo, la aguja de recipiente desde un estado de almacenamiento a un estado de suministro, se entenderá que el accionador también puede mover la aguja de recipiente desde el estado de suministro al estado de almacenamiento. Por ejemplo, si una dosis de producto de fármaco debe suministrarse, que es menor que el volumen del depósito (tal como puede ser el caso en el que el inyector se diseña para programarse para suministrar una dosis ajustable de acuerdo con las necesidades del paciente (por ejemplo, paciente pediátrico frente a adulto)), entonces el accionador puede mover la aguja de recipiente desde el estado de almacenamiento al estado de suministro antes de suministrar la dosis, y desde el estado de suministro al estado de almacenamiento después de suministrar la dosis. El movimiento desde el estado de suministro al estado de almacenamiento de hecho volverá a sellar el recipiente y cerrará la trayectoria de fluido al paciente. Esta secuencia de movimiento entre el estado de almacenamiento y el estado de suministro puede repetirse. Como se ha mencionado antes, el mantenimiento de una trayectoria de fluido cerrada hasta el suministro se inicia y es ventajoso ya que la oportunidad de un suministro no pretendido del producto de fármaco al paciente y/o la mezcla de producto de fármaco con los fluidos corporales del paciente se reduce.

Los inyectores según la presente divulgación pueden usarse con una variedad de productos de fármaco, incluyendo factores de estimulación de colonia, tal como factor de estimulación de colonia de granulocito (G-CSF), pueden administrarse para incrementar el número de células inmunes (por ejemplo, glóbulos blancos) encontradas en médula ósea o sangre periférica. Tales agentes G-CSF incluyen, pero no se limitan a, Neupogen® (filgrastim) y Neulasta® (pegfilgrastim).

En otras realizaciones, el inyector puede usarse con otros productos diversos incluyendo, por ejemplo, un agente de estimulación de eritropoyesis (ESA), que puede ser un líquido o una forma liofilizada. Un ESA es cualquier molécula que estimula la eritropoyesis, tal como Epogen® (epoetina alfa), Aranesp® (darbepoetina alfa), Dynepo® (epoetina delta), Mircera® (metoxi poletilenglicol-epoetina beta), Hematide®, MRK-2578, INS-22, Retacrit® (epoetina zeta), Neorecormon® (epoetina beta), Silapo® (epoetina zeta), Binocrit® (epoetina alfa), epoetina alfa Hexal, Abseamed® (epoetina alfa), Ratioepo® (epoetina theta), Eporatio® (epoetina theta), Biopoin® (epoetina theta), epoetina alfa, epoetina beta, epoetina zeta, epoetina theta y epoetina delta, así como las moléculas o variantes o análogos de la misma tal como se divulga en las siguientes patentes o solicitudes de patente: Patente de Estados Unidos N.º

4.703.008; 5.441.868; 5.547.933; 5.618.698; 5.621.080; 5.756.349; 5.767.078; 5.773.569; 5.955.422; 5.986.047; 6.583.272; 7.084.245; y 7.271.689; y Publicación del PCT N.º WO 91/05867; WO 95/05465; WO 96/40772; WO 00/24893; WO 01/81405; y WO 2007/136752.

5 Un ESA puede ser una proteína de estimulación de eritropoyesis. Tal como se usa aquí, "proteína de estimulación de eritropoyesis" significa cualquier proteína que directa o indirectamente provoca la activación del receptor de eritropoyetina, por ejemplo, uniéndose a y provocando la dimerización del receptor. Las proteínas de estimulación de eritropoyesis incluyen eritropoyetina y variantes, análogos o derivados de la misma que se unen a y activan el receptor de eritropoyetina; anticuerpos que se unen al receptor de eritropoyetina y activan el receptor; o péptidos que se unen a y activan el receptor de eritropoyetina. Las proteínas de estimulación de eritropoyesis incluyen, pero no se limitan a, epoetina alfa, epoetina beta, epoetina delta, epoetina omega, epoetina iota, epoetina zeta y análogos de las mismas, eritropoyetina pegilada, eritropoyetina carbamilada, péptidos miméticos (incluyendo EMP1/hematide) y anticuerpos miméticos. Las proteínas de estimulación de eritropoyesis ejemplares incluyen eritropoyetina, darbepoetina, variantes agonistas de eritropoyetina, y péptidos o anticuerpos que se unen y activan el receptor de eritropoyetina (e incluyen componentes mencionados en la Publicación de Estados Unidos con N.º 2003/0215444 y 2006/0040858) así como moléculas de eritropoyetina o variantes o análogos de la misma como se divulga en las patentes o solicitudes de patentes siguientes: Patente de Estados Unidos N.º 4.703.008; 5.441.868; 5.547.933; 5.618.698; 5.621.080; 5.756.349; 5.767.078; 5.773.569; 5.955.422; 5.830.851; 5.856.298; 5.986.047; 6.030.086; 6.310.078; 6.391.633; 6.583.272; 6.586.398; 6.900.292; 6.750.369; 7.030.226; 7.084.245; y 7.217.689; Publicación de Estados Unidos N.º 2002/0155998; 2003/0077753; 2003/0082749; 2003/0143202; 2004/0009902; 2004/0071694; 2004/0091961; 2004/0143857; 2004/0157293; 2004/0175379; 2004/0175824; 2004/0229318; 2004/0248815; 2004/0266690; 2005/0019914; 2005/0026834; 2005/0096461; 2005/0107297; 2005/0107591; 2005/0124045; 2005/0124564; 2005/0137329; 2005/0142642; 2005/0143292; 2005/0153879; 2005/0158822; 2005/0158832; 2005/0170457; 2005/0181359; 2005/0181482; 2005/0192211; 2005/0202538; 2005/0227289; 2005/0244409; 25 2006/0088906; y 2006/0111279; y Publicación del PCT N.º. WO 91/05867; WO 95/05465; WO 99/66054; WO 00/24893; WO 01/81405; WO 00/61637; WO 01/36489; WO 02/014356; WO 02/19963; WO 02/20034; WO 02/49673; WO 02/085940; WO 03/029291; WO 2003/055526; WO 2003/084477; WO 2003/094858; WO 2004/002417; WO 2004/002424; WO 2004/009627; WO 2004/024761; WO 2004/033651; WO 2004/035603; WO 2004/043382; WO 2004/101600; WO 2004/101606; WO 2004/101611; WO 2004/106373; WO 2004/018667; WO 30 2005/001025; WO 2005/001136; WO 2005/021579; WO 2005/025606; WO 2005/032460; WO 2005/051327; WO 2005/063808; WO 2005/063809; WO 2005/070451; WO 2005/081687; WO 2005/084711; WO 2005/103076; WO 2005/100403; WO 2005/092369; WO 2006/50959; WO 2006/02646; y WO 2006/29094.

Los ejemplos de otros productos farmacéuticos para el uso con el dispositivo pueden incluir, pero no se limitan a, anticuerpos tal como Vectibix® (panitumumab), Xgeva™ (denosumab) y Prolia™ (denosumab); otros agentes biológicos tal como Enbrel® (etanercept, receptor TNF/proteína de fusión Fc, bloqueador TNF), Neulasta® (pegfilgrastim, filgrastim pegilado, G-CSF pegilado, hu-Met-G-CSF pegilado), Neupogen® (filgrastim, G-CSF, hu-Met-G-CSF) y Nplate® (romiplostim); fármacos de molécula pequeña tal como Sensipar® (cinacalcet). El dispositivo también puede usarse con un anticuerpo terapéutico, un polipéptido, una proteína u otro químico, tal como hierro, por ejemplo, ferumoxitol, dextrans de hierro, gliconato férrico y sacarosa de hierro. El producto farmacéutico puede estar en forma líquida, o reconstituirse desde forma liofilizada.

Entre las proteínas ilustrativas particulares se encuentran las proteínas específicas mencionadas a continuación, incluyendo fusiones, fragmentos, análogos o variantes o derivados de las mismas.

45 Los anticuerpos específicos OPGL, pepticuerpos y proteínas relacionadas y similares (también mencionados como anticuerpos específicos RANKL, pepticuerpos y similares), incluyendo anticuerpos específicos OPGL humanos y totalmente humanizados, particularmente anticuerpos monoclonales totalmente humanizados, incluyendo pero sin limitarse a los anticuerpos descritos en la Publicación PCT N.º WO 03/002713, en cuanto a anticuerpos específicos OPGL y proteínas relacionadas con anticuerpos, particularmente aquellas con las secuencias expuestas en este documento, particularmente, pero sin limitarse a aquellas mencionadas en su interior: 9H7; 18B2; 2D8; 2E11; 16E1; y 22B3, incluyendo los anticuerpos específicos OPGL que tienen la cadena ligera de SEQ ID NO: 2 como se expone en este documento en la Figura 2 y/o la cadena pesada de SEQ ID NO: 4, como se expone en este documento en la Figura 4.

55 Las proteínas de unión de miostatina, pepticuerpos y proteínas relacionadas y similares, incluyendo pepticuerpos específicos de miostatina, particularmente los descritos en la Publicación de Estados Unidos N.º 2004/0181033 y la Publicación PCT N.º WO 2004/058988 particularmente en partes pertinentes a pepticuerpos específicos de miostatina, incluyendo pero sin limitarse a pepticuerpos de la familia mTN8-19, incluyendo aquellas de SEQ ID NO: 60 305-351, incluyendo TN8-19-1 a TN8-19-40, TN8-19 con1 y TN8-19 con2; pepticuerpos de la familia mL2 de SEQ ID NO: 357-383; la familia mL15 de SEQ ID NO: 384-409; la familia mL17 de SEQ ID NO: 410-438; la familia mL20 de SEQ ID NO: 439-446; la familia mL21 de SEQ ID NO: 447-452; la familia mL24 de SEQ ID NO: 453-454; y aquellas de SEQ ID NO: 615-631.

65 Los anticuerpos específicos de receptor IL-4, pepticuerpos y proteínas relacionadas y similares, particularmente aquellas que inhiben actividades mediadas por la unión de IL-4 y/o IL-13 al receptor, incluyendo aquellas descritas

en la Publicación PCT con N.º WO 2005/047331 o Solicitud del PCT N.º PCT/US2004/03742 y en la Publicación de Estados Unidos N.º 2005/112694, en partes pertinentes a los anticuerpos específicos de receptor IL-4, particularmente tales anticuerpos como se describen en este documento, particularmente y sin limitación aquellos mencionados en este documento: L1H1; L1H2; L1H3; L1H4; L1H5; L1H6; L1H7; L1H8; L1H9; L1H10; L1H11; L2H1; L2H2; L2H3; L2H4; L2H5; L2H6; L2H7; L2H8; L2H9; L2H10; L2H11; L2H12; L2H13; L2H14; L3H1; L4H1; L5H1; L6H1.

Anticuerpos específicos de interleucina 1-receptor 1 ("IL1-R1"), peptidocuerpos y proteínas relacionadas y similares, incluyendo pero sin limitarse a los descritos en la Publicación de Estados Unidos N.º 2004/097712A1, en partes pertinentes a las proteínas de unión específicas IL1-R1, anticuerpos monoclonales en particular, especialmente sin limitación, aquellos indicados en ellos: 15CA, 26F5, 27F2, 24E12 y 10H7.

Anticuerpos específicos Ang2, peptidocuerpos y proteínas relacionadas y similares, incluyendo pero sin limitarse a los descritos en la Publicación PCT N.º WO 03/057134 y Publicación de Estados Unidos N.º 2003/0229023, particularmente en partes pertinentes a anticuerpos específicos Ang2 y peptidocuerpos y similares, especialmente aquellos de secuencias descritas en este documento e incluyendo pero sin limitarse a: L1(N); L1(N) WT; L1(N) 1K WT; 2xL1(N); 2xL1(N) WT; Con4 (N), Con4 (N) 1K WT, 2xCon4 (N) 1K; L1C; L1C 1K; 2xLIC; Con4C; Con4C 1K; 2xCon4C 1K; Con4-L1 (N); Con4-L1C; TN-12-9 (N); C17 (N); TN8-8(N); TN8-14 (N); Con 1 (N), también incluyendo anticuerpos anti-Ang 2 y formulaciones tal como las descritas en la Publicación PCT N.º WO 2003/030833, particularmente Ab526; Ab528; Ab531; Ab533; Ab535; Ab536; Ab537; Ab540; Ab543; Ab544; Ab545; Ab546; A551; Ab553; Ab555; Ab558; Ab559; Ab565; AbF1AbFD; AbFE; AbFJ; AbFK; AbG1D4; AbGC1E8; AbH1C12; AbIAI; AbIF; AbIK, AbIP; y AbIP, en sus permutaciones diversas como se describe en ellas.

Anticuerpos específicos NGF, peptidocuerpos y proteínas relacionadas y similares incluyendo, en particular pero sin limitarse a los descritos en la Publicación de Estados Unidos N.º 2005/0074821 y la Patente de Estados Unidos N.º 6.919.426, particularmente en cuanto a anticuerpos específicos NGF y proteínas relacionadas en este sentido, incluyendo en particular, pero sin limitarse a, anticuerpos específicos NGF indicados en su interior como 4D4, 4G6, 6H9, 7H2, 14D10 y 14D11.

Anticuerpos específicos CD22, peptidocuerpos y proteínas relacionadas y similares, tal como las descritas en la Patente de Estados Unidos N.º 5.789.554, en cuanto a anticuerpos específicos CD22 y proteínas relacionadas, particularmente anticuerpos específicos CD22 humanos, tal como pero sin limitarse a anticuerpos humanizados y totalmente humanos, incluyendo pero sin limitarse a anticuerpos monoclonales totalmente humanos y humanizados, particularmente incluyendo pero sin limitarse a anticuerpos IgG específicos CD22 humanos, tal como por ejemplo un dímero de un disulfuro de cadena gamma hLL2 monoclonal de humano-ratón vinculado a una cadena kappa hLL2 monoclonal de humano-ratón, incluyendo pero sin limitarse a, por ejemplo, el anticuerpo específico totalmente humanizado CD22 humano en Epratuzumab, número de registro CAS 501423-23-0.

Anticuerpos específicos de receptor IGF-1, peptidocuerpos y proteínas relacionadas y similares, tal como las descritas en la Publicación PCT N.º WO 06/069202, en cuanto a anticuerpos específicos de receptor IGF-1 y proteínas relacionadas, incluyendo pero sin limitarse a anticuerpos específicos IGF-1 en su interior indicados como L1H1, L2H2, L3H3, L4H4, L5H5, L6H6, L7H7, L8H8, L9H9, L10H10, L11H11, L12H12, L13H13, L14H14, L15H15, L16H16, L17H17, L18H18, L19H19, L20H20, L21H21, L22H22, L23H23, L24H24, L25H25, L26H26, L27H27, L28H28, L29H29, L30H30, L31H31, L32H32, L33H33, L34H34, L35H35, L36H36, L37H37, L38H38, L39H39, L40H40, L41H41, L42H42, L43H43, L44H44, L45H45, L46H46, L47H47, L48H48, L49H49, L50H50, L51H51, L52H52 y fragmentos de unión de IGF-1R y derivados de los mismos.

También entre otros ejemplos no limitantes de anticuerpos de anti-IGF-1R para el uso en los métodos y composiciones de la presente invención se encuentran todos y cada uno de los descritos en:

- (i) Publicación de Estados Unidos N.º 2006/0040358 (publicada el 23 de febrero de 2006), 2005/0008642 (publicada el 13 de enero de 2005), 2004/0228859 (publicada el 18 de noviembre de 2004), incluyendo pero sin limitarse a, por ejemplo, anticuerpo 1A (DSMZ N.º de Depósito DSM ACC 2586), anticuerpo 8 (DSMZ N.º de Depósito DSM ACC 2589), anticuerpo 23 (DSMZ N.º de Depósito DSM ACC 2588) y anticuerpo 18 como se describe en este documento;
- (ii) Publicación PCT N.º WO 06/138729 (publicada el 28 de diciembre 2006) y WO 05/016970 (publicada el 24 de febrero de 2005) y Lu *et al.*, 2004, J Biol. Chem. 279: 2856-65, incluyendo pero sin limitarse a anticuerpos 2F8, A12 e IMC-A12 como se describe en este documento;
- (iii) Publicación PCT N.º WO 07/012614 (publicada el 1 de febrero de 2007), WO 07/000328 (publicada el 4 de enero de 2007), WO 06/013472 (publicada el 9 de febrero de 2006), WO 05/058967 (publicada el 30 de junio de 2005) y WO 03/059951 (publicada el 24 de julio de 2003);
- (iv) Publicación de Estados Unidos N.º 2005/0084906 (publicada el 21 de abril de 2005), incluyendo pero sin limitarse a anticuerpo 7C10, anticuerpo quimérico C7C10, anticuerpo h7C10, anticuerpo 7H2M, anticuerpo quimérico *7C10, anticuerpo GM 607, anticuerpo humanizado 7C10 versión 1, anticuerpo humanizado 7C10 versión 2, anticuerpo humanizado 7C10 versión 3, y anticuerpo 7H2HM, como se describe en su interior;
- (v) Publicación de Estados Unidos N.º 2005/0249728 (publicada el 10 de noviembre de 2005), 2005/0186203

(publicada el 25 de agosto de 2005), 2004/0265307 (publicada el 30 de diciembre de 2004), y 2003/0235582 (publicada el 25 de diciembre de 2003) y Maloney *et al.*, 2003, Cancer Res. 63: 5073-83, incluyendo pero sin limitarse a anticuerpo EM164, EM164 de superficie modificada, EM164 humanizado, huEM164 v1.0, huEM164 v1.1, huEM164 v1.2 y huEM164 v1.3 como se describe en su interior;

(vi) Patente de Estados Unidos N.º 7.037.498 (presentada el 2 de mayo de 2006), Publicación de Estados Unidos con N.º 2005/0244408 (publicada el 30 de noviembre de 2005) y 2004/0086503 (publicada el 6 de mayo de 2004), y Cohen, *et al.*, 2005, Clinical Cancer Res. 11: 2063-73, por ejemplo, anticuerpo CP-751,871, incluyendo pero sin limitarse a cada uno de los anticuerpos producidos por los hibridomas que tienen los números de accesión ATCC PTA-2792, PTA-2788, PTA-2790, PTA-2791, PTA-2789, PTA-2793 y anticuerpos 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2 y 4.17.3, como se describe en su interior;

(vii) Publicación de Estados Unidos N.º 2005/0136063 (publicada el 23 de junio de 2005) y 2004/0018191 (publicada el 29 de enero de 2004), incluyendo pero sin limitarse a anticuerpo 19D12 y un anticuerpo que comprende una cadena pesada codificada por un polinucleótido en plásmido 15H12/19D12 HCA (γ 4), depositada en el ATCC con el número PTA-5214 y una cadena ligera codificada por el polinucleótido en plásmido 15H12/19D12 LCF (κ), depositada en el ATCC con el número PTA-5220, como se describe en su interior; y

(viii) Publicación de Estados Unidos N.º 2004/0202655 (publicada el 14 de octubre de 2004), incluyendo pero sin limitarse a anticuerpos PINT-6A1, PINT-7A2, PINT-7A4, PINT-7A5, PINT-7A6, PINT-8A1, PINT-9A2, PINT-11A1, PINT-11A2, PINT-11A3, PINT-11A4, PINT-11A5, PINT-11A7, PINT-11A12, PINT-12A1, PINT-12A2, PINT-12A3, PINT-12A4 y PINT-12A5, como se describe en su interior; particularmente en cuanto a los anticuerpos antes mencionados, pepticuerpos y proteínas relacionadas y similares que se dirigen a receptores IGF-1.

Anticuerpos específicos de proteína 1 relacionados con B-7, pepticuerpos, proteínas relacionadas y similares ("B7RP-1", también se menciona en la bibliografía como B7H2, ICOSL, B7h y CD275), particularmente anticuerpos IgG2 monoclonales totalmente humanos específicos B7RP, particularmente anticuerpo monoclonal IgG2 totalmente humano que se une a un epítipo en el primer dominio similar a inmunoglobulina de B7RP-1, especialmente aquellos que inhiben la interacción de B7RP-1 con su receptor natural, ICOS, en células T activadas en particular, especialmente en todos los sentidos anteriores, aquellos divulgados en la Publicación de Estados Unidos N.º 2008/0166352 y Publicación PCT N.º WO 07/011941, en cuanto a tales anticuerpos y proteínas relacionadas, incluyendo pero sin limitarse a anticuerpos designados en su interior como sigue: 16H (con secuencias variables de cadena ligera y variables de cadena pesada SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 7 respectivamente en su interior); 5D (con secuencias variables de cadena ligera y variables de cadena pesada SEQ ID NO: 2 y SEQ ID NO: 9 respectivamente en su interior); 2H (con secuencias variables cadena variable ligera y variables de cadena pesada SEQ ID NO: 3 y SEQ ID NO: 10 respectivamente en su interior); 43H (con secuencias variables de cadena ligera y variables de cadena pesada SEQ ID NO: 6 y SEQ ID NO: 14 respectivamente en su interior); 41H (con secuencias variables de cadena ligera y variables de cadena pesada SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 13 respectivamente en su interior); y 15H (con secuencias variables de cadena ligera y variables cadena pesada SEQ ID NO: 4 y SEQ ID NO: 12 respectivamente en su interior).

Anticuerpos específicos IL-15, pepticuerpos y proteínas relacionadas y similares, tal como en particular, anticuerpos monoclonales humanizados, particularmente anticuerpos tal como los divulgados en la Publicación de Estados Unidos N.º 2003/0138421; 2003/023586; y 2004/0071702; y la Patente de Estados Unidos N.º 7.153.507, en cuanto a anticuerpos específicos IL-15 y proteínas relacionadas, incluyendo pepticuerpos, incluyendo particularmente por ejemplo, sin limitarse a, anticuerpos HuMax IL-15 y proteínas relacionadas tal como por ejemplo 146B7.

Anticuerpos específicos gamma IFN, pepticuerpos y proteínas relacionadas y similares, especialmente anticuerpos específicos gamma IFN humanos, particularmente anticuerpos gamma anti-IFN totalmente humanos, tal como por ejemplo, los descritos en la Publicación de Estados N.º 2005/0004353, en cuanto a anticuerpos específicos gamma IFN, particularmente por ejemplo, los anticuerpos designados en este caso 1118; 1118*; 1119; 1121; y 1121*. Todas las secuencias de las cadenas ligeras y pesadas de cada uno de estos anticuerpos, así como las secuencias de sus regiones variables de cadena ligera y pesada y regiones de determinación complementarias, como se divulga en la anterior Publicación de Estados Unidos y en Thakur *et al.*, Mol. Immunol. 36: 1107-1115 (1999). Además, la descripción de las propiedades de estos anticuerpos se proporciona en la anterior Publicación de Estados Unidos. Los anticuerpos específicos incluyen aquellos que tienen la cadena pesada de SEQ ID NO: 17 y la cadena ligera de SEQ ID NO: 18; aquellos que tienen la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 6 y la región variable de cadena ligera SEQ ID NO: 8; aquellos que tienen la cadena pesada de SEQ ID NO: 19 y la cadena ligera de SEQ ID NO: 20; aquellos que tienen la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 10 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 12; aquellos que tienen la cadena pesada de SEQ ID NO: 32 y la cadena ligera de SEQ ID NO: 20; aquellos que tienen la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 30 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 12; aquellos que tienen la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 21 y la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 22; aquellos que tienen la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 14 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 16; aquellos que tienen la cadena pesada de SEQ ID NO: 21 y la cadena ligera de SEQ ID NO: 33; y aquellos que tienen la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 14 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 31, tal como se analiza en la anterior Publicación de Estados Unidos. Un anticuerpo específico contemplado es el anticuerpo 1119 como se divulga en la anterior Publicación de Estados Unidos y tiene una cadena completa pesada de SEQ ID NO: 17 como se analiza en su interior y que tiene una cadena ligera completa de SEQ ID NO: 18 como se divulga en su interior.

Los anticuerpos específicos TALL-1, pepticuerpos y las proteínas relacionadas, y similares, y otras proteínas de unión específicas TALL, tal como las descritas en la Publicación de Estados Unidos N.º 2003/0195156 y 2006/0135431, en cuanto a proteínas de unión TALL-1, particularmente las moléculas de las Tablas 4 y 5B.

5 Anticuerpos específicos de hormona paratiroides ("PTH"), pepticuerpos y proteínas relacionadas y similares, tal como las descritas en la Patente de Estados Unidos N.º 6.756.480, particularmente en partes pertinentes a proteínas que se unen a PTH.

10 Anticuerpos específicos de receptor de trombopoyetina ("TPO-R"), pepticuerpos y proteínas relacionadas y similares, tal como los descritos en la Patente de Estados Unidos N.º 6.835.809, particularmente en partes pertinentes a proteínas que se unen a TPO-R.

15 Anticuerpos específicos de factor de crecimiento de hepatocitos ("HGF"), pepticuerpos y proteínas relacionadas y similares incluyendo aquellos que se dirigen al eje HGF/SF:cMet (HGF/SF:c-Met), tal como los anticuerpos monoclonales totalmente humanos que neutralizan el factor de crecimiento de hepatocitos/dispersión (HGF/SF) descritos en la Publicación de Estados Unidos N.º 2005/0118643 y la Publicación PCT N.º WO 2005/017107, huL2G7 descrito en la Patente de Estados Unidos N.º 7.220.410 y OA-5d5 descrito en la Patente de Estados Unidos N.º 5.686.292 y 6.468.529 y en la Publicación PCT N.º WO 96/38557, particularmente en partes pertinentes a proteínas que se unen a HGF.

20 Anticuerpos específicos TRAIL-R2, pepticuerpos, proteínas relacionadas y similares, tal como se describe en la Patente de Estados Unidos N.º 7.521.048, particularmente en partes pertinentes a proteínas que se unen a TRAIL-R2.

25 Anticuerpos específicos de Activina A, pepticuerpos, proteínas relacionadas y similares, incluyendo pero sin limitarse a aquellos descritos en la Publicación de Estados Unidos N.º 2009/0234106, particularmente en partes pertinentes a proteínas que se unen a Activina A.

30 Anticuerpos específicos PCSK9 (Proteína Convertasa Subtilisina/Kexina), pepticuerpos, proteínas relacionadas y similares, incluyendo pero sin limitarse a los descritos en la Patente de Estados Unidos N.º 8.030.457, WO 11/0027287 y WO 09/026558, particularmente en partes pertinentes a proteínas que se unen a PCSK9.

35 Anticuerpos específicos TGF-beta, pepticuerpos, proteínas relacionadas y similares, incluyendo pero sin limitarse a los descritos en la Patente de Estados Unidos N.º 6.803.453 y Publicación de Estados Unidos N.º 2007/0110747, particularmente en partes pertinentes a proteínas que se unen a TGF-beta.

40 Anticuerpos específicos de proteína beta-amiloide, pepticuerpos, proteínas relacionadas y similares, incluyendo pero sin limitarse a los descritos en la Publicación PCT N.º WO 2006/081171, particularmente en partes pertinentes a proteínas que se unen a proteínas beta-amiloide. Un anticuerpo contemplado es un anticuerpo que tiene una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 8 y una región variable de cadena ligera que tiene SEQ ID NO: 6 como se divulga en la Publicación Internacional.

45 Anticuerpos específicos c-Kit, pepticuerpos, proteínas relacionadas y similares, incluyendo pero sin limitarse a los descritos en la Publicación N.º 2007/0253951, particularmente en partes pertinentes a proteínas que se unen a c-Kit y/u otros receptores de factor de célula madre.

50 Anticuerpos específicos OX40L, pepticuerpos, proteínas relacionadas y similares, incluyendo pero sin limitarse a los descritos en la Solicitud de Estados Unidos N.º 11/068.289, particularmente en partes pertinentes a proteínas que se unen a OX40L y/u otros ligandos del receptor OX40; y

Otras proteínas ejemplares pueden incluir Activase® (alteplasa, tPA); Aranesp® (darbepoetina alfa); Epogen® (epoetina alfa, o eritropoyetina); Avonex® (interferón beta-1a); Bexxar® (tositumomab, anticuerpo monoclonal anti-CD22); Betaseron® (interferón-beta); Campath® (alemtuzumab, anticuerpo monoclonal anti-CD52); Dynepo® (epoetina delta); Velcade® (bortezomib); MLN0002 (anti- α 4 β 7 mAb); MLN1202 (mAb receptor de quimiocina anti-CCR2); Enbrel® (etanercept, receptor TNF/proteína de fusión Fc, bloqueador TNF); Eprex® (epoetina alfa); Erbitux® (cetuximab, anti-EGFR / HER1 / c-ErbB-1); Genotropin® (somatropina, Hormona del Crecimiento Humano); Herceptin® (trastuzumab, anti-HER2/neu (erbB2) receptor mAb); Humatrope® (somatropina, Hormona del Crecimiento Humano); Humira® (adalimumab); insulina en solución; Infergen® (interferón alfacon-1); Natrecor® (nesiritida; péptido natriurético de tipo B humano recombinante (hBNP); Kineret® (anakinra); Leukine® (sargamostima, rhuGM-CSF); LymphoCide® (epratuzumab, anti-CD22 mAb); Benlysta™ (lymphostat B, belimumab, anti-BlyS mAb); Metalyse® (tenecteplasa, t-PA análogo); Mircera® (metoxi polietilenglicol-epoetina beta); Mylotarg® (gemtuzumab ozogamicina); Raptiva® (efalizumab); Cimzia® (certolizumab pegol, CDP 870); Soliris™ (eculizumab); pexelizumab (complemento anti-C5); Numax® (MEDI-524); Lucentis® (ranibizumab); Panorex® (17-1A, edrecolomab); Trabio® (lerdelimumab); TheraCimhR3 (nimotuzumab); Omnitarg (pertuzumab, 2C4); Osidem® (IDM-1); OvaRex® (B43.13); Nuvion® (visilizumab); cantuzumab mertansina (huC242-DM1); NeoRecormon® (epoetina beta); Neumega® (oprelvekin, interleucina humana-11); Neulasta® (filgrastim pegilado, G-CSF pegilado, hu-Met-G-

CSF pegilado); Neupogen® (filgrastim, G-CSF, hu-MetG-CSF); Orthoclone OKT3® (muromonab-CD3, anticuerpo monoclonal anti-CD3); Procrit® (epoetina alfa); Remicade® (infliximab, anticuerpo monoclonal anti-TNF α); Reopro® (abciximab, anticuerpo monoclonal receptor anti-GP IIb/IIIa); Actemra® (Receptor anti-IL6 mAb); Avastin® (bevacizumab), Hu-Max-CD4 (zanolimumab); Rituxan® (rituximab, anti-CD20 mAb); Tarceva® (erlotinib); Roferon-A®-(interferón alfa-2a); Simulect® (basiliximab); Prexige® (lumiracoxib); Synagis® (palivizumab); 146B7-CHO (anticuerpo anti-IL15, véase la Patente de Estados Unidos N.º 7.153.507); Tysabri® (natalizumab, anti- α 4integrina mAb); Valortim® (MDX-1303, anti-B anthracis antígeno protector mAb); ABthrax™; Vectibix® (panitumumab); Xolair® (omalizumab); ETI211 (anti-MRSA mAb); trampa IL-1 (la porción Fc de IgG1 humano y los dominios extracelulares de ambos componentes receptores IL-1 (el receptor Tipo I y la proteína de accesorio de receptor));

5 10 trampa VEGF (dominios Ig de VEGFR1 fusionados con IgG1 Fc); Zenapax® (daclizumab); Zenapax® (daclizumab, anti-IL-2R α mAb); Zevalin® (ibritumomab tiuxetan); Zetia® (ezetimiba); Orenicia® (atacept, TA-CI-Ig); anticuerpo monoclonal anti-CD80 (galiximab); anti-CD23 mAb (lumiliximab); BR2-Fc (huBR3 / proteína de fusión huFc, antagonista BAFF soluble); CNTO 148 (golimumab, anti-TNF α mAb); HGS-ETR1 (mapatumumab; mAb Receptor-1 humano anti-TRAIL); HuMax-CD20 (ocrelizumab, mAb anti-CD20 humano); HuMax-EGFR (zalutumumab); M200 (volociximab, anti- α 5 β 1 integrina mAb); MDX-010 (ipilimumab, anti-CTLA-4 mAb y VEGFR-1 (IMC-18F1); anti-BR3 mAb; anti-C. difficile Toxina A y Toxina B C mAbs MDX-066 (CDA-1) y MDX-1388); anti-CD22 dsFv-PE38 conjugados (CAT-3888 y CAT-8015); anti-CD25 mAb (HuMax-TAC); anti-CD3 mAb (NI-0401); adecatumumab; anti-CD30 mAb (MDX-060); MDX-1333 (anti-IFNAR); anti-CD38 mAb (HuMax CD38); anti-CD40L mAb; anti-Cripto mAb; anti-CTGF Fibrógeno de Fase I de Fibrosis Pulmonar Idiopática (FG-3019); anti-CTLA4 mAb; anti-eotaxin1 mAb

15 20 (CAT-213); anti-FGF8 mAb; anti-ganglioside GD2 mAb; anti-ganglioside GM2 mAb; anti-GDF-8 humano mAb (MYO-029); anti-GM-CSF Receptor mAb (CAM-3001); anti-HepC mAb (HuMax HepC); anti-IFN α mAb (MEDI-545, MDX-1103); anti-IGF1R mAb; anti-IGF-1R mAb (HuMax-Inflam); anti-IL12 mAb (ABT-874); anti-IL12/IL23 mAb (CNTO 1275); anti-IL13 mAb (CAT-354); anti-IL2Ra mAb (HuMax-TAC); anti-IL5 Receptor mAb; receptores anti-integrina mAb (MDX-018, CNTO 95); Colitis Ulcerosa anti-IP10 mAb (MDX-1100); anticuerpo anti-LLY; BMS-66513; Receptor anti-Manosa/hCG β mAb (MDX-1307); conjugado de anti-mesotelina dsFv-PE38 (CAT-5001); anti-PD1mAb (MDX-1106 (ONO-4538)); anticuerpo anti-PDGFR α (IMC-3G3); anti-TGF β mAb (GC-1008); Receptor-2 anti-TRAIL humano mAb (HGS-ETR2); anti-TWEAK mAb; anti-VEGFR/Fit-1 mAb; anti-ZP3 mAb (HuMax-ZP3); Anticuerpo NVS N.º 1; y Anticuerpo NVS N.º 2.

REIVINDICACIONES

1. Un inyector que comprende:

- 5 un recipiente (452, 602, 650, 720) que incluye una pared (460, 604, 652, 722) con una superficie interior (462, 668, 738) y un conjunto de sello con una superficie interior (494, 658, 728), la superficie interior de la pared (460, 604, 652, 722) y el conjunto de sello definiendo un depósito estéril cerrado (510, 670, 740), en el que la pared (460, 604, 652, 722) del recipiente (452, 602, 650, 720) define una perforación (480, 606) que incluye el depósito estéril (510, 670, 740);
- 10 un volumen de un producto de fármaco (520, 680, 750) dispuesto en el depósito estéril (510, 670, 740), el producto fármaco (520, 680, 750) comprendiendo un factor de estimulación de colonia de granulocito (G-CSF); un sistema de suministro de fluido (454, 700) que comprende una aguja de recipiente (550, 702, 772) que tiene una punta (552, 704, 774), la punta (552, 704, 774) solo dispuesta parcialmente a través del conjunto de sello en un estado de almacenamiento, y dispuesta a través del conjunto de sello y dentro del depósito estéril (510, 670, 740) en un estado de suministro; y
- 15 un accionador (456) que se adapta para mover la aguja de recipiente (550, 702, 772) desde el estado de almacenamiento al estado de suministro; **caracterizado por que** el conjunto de sello comprende una pared flexible (490, 608, 654, 724) con una superficie interior que define la superficie interior (494, 658, 728) del conjunto de sello, y una barrera limpia (492, 610, 656, 726) dispuesta en el exterior de la pared flexible (490, 608, 654, 724) para definir un espacio limpio (530, 690, 760) encerrado entre la pared flexible (490, 608, 654, 724) y la barrera limpia (492, 610, 656, 726), la punta (552, 704, 774) de la aguja de recipiente (550, 702, 772) dispuesta a través de la barrera limpia (492, 610, 656, 726) en el espacio limpio (530, 690, 760) en el estado de almacenamiento y dispuesta a través de la pared flexible (490, 608, 654, 724) en el depósito estéril (510, 670, 740) en el estado de suministro, en el que el tapón (540) o la pared flexible como tapón (608, 654, 724) se dispone dentro de la perforación (480, 606) y es móvil a lo largo de la perforación (480, 606).
- 20
- 25
2. El inyector de la reivindicación 1, en el que la pared (460, 604, 652, 722) del recipiente (452, 602, 650, 720) comprende una pared rígida o una pared flexible.
- 30
3. El inyector de la reivindicación 1, en el que la pared flexible (490) define un septo dispuesto por una abertura del recipiente (452) unido de manera fija a la pared (460) del recipiente (452).
4. El inyector de la reivindicación 1, en el que la pared flexible (608, 654, 724) define el tapón (608, 654, 724) que es móvil a lo largo de la perforación (606);
- 35 opcionalmente en el que la pared (604, 652, 722) del recipiente (602, 650, 720) define un extremo cerrado opuesto al tapón (608, 654, 724) y un extremo abierto en el que el tapón (608, 654, 724) se dispone.
5. El inyector de la reivindicación 1, en el que la pared (460) del recipiente (452) define la perforación con una abertura en comunicación fluida con un primer extremo de la perforación (480), y la pared flexible (490) define un septo dispuesto por la abertura y unido de manera fija a la pared (460) del recipiente (452), el tapón (540) estando dispuesto dentro de un segundo extremo de la perforación (480).
- 40
6. El inyector de la reivindicación 1, en el que la pared flexible (608, 654, 724) y la barrera limpia (610, 656, 726) definen cada una el tapón (608, 610, 654, 656, 724, 726) que es móvil a lo largo de la perforación (606).
- 45
7. El inyector de la reivindicación 6, en el que el recipiente (650) comprende un respiradero (710) en comunicación fluida con el espacio limpio (710) entre la barrera limpia (656) y la pared flexible (654); opcionalmente en el que el respiradero (710) se forma en la barrera limpia (656) o se forma dentro de la superficie interior (668) de la pared (652) del recipiente (650).
- 50
8. El inyector de la reivindicación 6, en el que la pared (604) del recipiente (602, 650) define un extremo cerrado opuesto a los tapones y un extremo abierto en el que los tapones se disponen.
9. El inyector de la reivindicación 1, en el que la pared (460) del recipiente (452) define la perforación (480) con una abertura en comunicación fluida con un primer extremo de la perforación (480), y la pared flexible (490) y la barrera limpia (492) definen cada una un septo dispuesto por la abertura y unido de manera fija a la pared (460) del recipiente (452), el recipiente (452) comprendiendo además el tapón (540) que se dispone dentro de un segundo extremo de la perforación (480) y es móvil a lo largo de la perforación (480).
- 55
10. El inyector de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el sistema de suministro de fluido comprende unos tubos flexibles limpios (870) conectados en un primer extremo a la aguja de recipiente (550, 702, 772, 866, 930) y un segundo extremo conectado de manera operativa a una aguja de inyección (868, 932) que tiene una barrera limpia que cierra la aguja de inyección.
- 60
11. El inyector de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el accionador (456) se adapta para mover la aguja de recipiente (550, 702, 772) entre el estado de almacenamiento y el estado de suministro.
- 65

12. El inyector de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el accionador (456) se adapta para retrasar el movimiento de la aguja de recipiente (550, 702, 772) desde el estado de almacenamiento al estado de suministro después de recibir una entrada.
- 5 13. El inyector de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un dispositivo de entrada mecánico, electromecánico o eléctrico acoplado al accionador (456).

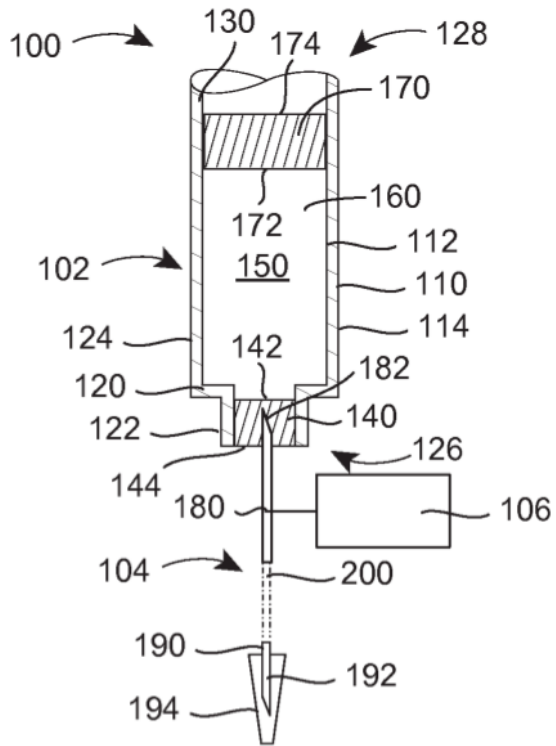


FIG. 1

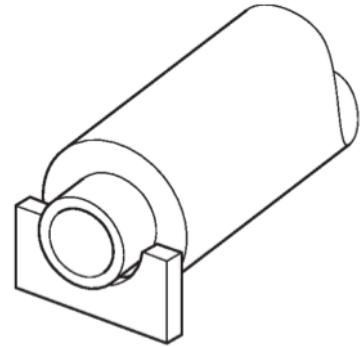


FIG. 2

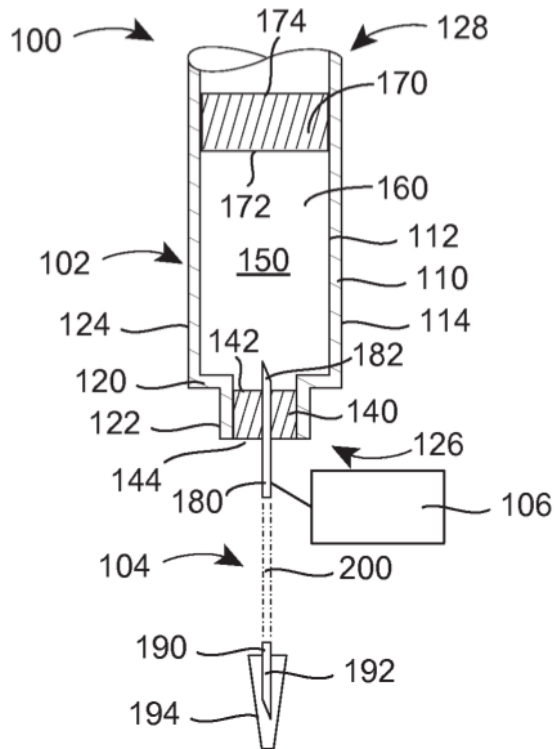


FIG. 3

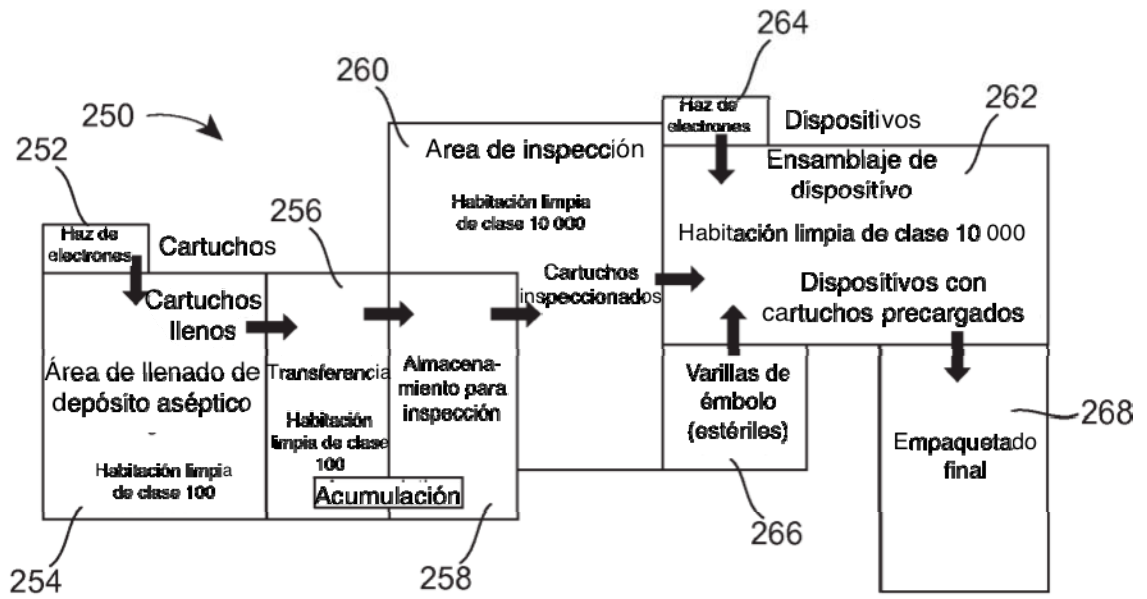


FIG. 4

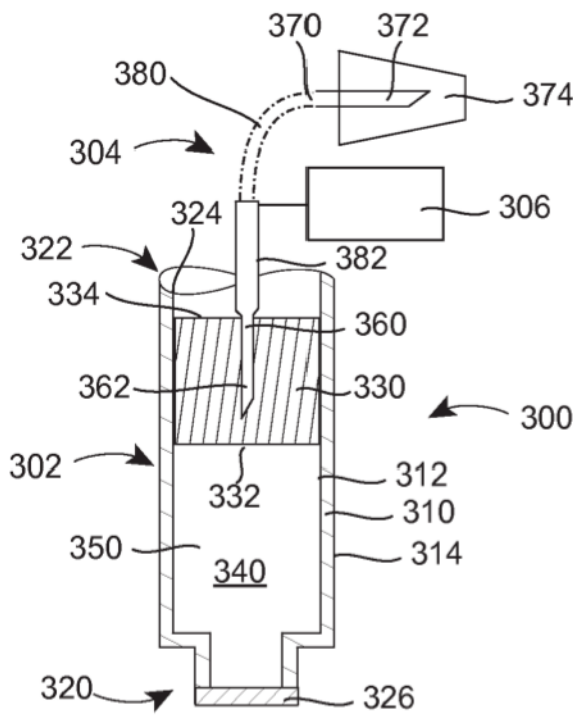


FIG. 5

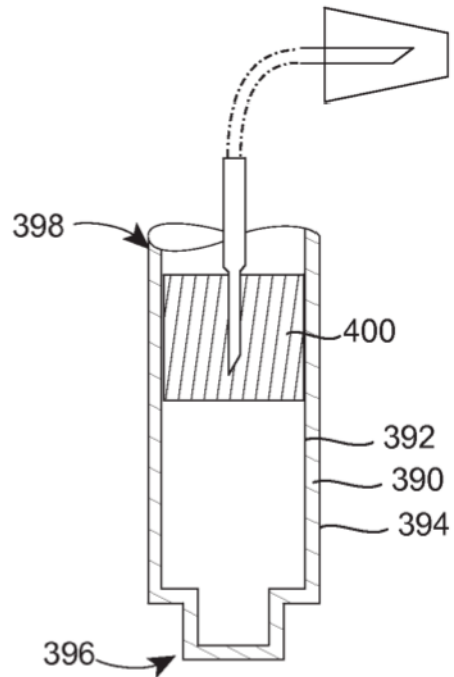
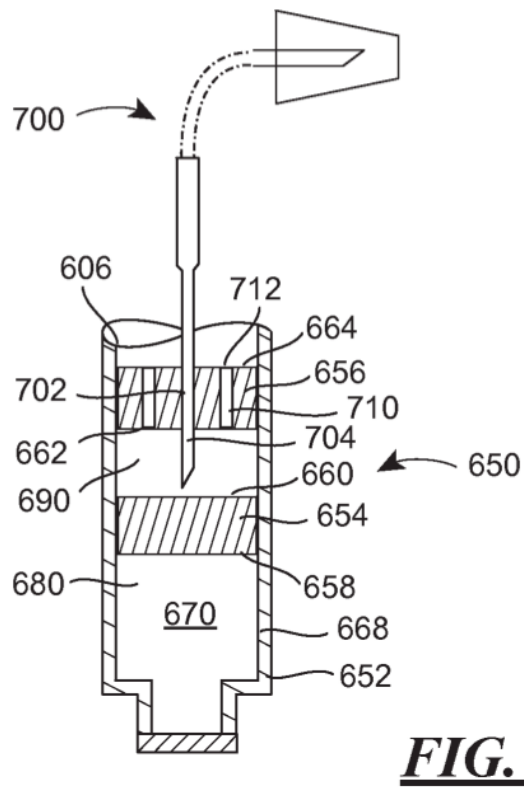
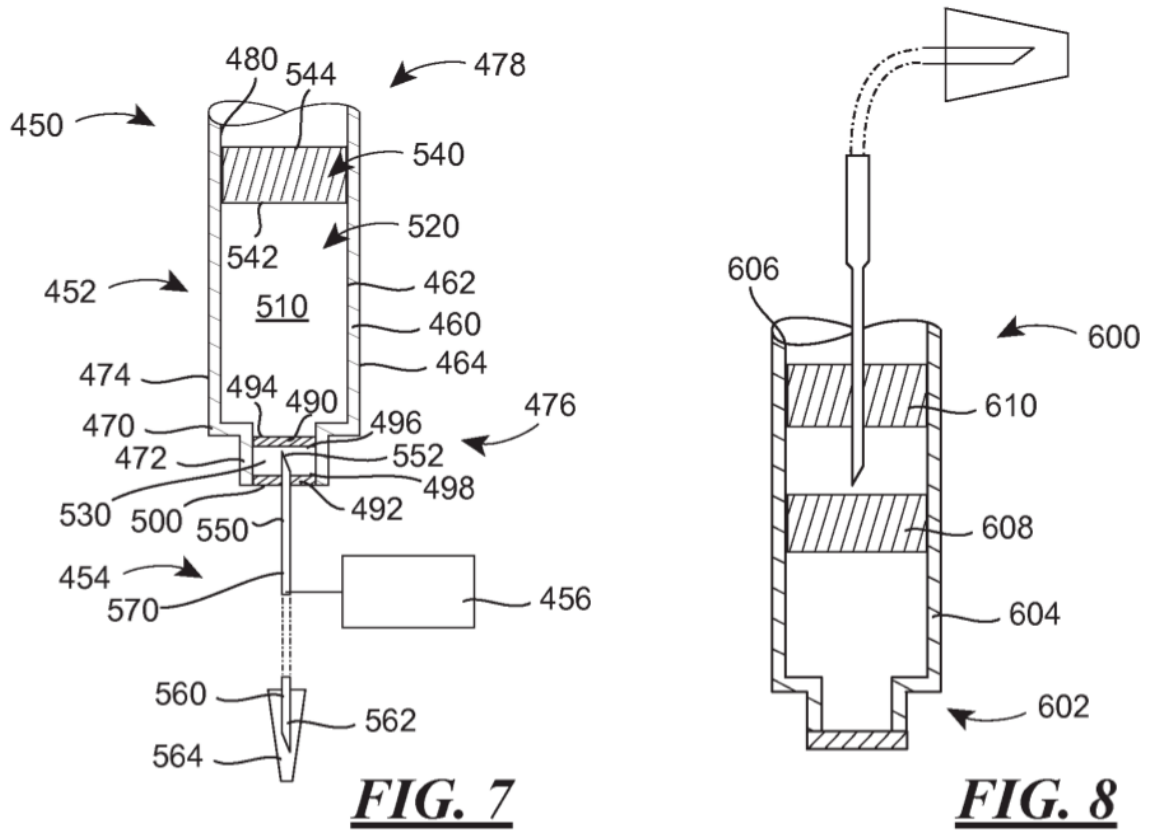


FIG. 6



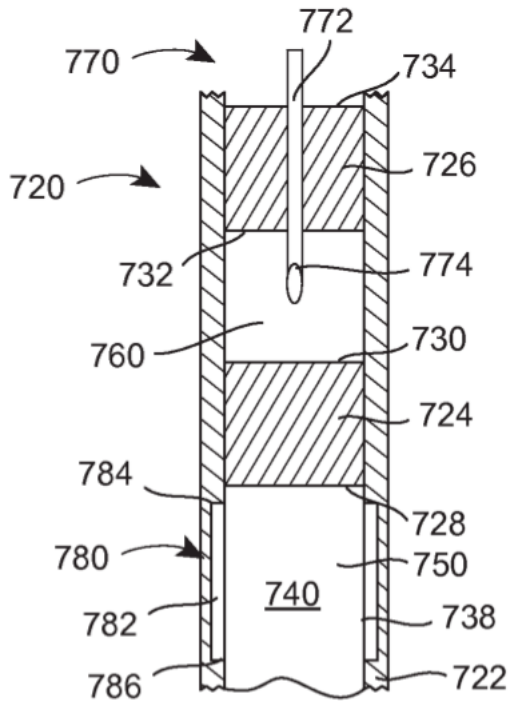


FIG. 10

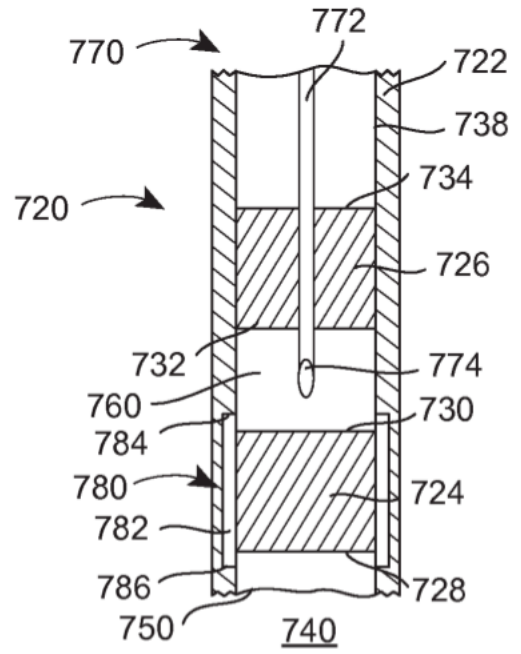


FIG. 11

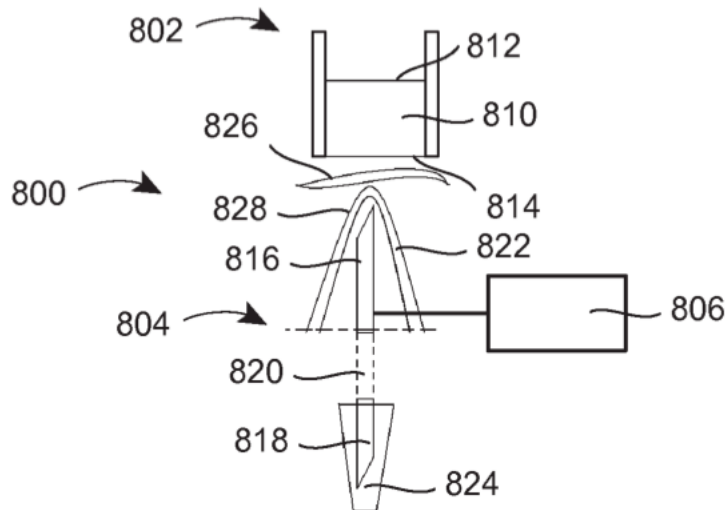


FIG. 12

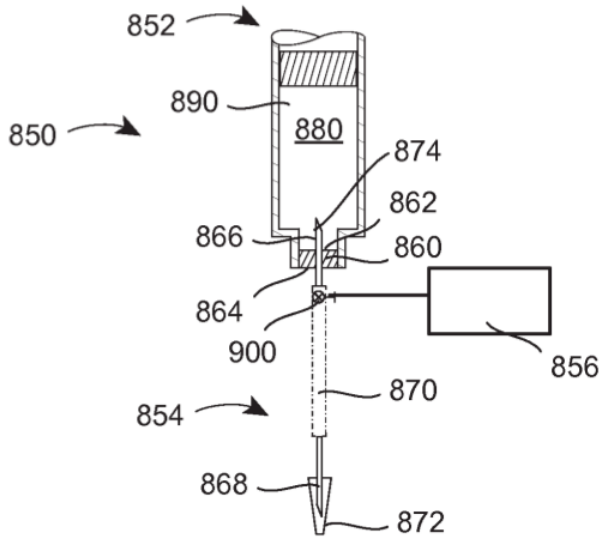


FIG. 13

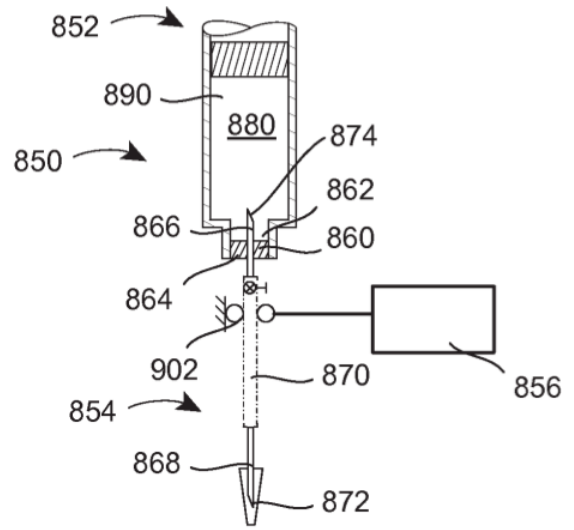


FIG. 14

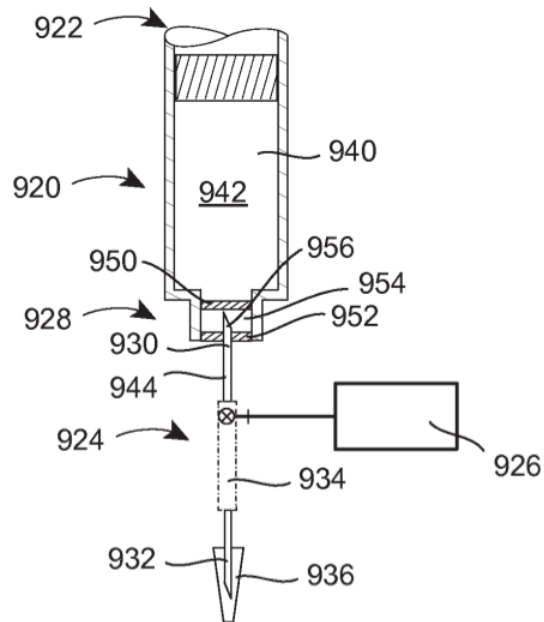


FIG. 15

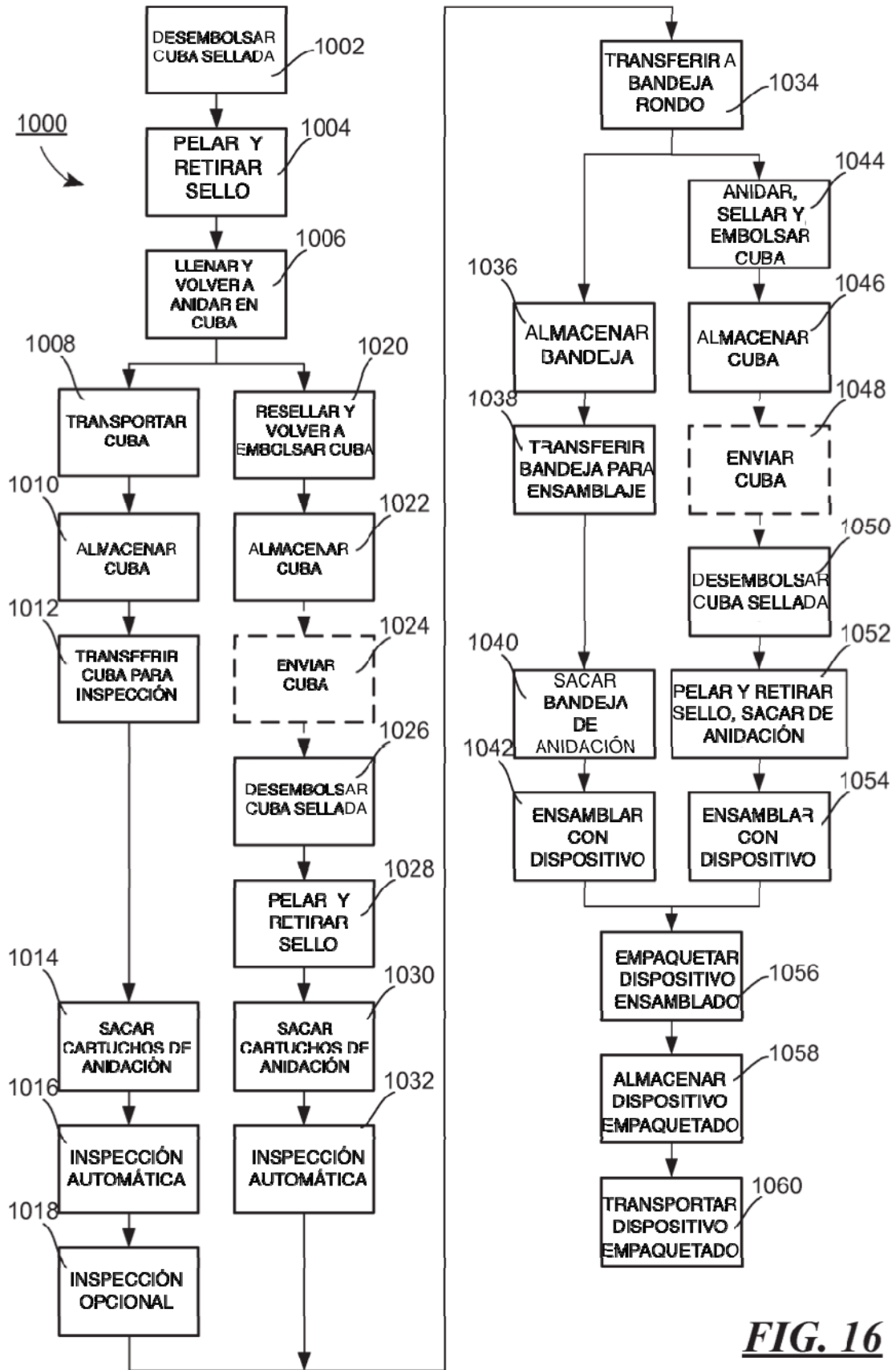


FIG. 16