

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 887**

51 Int. Cl.:

**A61M 5/20** (2006.01)

**A61M 5/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2012 E 12773298 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2015 EP 2768556**

54 Título: **Auto-inyector**

30 Prioridad:

**21.10.2011 EP 11186232**

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

**29.03.2016**

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)  
54, rue La Boétie  
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**BRERETON, SIMON FRANCIS y  
KEMP, THOMAS**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 564 887 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**

Auto-inyector

**Campo técnico**

La invención se refiere a un auto-inyector para administrar una dosis de un medicamento.

**5 Antecedentes de la invención**

La administración de una inyección es un proceso que presenta diversos riesgos y desafíos, tanto mentales como físicos, para los usuarios y profesionales sanitarios.

Los dispositivos de inyección (es decir, dispositivos capaces de suministrar medicamentos desde un recipiente de medicación) típicamente se incluyen en dos categorías - dispositivos manuales y auto-inyectores.

10 En un dispositivo manual el usuario debe proporcionar la energía mecánica para impulsar el fluido a través de la aguja. Esto se realiza típicamente mediante alguna forma de botón/émbolo que el usuario tiene que presionar continuamente durante la inyección. Existen numerosas desventajas para el usuario de este enfoque. Si el usuario deja de presionar el botón/émbolo entonces la inyección también se detendrá. Esto significa que el usuario puede suministrar una subdosis si el dispositivo no se usa apropiadamente (es decir, si el émbolo no se presiona completamente hasta su posición final). Las fuerzas de inyección pueden ser demasiado altas para el usuario, en particular si el paciente es anciano o tiene problemas de destreza.

15 La extensión del botón/émbolo puede ser demasiado grande. De esta manera, puede ser poco práctico que el usuario consiga un botón totalmente extendido. La combinación de fuerza de inyección y extensión del botón puede provocar el temblor/agitación de la mano, lo que a su vez aumenta la incomodidad a medida que se mueve la aguja insertada.

20 Los dispositivos auto-inyectores pretenden hacer más fácil la auto-administración de terapias inyectadas para los pacientes. Las actuales terapias administradas mediante inyecciones autoadministradas incluyen fármacos para la diabetes (tanto insulina como la nueva clase de fármacos GLP-1), migraña, terapias hormonales, anticoagulantes etc.

25 Los auto-inyectores son dispositivos que reemplazan completa o parcialmente las actividades implicadas en la administración parenteral del fármaco desde jeringas convencionales. Estas actividades pueden incluir la retirada de un capuchón protector de la jeringa, la inserción de una aguja en la piel de un paciente, la inyección del medicamento, la retirada de la aguja, la protección de la aguja y evitar la reutilización del dispositivo. Esto supera muchas de las desventajas de los dispositivos manuales. Se reducen las fuerzas de inyección/extensión del botón, 30 agitación a mano y probabilidad de una administración de una dosis incompleta. El desencadenamiento puede realizarse por numerosos medios, por ejemplo, un botón pulsador o la acción de la aguja que alcanza su profundidad de inyección. En algunos dispositivos, la energía para suministrar el fluido se proporciona mediante un muelle.

35 El documento US 2002/0095120 A1 desvela un dispositivo de inyección automático que inyecta automáticamente una cantidad medida previamente de una medicina fluida cuando se libera un muelle de tensión. El muelle de tensión mueve una ampolla y la aguja de inyección desde una posición de almacenamiento hasta una posición desplegada cuando este se libera. El contenido de la ampolla posteriormente se expulsa por el muelle de tensión forzando un pistón hacia el interior de la ampolla. Después de que la medicina fluida se ha inyectado, se libera la torsión almacenada en el muelle de tensión y la aguja de inyección se repliega automáticamente de vuelta a su 40 posición de almacenamiento original.

El documento EP 2 208 503 A1 describe un dispositivo de inyección de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1.

45 Los medicamentos de alta viscosidad requieren altas fuerzas para expulsarlos a través de una aguja de inyección relativamente fina. Para conseguir estas fuerzas se necesitan muelles de impulsión fuertes. Esto puede conducir a un alto impacto notado por el usuario cuando se inserta la aguja en la piel y a las altas fuerzas notadas por el usuario cuando se inicia la inyección.

**Sumario de la invención**

Un objeto de la presente invención es proporcionar un auto-inyector mejorado.

El objeto se consigue mediante un auto-inyector de acuerdo con la reivindicación 1.

50 Las realizaciones preferidas de la invención se dan en las reivindicaciones dependientes.

En el contexto de esta memoria descriptiva el término proximal se refiere a la dirección que apunta hacia el paciente

durante una inyección mientras que el término distal se refiere a la dirección opuesta que apunta lejos del paciente. El término hacia el interior se refiere a una dirección radial que apunta hacia un eje longitudinal del auto-inyector mientras que el término hacia el exterior se refiere a la dirección opuesta que apunta radialmente lejos del eje longitudinal.

5 En una realización ilustrativa, un dispositivo de inyección para administrar una dosis de un medicamento comprende un soporte adaptado para contener una jeringa que tiene una aguja de inyección hueca y un tope, un muelle de impulsión, un émbolo adaptado para cargar el muelle de impulsión hacia el tope; y un componente sonoro adaptado para generar una respuesta audible y/o táctil mediante el impacto de un componente del dispositivo de inyección cuando el tope se ubica en un extremo proximal de la jeringa. En un primer estado, un brazo elástico del émbolo está acoplado con el componente sonoro mediante el soporte. En un segundo estado, el brazo se desacopla del componente sonoro y se desvía al menos parcialmente hacia una abertura en el soporte.

En una realización ilustrativa, en un estado intermedio, el émbolo se mueve de manera proximal respecto al soporte, permitiendo que el brazo se desvíe radialmente y se desacople del componente sonoro.

15 En una realización ilustrativa, el dispositivo de inyección comprende además un muelle que aplica una fuerza de empuje en el componente sonoro.

En una realización ilustrativa, el componente del dispositivo de inyección el componente sonoro impacta sobre un chasis, una cubierta, un botón pulsador, el soporte y/o el émbolo.

En una realización ilustrativa, el brazo incluye una protuberancia hacia el interior en rampa adaptada para acoplarse con una undécima rampa hacia el exterior en el componente sonoro.

20 En una realización ilustrativa, el componente tiene una forma física y/o diseño y/o material adecuados para amplificar y/o transmitir un sonido.

En una realización ilustrativa, el componente sonoro comprende una porción alargada y una porción del extremo distal dispuestas para impactar el componente.

25 El alcance adicional de aplicabilidad de la presente invención resultará evidente a partir de la descripción detallada a continuación en este documento. Sin embargo, debe entenderse que la descripción detallada de los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones preferidas de la invención, se dan a modo de ilustración únicamente puesto que pueden hacerse varios cambios y modificaciones dentro del alcance y naturaleza de la invención que resultarán evidentes para los expertos en la materia a partir de esta descripción detallada.

### Breve descripción de los dibujos

30 La presente invención se entenderá mejor a partir de la siguiente descripción detallada dada a continuación en este documento y los dibujos adjuntos que se dan a modo de ilustración únicamente y, por lo tanto, no son limitativos de la presente invención y en los que:

- La Figura 1 muestra dos secciones longitudinales del auto-inyector después de retirar un capuchón y una vaina protectora de la aguja,
- 35 La Figura 2 muestra dos secciones longitudinales del auto-inyector con la cubierta movida en la dirección proximal respecto al chasis,
- La Figura 3 muestra dos secciones longitudinales del auto-inyector con un botón pulsador presionado,
- La Figura 4 muestra dos secciones longitudinales del auto-inyector durante el avance de la aguja
- La Figura 5 muestra dos secciones longitudinales del auto-inyector con la aguja en la posición proximal extendida,
- 40 La Figura 6 muestra dos secciones longitudinales del auto-inyector durante el suministro del medicamento,
- La Figura 7 muestra dos secciones longitudinales del auto-inyector con el tope ubicado cerca de un extremo proximal de la jeringa,
- La Figura 8 muestra dos secciones longitudinales del auto-inyector con la cubierta movida en la dirección distal respecto al chasis después del suministro,
- 45 La Figura 9 muestra dos secciones longitudinales del auto-inyector con la aguja replegada en la posición segura de la aguja,
- La Figura 10 muestra vistas esquemáticas de un mecanismo de detención para controlar el movimiento de un soporte respecto a un chasis del auto-inyector en cuatro estados diferentes,
- 50 La Figura 11 muestra vistas esquemáticas de un mecanismo de control de la extensión de la aguja para controlar el movimiento de un primer collarín en seis estados diferentes,
- La Figura 12 muestra vistas esquemáticas de un mecanismo de control del repliegue de la jeringa en tres estados diferentes,
- La Figura 13 muestra vistas esquemáticas de un mecanismo de liberación de respuesta para indicar el final de la inyección en tres estados diferentes,
- 55 La Figura 14 muestra vistas esquemáticas de un mecanismo de liberación del émbolo en tres estados diferentes,

- La Figura 15 muestra vistas esquemáticas de un mecanismo de liberación del botón en tres estados diferentes,  
 La Figura 16 es una vista isométrica de una realización alternativa del mecanismo de liberación del émbolo,  
 La Figura 17 es una sección longitudinal de una realización alternativa del mecanismo de liberación del botón,  
 La Figura 18 muestra secciones longitudinales de una realización alternativa del mecanismo de detención,  
 La Figura 19 es una sección longitudinal de una tercera realización del mecanismo de detención,  
 La Figura 20 es una sección longitudinal de una realización alternativa del mecanismo de liberación de respuesta,  
 La Figura 21 muestra secciones longitudinales de una realización alternativa del mecanismo de control de extensión de la aguja, dispuesto también para realizar la función del mecanismo de detención durante el repliegue de la aguja y la extensión de la aguja,  
 La Figura 22 es una vista isométrica del mecanismo de control de extensión de la aguja de la Figura 21,  
 La Figura 23 muestra secciones longitudinales de una tercera realización del mecanismo de control de extensión de la aguja, dispuesto también para realizar las funciones del mecanismo de detención,  
 La Figura 24 es una vista isométrica del mecanismo de control de extensión de la aguja de la Figura 23,  
 La Figura 25 muestra secciones longitudinales de una tercera realización del mecanismo de liberación de respuesta,  
 La Figura 26 es otra realización del auto-inyector que tiene un pulsador de manguito con sobre-envoltura en lugar de un botón pulsador,  
 La Figura 27 es una sección longitudinal del extremo distal de un auto-inyector con un mecanismo de liberación de respuesta alternativo antes del accionamiento, y  
 La Figura 28 es una sección longitudinal del extremo distal del auto-inyector con el mecanismo de liberación de respuesta alternativo de la Figura 27 después de la liberación.

Las partes correspondientes están marcadas con los mismos símbolos de referencia en todas las figuras.

**Descripción detallada en las realizaciones preferidas**

Un engranaje en rampa en la terminología de esta memoria de esta memoria descriptiva es un acoplamiento entre dos componentes en el que al menos uno de ellos tiene una rampa para acoplarse con el otro componente, de tal manera que uno de los componentes se flexiona lateralmente cuando los componentes se empujan axialmente uno contra otro, con tal que no se evite que este componente se flexione lateralmente.

Las Figuras 1a y 1b muestran dos secciones longitudinales de un auto-inyector 1 en diferentes planos de sección, estando los diferentes planos de sección girados aproximadamente 90° entre sí, en el que el auto-inyector 1 está en un estado inicial antes de iniciar una inyección. El auto-inyector 1 comprende un chasis 2. A continuación el chasis 2 generalmente se considera como fijado en su posición por lo que el movimiento de los otros componentes se describe respecto al chasis 2. Una jeringa 3, por ejemplo una jeringa Hypak, con una aguja de inyección hueca 4 se dispone en una parte proximal del auto-inyector 1. Cuando el auto-inyector 1 o la jeringa 3 se montan, se fija una vaina protectora de aguja (no se muestra) a la aguja 4. Un tope 6 está dispuesto para sellar la jeringa 3 distalmente y para desplazar un medicamento M a través de la aguja hueca 4. La jeringa 3 se mantiene en un soporte tubular 7 y se soporta en su extremo proximal en el interior del mismo. El soporte 7 está dispuesto de forma deslizable en el chasis 2.

Un muelle de impulsión 8 en forma de muelle de compresión está dispuesto en una parte distal del soporte 7. Un émbolo 9 sirve para hacer avanzar la fuerza del muelle de impulsión 8 hasta el tope 6.

El muelle de impulsión 8 se carga entre una cara del extremo de soporte distal 10 del soporte 7 y una cara de empuje 11 dispuesta distalmente sobre el émbolo 9.

El soporte 7 es un elemento clave de la carcasa de la jeringa 3, siendo el muelle de impulsión 8 y el émbolo 9 los componentes requeridos para expulsar el medicamento M desde la jeringa 3. Por lo tanto, estos componentes pueden denominarse subconjunto de impulsión.

El chasis 2 y el soporte 7 están dispuestos dentro de una cubierta tubular 12. Un botón pulsador 13 está dispuesto en un extremo distal de la cubierta 12. En un mecanismo de liberación del émbolo 27, una laminilla 14 sobresale de una cara del extremo distal del botón pulsador 13 en la dirección proximal P entre dos brazos elásticos 15 que se originan y se extienden distalmente desde la cara de empuje 11 del émbolo 9 dentro del muelle de impulsión 8 evitando así que estos se flexionen uno hacia el otro en un estado inicial A ilustrado en la figura 14A. En la figura 14A solo se muestra uno de los brazos elásticos 15 para ilustrar el principio. Hacia el exterior, los brazos elásticos 15 quedan atrapados en un primer rebaje respectivo 16 en el manguito de soporte distal 17 fijado distalmente a la cara del extremo de soporte distal 10 y dispuesto dentro del muelle de impulsión 8. El acoplamiento de los brazos elásticos 15 en los primeros rebajes 16 evita la traslación axial del émbolo 9 respecto al soporte 7. Los brazos elásticos 15 forman una rampa de manera que se flexionan hacia el interior con un movimiento relativo entre el émbolo 9 y el soporte 7 bajo carga del muelle de impulsión 8, que se evita mediante la laminilla 14 en el estado inicial A.

El soporte 7 está bloqueado al chasis 2 para evitar la traslación relativa por un mecanismo de detención 18 ilustrado

con más detalle en las figuras 10A a 10D.

5 El botón pulsador 13 se acopla inicialmente a la cubierta 12 por un mecanismo de liberación del botón 26 y no puede pulsarse. El mecanismo de liberación del botón 26 se ilustra en detalle en las figuras 15A a 15C. Haciendo referencia ahora a la figura 15A el mecanismo de liberación del botón 26 comprende una varilla proximal elástica 13.1 sobre el botón pulsador 13, teniendo la varilla proximal 13.1 una primera rampa hacia el exterior 13.2 y una segunda rampa hacia el interior 13.3. En un estado inicial A ilustrado en la figura 15A la segunda rampa hacia el interior 13.3 está acoplada en un tope del soporte en rampa 7.4 del soporte 7 evitando que el botón pulsador 13 se mueva pasado el extremo distal D. El botón pulsador 13 se apoya proximalmente tanto en la cubierta 12 como en el soporte 7, de manera que se evita que se pulse en la dirección proximal P.

10 Haciendo referencia de nuevo a las figuras 1A y 1B un muelle de control 19 en forma de otro muelle de compresión está dispuesto alrededor del soporte 7 y actúa entre un primer collarín proximal 20 y un segundo collarín distal 21. El muelle de control 19 se usa para mover el soporte 7 y dirigir así el subconjunto en la dirección proximal P para la extensión de la aguja o en la dirección distal D para el repliegue de la aguja.

15 Antes del estado que se muestra en las figuras 1A y 1B se fija un capuchón 22 al extremo proximal de la cubierta 12 y la vaina protectora de la aguja aún está en su sitio sobre la aguja 4 y el cono de la aguja. Un manguito interno 22.1 del capuchón 22 está dispuesto dentro del chasis 2 y sobre la vaina protectora de la aguja. En el manguito interno 22.1 está fijada una púa 23. La púa 23 está acoplada con la vaina protectora de aguja para la traslación axial conjunta.

Una secuencia de operación del auto-inyector 1 es la siguiente:

20 Un usuario tira del capuchón 22 desde el extremo proximal de la cubierta 12. La púa 23 une la vaina protectora de la aguja al capuchón 22. De esta manera, la vaina protectora de la aguja también se retira al retirar el capuchón 22. Las figuras 1a y 1b muestran el auto-inyector 1 con el capuchón 22 y la vaina de la aguja 5 retirada. Se evita que el soporte 7 y la jeringa 3 se muevan en la dirección proximal P por el mecanismo de detención 18 que está en un estado A como en la figura 11A. Haciendo referencia ahora a la figura 10A, el mecanismo de detención 18  
25 comprende una varilla elástica 2.1 sobre el chasis 2 con una primera cabeza de la varilla que sobresale hacia el interior 2.2. La primera cabeza de la varilla 2.2 tiene una tercera rampa proximal 2.3. El mecanismo de detención 18 comprende además un miembro de rampa romboide 7.1 sobre el soporte 7 que tiene una cuarta rampa proximal 7.2 y una quinta rampa distal 7.3. En un estado A de un lado distal redondeado de la primera cabeza de la varilla 2.2 se apoya en el miembro de rampa 7.1 en la dirección distal D resistiéndose al movimiento del soporte 7 en la dirección proximal P respecto al chasis 2. Se proporciona una nervadura sobre la cubierta 12 para evitar la desviación hacia el exterior de la varilla elástica 2.1 evitando de esta manera el movimiento del soporte 7 respecto al chasis 2.  
30

Haciendo referencia de nuevo a las figuras 1A y 1B el usuario agarra la cubierta 12 y coloca el chasis 2 sobresaliendo de la cubierta 12 en el extremo proximal P contra un sitio de inyección, por ejemplo la piel de un paciente. A medida que el auto-inyector 1 se presiona contra el sitio de inyección en la cubierta 12 se traslada en la  
35 dirección proximal P respecto al chasis 2 dentro de una posición avanzada como se ilustra en las figuras 2A y 2B. El segundo collarín 21 se bloquea a la cubierta 12 y se mueve con la cubierta 12 respecto al chasis 2 y respecto a casi todos los demás componentes del auto-inyector 1 comprimiendo así ligeramente el muelle de control 19 contra el primer collarín 20, que se evita que se mueva en la dirección proximal P mediante el chasis 2 debido a un mecanismo de control de la extensión de la aguja 24 que está en un estado A ilustrado en detalle en la figura 11A.  
40 Haciendo referencia ahora a la figura 11A, un miembro elástico en forma de cabeza de flecha 20.1 se dispone proximalmente sobre el primer collarín 20. El primer collarín 20 con la cabeza de flecha 20.1 se fuerza en la dirección proximal P bajo carga del muelle de control comprimido 19. Una sexta rampa hacia el exterior 20.2 sobre la cabeza de flecha 20.1 interacciona con la segunda séptima rampa distal 2.4 en el chasis 2 haciendo rampa con la cabeza de flecha 20.1 en una dirección I hacia el interior y que se evita por la cabeza de flecha 20.1 hacia el interior  
45 apoyándose en el soporte 7. De esta manera, el primer collarín 20 no puede trasladarse en la dirección proximal P.

La cabeza de flecha 20.1 puede tener una geometría diferente que la de las figuras 11A a 11F, tal como la cabeza de flecha redondeada 20.1 en las figuras 1 a 9. La función de la cabeza de flecha 20.1 no se ve afectada por esta variante.

Haciendo referencia de nuevo a las figuras 2A y 2B el segundo collarín 21 está bloqueado a la cubierta debido a un  
50 mecanismo de control del repliegue de la jeringa 25 que está en un estado A ilustrado en detalle en la figura 12A. Haciendo referencia ahora a la figura 12A, el mecanismo de control del repliegue de la jeringa 25 comprende una varilla proximal elástica 21.1 sobre el segundo collarín 21, teniendo la varilla proximal 21.1 una segunda cabeza de la varilla 21.2 que tiene una protuberancia hacia el interior 21.3 y una octava rampa hacia el exterior 21.4. La octava rampa hacia el exterior distal 21.4 se acopla en un segundo tope de la cubierta en rampa 12.2 de una manera que  
55 se forma una rampa con la segunda cabeza de la varilla 21.1 en la dirección I hacia el interior y con el segundo collarín 21 bajo carga del muelle de control 19 en la dirección distal D, que se evita por la protuberancia hacia el interior 21.3 apoyándose hacia el interior del soporte 7.

Haciendo referencia de nuevo a las figuras 2A y 2B, si el usuario quería mover la cubierta 12 lejos del sitio de

inyección, el muelle de control 19 se expande volviendo el auto-inyector 1 a la condición inicial después de la retirada el capuchón 22 como se ilustra en las figuras 1A y 1B.

En el estado de las figuras 2A y 2B continua evitándose que el soporte 7 se mueva en la dirección proximal P por el mecanismo de detención 18, sin embargo con la cubierta 12 en su posición avanzada el mecanismo de detención 18 se desbloquea a medida que la nervadura en la cubierta 12 también se ha movido y ya no evita más la desviación hacia el exterior de la varilla elástica 2.1. El movimiento de la cubierta 12 respecto al soporte 7, que está bloqueado al chasis 2 mediante el mecanismo de detención 18, provoca que el mecanismo de liberación del botón 26 se cambie a un estado B ilustrado en la figura 15B. A medida que la cubierta 12 se mueve, el botón pulsador 13 permanece apoyado contra el soporte 7 con la segunda rampa hacia el interior 13.3 sobre la varilla proximal 13.1 acoplada a un tope de soporte en rampa 7.4 dispuesto en el soporte 7. A medida que la cubierta 12 se traslada adicionalmente en la dirección proximal P esta soporta la varilla proximal 13.1 hacia el exterior bloqueando así el botón pulsador 13 al soporte 7. El botón pulsador 13 sobresale ahora del extremo distal D de la cubierta 12 y está listo para pulsarlo.

En el estado de las figuras 2A y 2B el usuario pulsa el botón pulsador 13 en la dirección proximal P. A medida que el botón pulsador 13 se apoya contra el soporte 7 el soporte 7 se empuja en la dirección proximal P contra el chasis 2, el soporte 7 y el chasis 2 interactuando en el mecanismo de detención 18. La fuerza ejercida por el usuario que presiona el botón pulsador 13 se resuelve a través del chasis 2 sobre el sitio de inyección, no entre el botón pulsador 13 y la cubierta 12. El mecanismo de detención 18 proporciona una fuerza resistiva cuando el usuario pulsa el botón pulsador 13. Una vez que el usuario aplica una fuerza que supera un valor predeterminado el mecanismo de detención 18 se libera, iniciándose el ciclo de inyección. Haciendo referencia ahora a la figura 10B que muestra el mecanismo de detención 18 en un estado B, la varilla elástica 2.1 sobre el chasis 2 comienza a abombarse bajo la carga desde el miembro de rampa romboide 7.1 en el soporte 7, almacenando energía elástica. A pesar de la cuarta rampa proximal 7.2 en el miembro de rampa 7.1 la fricción entre las caras de contacto de la primera cabeza de la varilla 2.2 y la cuarta rampa proximal 7.2 previene al movimiento de la primera cabeza de la varilla 2.2 en la dirección hacia el exterior O hasta que la fuerza de enderezamiento en la varilla deformada elásticamente 2.1 es suficientemente grande para superarlo. En este punto la varilla elástica 2.1 se desvía en la dirección hacia el exterior O moviéndose fuera del camino del soporte 7 permitiendo así que el soporte 7 se traslade en la dirección proximal P. Cuando el soporte 7 se desplaza suficientemente lejos en la dirección proximal P el miembro de rampa romboide 7.1 en el soporte 7 pasa bajo la primera cabeza de la varilla 2.2 permitiendo así que esta se relaje y se mueva de vuelta en la dirección I hacia el interior y distalmente detrás del miembro de rampa romboide 7.1 en un estado C ilustrado en la figura 10C, restringiendo al mismo tiempo la traslación del soporte 7 en la dirección distal D respecto al chasis 2.

Una vez que el soporte 7 se desliza lo suficientemente lejos en la dirección proximal P respecto al primer collarín 20 el mecanismo de control de extensión de la aguja 24 cambia a un estado B como se ilustra en la figura 11B. En la figura 11B el soporte 7 se ha trasladado en la dirección proximal P de tal manera que la cabeza de flecha 20.1 en el primer collarín 20 ya no está soportada más hacia el interior. Esto puede conseguirse mediante un segundo rebaje 7.5 en el soporte 7. La cabeza de flecha 20.1 está ahora desviada en la dirección I hacia el interior y en el segundo rebaje 7.5 bajo carga del muelle de control 19 llegando a un estado C como se ilustra en la figura 11C. El primer collarín 20 está ahora desacoplado del chasis 2. No obstante, la cabeza de flecha 20.1 se desacopla del primer collarín 20 al soporte 7 mediante una novena rampa hacia el interior 20.3 que acopla una décima rampa distal 7.6 en el soporte 7 en el extremo proximal del segundo rebaje 7.5. De esta manera, el muelle de control 19 continúa moviendo el soporte 7 en la dirección proximal P desde este punto. Aunque el usuario hace avanzar la aguja 4 una proporción de su desplazamiento, el muelle de control 19 tiene en cuenta la inserción antes de que la aguja 4 sobresalga del extremo proximal P. Por lo tanto, la experiencia del usuario es la de pulsar un botón en lugar de insertar manualmente una aguja.

El mecanismo de inserción 18 depende de que el usuario aplique una fuerza más que de un desplazamiento. Una vez que la fuerza aplicada supera la fuerza requerida para cambiar el tope el usuario empujará el botón pulsador 13 completamente, asegurando que el primer collarín 20 siempre cambiará. Si el usuario falla a la hora de hacer pasar el tope, el botón pulsador 13 vuelve a su estado no usado listo para su uso como se ilustra en las figuras 2A y 2B. Este elemento evita que el auto-inyector 1 llegue a un estado indefinido.

Las figuras 3A y 3B muestran el auto-inyector 1 con el botón pulsador 13 pulsado suficientemente para que el muelle de control 19 se acople sobre el soporte 7 y continúe moviendo el soporte 7 hacia delante, pero no apoyándose aún en la cubierta 12.

El soporte 7 acoplado al primer collarín 20 se traslada en la dirección proximal P impulsado por el muelle de control 19. A medida que la jeringa 3 está dispuesta para una traslación axial conjunta con el soporte 7, la jeringa 3 y la aguja 4 también se trasladan dando como resultado que la aguja 4 sobresalga del extremo proximal P y se inserte en el sitio de inyección. El botón pulsador 13 vuelve a su posición inicial respecto a la cubierta 12 mediante lo cual la varilla proximal 13.1 es desviada en la dirección O hacia el exterior por la segunda rampa hacia el interior 13.3 que se acopla con una rampa en el tope del soporte 7.4, por consiguiente la varilla proximal 13.1 se desvía dentro del primer tope de la cubierta 12.1 y se engancha a la cubierta 12 desde el soporte 7. El soporte 7 se traslada adicionalmente en la dirección proximal P evitando la desviación hacia el interior de la varilla proximal 13.1 de

manera que la primera rampa hacia el exterior 13.2 no puede desacoplarse del primer tope de la cubierta 12.1.

Inmediatamente antes de que la aguja 4 alcance una profundidad de inserción completa, como se ilustra en las figuras 4A y 4B, la laminilla 14 en el botón pulsador 13 está extraída de entre los brazos elásticos 15 en el soporte 7 lo suficiente para permitir el desvío hacia el interior de los brazos elásticos 15. De esta manera, el mecanismo de liberación del émbolo 27 llega a un estado B mostrado en la figura 14B con los brazos elásticos 15 ya no soportados más hacia el interior por la laminilla 14. Debido al engranaje en rampa de los brazos elásticos 15 en el primer rebaje 16 estos se desvían en la dirección I hacia el interior y bajo la carga del muelle de impulsión 8, llegando a un estado C ilustrado en la figura 14C. De esta manera, el émbolo 9 se libera del soporte 7 y se dirige en la dirección proximal P mediante el muelle de impulsión 8 listo para impulsar el medicamento M. La fuerza para extraer la laminilla 14 de entre los brazos elásticos 15 se proporciona mediante el muelle de control 19 mientras que la fuerza requerida para desviar los brazos elásticos 15 fuera del acoplamiento con el soporte 7 se proporciona mediante el muelle de impulsión 8.

Aunque el émbolo 9 se mueve y cierra un hueco con el tope 6, el movimiento del soporte 7 en la dirección proximal P se completa mediante el muelle de control 19 que empuja el primer collarín 20. A medida que el soporte 7 se mueve con respecto al chasis 2 durante la extensión de la aguja, el mecanismo de extensión de la aguja 24 llega a un estado D ilustrado en la figura 11D. La cabeza de flecha 20.1 se ha movido con el soporte 7 y aún se mantiene desviada hacia el interior por el chasis 2, evitando de esta manera que el primer collarín 20 se desacople del soporte 7. La cabeza de flecha 20.1 debe ser capaz de desviarse en la dirección hacia el exterior O para permitir el repliegue que se analizará más adelante. Para permitir la desviación hacia el exterior, la cabeza de flecha 20.1 se desplaza proximalmente más allá de la parte de chasis 2 mostrado en las figuras 11A a 11F cerca de una abertura 2.5 en el chasis 2. Sin embargo, siempre que la cubierta 12 se mantenga presionada contra el sitio de inyección y no se deje volver en la dirección distal D más allá de una distancia predefinida bajo carga del muelle de control 19, la cabeza de flecha 20.1 evitará desviarse en la dirección hacia el exterior O mediante una primera nervadura 12.3 en la cubierta 12 (no ilustrada en las figuras 11A a 11F, véanse las figuras 4A a 7A) durante aproximadamente la segunda mitad de su movimiento para la extensión de la aguja.

La aguja 4 está ahora totalmente insertada en el sitio de inyección como se ilustra en las figuras 5A y 5B. El tiempo entre que se presiona el botón pulsador 13 y la aguja 4 se inserta totalmente es muy corto, sin embargo varias operaciones mecánicas tienen lugar en este tiempo. La profundidad de extensión de la aguja se define por el soporte 7 respecto al chasis 2, no respecto a la cubierta 12, por lo que si el usuario titubea o falla a la hora de sostener el auto-inyector 1 fuertemente contra la piel, solo se moverá la cubierta 12 en la dirección distal D mientras que la profundidad de inyección permanece constante.

Tan pronto como el émbolo 9 ha cerrado un hueco con el tope 6 bajo la fuerza del muelle de impulsión 8, el tope 6 se empuja en la dirección proximal P dentro de la jeringa 3 desplazando el medicamento M a través de la aguja 4.

Inmediatamente antes del final de la expulsión del medicamento con el tope 6 que casi ha llegado al fondo de la jeringa 3, como se ilustra en las figuras 6A y 6B, se libera un componente de respuesta 28. La acumulación de tolerancias, más notablemente debido a que la jeringa 3 requiere que la respuesta deba liberarse siempre antes de la expulsión completa del medicamento. Por otro lado, con ciertas combinaciones de piezas, la respuesta no siempre se libera. El componente de respuesta 28 comprende una porción alargada 28.1 dispuesta entre los brazos elásticos 15 del émbolo 9 y una porción del extremo distal 28.2 dispuesta para apoyarse en una extensión proximal 14.1 de la laminilla 14 del botón pulsador 13. Se originan dos segundos brazos elásticos 30 desde el émbolo 9 y se extienden en la dirección distal D. Un muelle de respuesta 29 está dispuesto para desviar el componente de respuesta 28 en la dirección distal D respecto al émbolo 9 apoyándolo proximalmente contra una nervadura en el émbolo 9 y distalmente contra la porción del extremo distal 28.2 del componente de respuesta 28.

Nota: El componente de respuesta 28 no se ilustra en las figuras 15A, 15B y 15C por claridad, puesto que no afecta al funcionamiento del mecanismo de liberación del botón 26. El mecanismo de liberación de respuesta 31 para liberar el componente de respuesta 28 se ilustra esquemáticamente en las figuras 13A, 13B y 13C. Haciendo referencia ahora a la figura 13A, el mecanismo de liberación de respuesta 31 comprende el segundo brazo elástico 30. Se dispone una protuberancia hacia el interior en rampa 30.1 sobre cada segundo brazo elástico 30 que se acopla con una undécima rampa hacia el exterior respectiva 28.3 en la porción alargada 28.1 del componente de respuesta 28, de tal manera que el segundo brazo elástico 30 se desvía en la dirección hacia el exterior O bajo la carga del muelle de respuesta 29. En un primer estado A del mecanismo de liberación de respuesta 31 se evita que los segundos brazos elásticos 30 se desvíen hacia el exterior mediante el soporte hacia el exterior del soporte 7, evitando así la traslación del componente de respuesta 28 respecto al émbolo 9. Por lo tanto, el componente de respuesta 28 se mueve con el émbolo 9 y permanece en el estado A hasta inmediatamente antes de expulsar completamente el medicamento con el tope 6 que casi ha llegado al fondo de la jeringa 3, como se ilustra en las figuras 6A y 6B. En este punto el émbolo 9 se ha trasladado en la dirección proximal P respecto al soporte 7 en una extensión tal que los segundos brazos elásticos 30 alcanzan una abertura 7.22 en el soporte 7 de modo que ya no están soportados hacia el exterior por el soporte 7. De esta manera, el mecanismo de liberación de respuesta 31 ha llegado a un estado intermedio B ilustrado en la figura 13B. Debido al engranaje en rampa entre la protuberancia hacia el interior en rampa 30.1 y la undécima rampa hacia el exterior 28.3 el segundo brazo elástico 30 está desviado hacia el exterior bajo la carga del muelle de respuesta 29, desacoplándose de esta manera el componente

de respuesta 28 del émbolo 9 y permitiendo que el componente de respuesta 28 se mueva en la dirección distal D impulsada por el muelle de respuesta 29 en un segundo estado C ilustrado en la figura 13C. De esta manera, el componente de respuesta 28 se acelera en la dirección distal D y la porción del extremo distal 28.2 impacta sobre la extensión proximal de la laminilla 14 del botón pulsador 13 produciendo una respuesta audible y táctil para el usuario de que el suministro del medicamento casi ha terminado (c.f. figuras 7A y 7B).

Las figuras 7A y 7B muestran el auto-inyector 1 con el tope 6 que casi ha llegado al fondo de la jeringa 3.

Como se ha mencionado anteriormente el usuario puede dejar que la cubierta 12 se mueva unos pocos milímetros en la dirección distal D bajo la fuerza del muelle de control 19 sin afectar a la posición de la aguja 4, siempre y cuando el movimiento esté por debajo de una distancia predefinida. Si el usuario desea terminar la inyección, en cualquier momento, debe permitir que la cubierta 12 se mueva en la dirección distal D más allá de esa distancia. Las figuras 8A y 8B muestran el auto-inyector 1 con el chasis extendido, por ejemplo cuando se levanta desde el sitio de inyección con la cubierta 12 movida todo el camino hacia la dirección distal D, de manera que el chasis 2 sobresale desde el extremo proximal de la cubierta 12. A medida que se mueve la cubierta 12, el primer collarín 20 libera el soporte 7 y después el segundo collarín 21 se libera de la cubierta 12 y tira del soporte 7 en la dirección distal D. La secuenciación de este intercambio es crítica puesto que el repliegue fallará si ambos collarines 20, 21 se fijan al soporte 7 al mismo tiempo. Esto se supera separando el intercambio de los collarines 20, 21 por un desplazamiento significativo de la cubierta 12.

En las figuras 11E y 11F se ilustra el intercambio del primer collarín 20. En la figura 11E se ha permitido que la cubierta 12 se mueva en la dirección distal D bajo la carga del muelle de control 19, por ejemplo durante la retirada del auto-inyector 1 del sitio de inyección. La primera nervadura 12.3 (no ilustrada, véase en figura 8A) se retira desde detrás hacia el exterior de la cabeza de flecha 20.1. El primer collarín 20 aún está siendo empujado en la dirección proximal P por el muelle de control 19. Debido al acoplamiento de la novena rampa hacia el interior 20.3 sobre la cabeza de flecha 20.1 con la décima rampa distal 7.6 sobre el soporte 7 la cabeza de flecha 20.1 se desvía en la dirección hacia el exterior O en la abertura 2.5 del chasis 2 (ilustrada en las figuras 11A a 11F), llegando el mecanismo de control de la extensión de la aguja 24 a un estado E como se ilustra en la figura 11E, desacoplando el primer collarín 20 del soporte 7 y enganándolo al chasis 2.

A medida que la cubierta 12 se mueve adicionalmente a la dirección distal D respecto al chasis, por ejemplo tras la retirada del sitio de inyección, el mecanismo de control del repliegue de la jeringa 25 cambia de su estado A (cf. Figura 12A) a un estado B ilustrado en la figura 12B. La cubierta 12 y el segundo collarín 21 bloqueado a la cubierta 12 se mueven juntos en la dirección distal D mientras que el soporte 7 se mantiene en su sitio mediante el mecanismo de detención 18 en su estado C como se ha descrito anteriormente (cf. Figura 10C). Debido a este movimiento la protuberancia hacia el interior 21.3 en la segunda cabeza de varilla 21.2 de la varilla proximal 21.1 en el segundo collarín 21 ya no se apoya hacia el interior más en el soporte 7. En lugar de ello la protuberancia hacia el interior 21.3 se desvía en la dirección hacia el interior I dentro de un tercer rebaje 7.7 en el soporte 7 debido al engranaje en rampa de la segunda cabeza de varilla 21.1 al segundo tope de la cubierta en rampa 12.2 bajo carga del muelle de control 19. El mecanismo de control del repliegue de la jeringa 25 llega de esta manera a un estado C como se ilustra en la figura 12C con el segundo collarín 21 desacoplado de la cubierta 12 y acoplado al soporte 7. El mecanismo de detención 18 aplica una pequeña fuerza de retardo al movimiento del soporte 7 antes de que el mecanismo de control del repliegue de la jeringa 25 cambie al estado C, puesto que hay una pequeña fuerza de deslizamiento aplicada al segundo collarín 21, que tira del soporte 7 en la dirección distal D durante la traslación de la cubierta 12 en la dirección distal D cuando el mecanismo de control de extensión de la aguja 24 ya se ha cambiado al estado E. Si el soporte 7 se mueve demasiado lejos en la dirección distal D antes de que el segundo collarín 21 cambie, la cubierta 12 se dirige fuera del desplazamiento antes de que la protuberancia hacia el interior 21.3 pueda desviarse hacia el tercer rebaje 7.7 evitando el repliegue.

Partiendo de la posición C del mecanismo de detención 18 (cf. Fig. 10C) el soporte 7 y, por tanto, el miembro de rampa romboide 7.1, se trasladan en la dirección distal D bajo carga del muelle de control 19. De esta manera, la quinta rampa distal 7.3 del miembro de rampa romboide 7.1 se acopla en la tercera rampa proximal 2.3 sobre la primera cabeza de varilla 2.2 de la varilla elástica 2.1 de una manera que desvía la varilla elástica 2.1 en la dirección hacia el interior I. Esto aplica la pequeña fuerza de retardo al movimiento del soporte 7 requerida para asegurar el intercambio del segundo collarín 21 con el soporte 7. La varilla elástica 2.1 y el miembro de rampa romboide 7.1 están desviados lateralmente para permitir que la varilla elástica 2.1 pase sin contactar con el miembro de rampa romboide 7.1 tan pronto como la primera cabeza de varilla 2.2 esté enteramente dentro del miembro de rampa 7.1 en un estado D ilustrado en la figura 10D.

El muelle de control 19 se conecta por su extremo proximal en la cubierta mediante el primer collarín 20 que se apoya contra el chasis 2. El extremo distal del muelle de control 19 mueve el segundo collarín 21 en la dirección distal D junto con el soporte 7 y, de esta manera, la jeringa 3 con la aguja 4 supera el mecanismo de detención 18 como se ilustra en la figura 10D. Obsérvese que la aguja 4 se repliega mediante el auto-inyector 1 tan pronto como el usuario permite que la cubierta 12 se traslade suficientemente lejos, a diferencia de los auto-inyectores con protectores de aguja que requieren que el usuario retire el auto-inyector del sitio de inyección, extrayendo él mismo de esta manera la aguja de la piel para permitir que el protector de aguja avance.



Nótese que antes del repliegue, el espacio entre la nervadura del émbolo 9 y la porción del extremo distal 28.2 del componente de respuesta 28, donde el muelle de respuesta 29 se conecta es mayor que la longitud libre del muelle de respuesta 29. Esto significa que el soporte 7 se repliega (es decir reduce la distancia entre el émbolo 9 y el componente de respuesta 28) el muelle de respuesta 29 no requiere recompresión y por lo tanto no proporciona ninguna fuerza de retardo.

Para evitar que el componente de respuesta 28 golpee el final de la dosis y antes del repliegue, se debe considerar hacer la longitud libre del muelle de respuesta 29 igual al espacio entre la nervadura del émbolo 9 y la porción del extremo distal 28.2 del componente de respuesta 28. En este caso, durante el repliegue, el muelle de respuesta 29 requeriría recompresión, lo que reduce la fuerza que impulsa la parte final del repliegue. No obstante, el muelle de respuesta 29 tiene un índice de elasticidad muy bajo y se ha calculado que está dentro de los límites de tolerancia aceptables para un repliegue fiable.

El repliegue termina cuando el collarín distal 21 se encuentra con un primer tope trasero 12.4 sobre la cubierta 12 como en las figuras 9A y 9B. La cabeza de flecha 20.1 en el primer collarín 20 está soportada hacia el interior por el soporte 7 en un estado F ilustrado en la figura 11F y evitando así que se desvíe en la dirección hacia el interior I. La sexta rampa hacia el exterior 20.2 de la cabeza de flecha 20.1 se acopla detrás de la primera nervadura 12.3 en la cubierta 12 evitando que la cubierta 12 se empuje en la dirección proximal P de nuevo. Puede proporcionarse una holgura entre la cabeza de flecha 20.1 y la primera nervadura 12.3 para permitir las tolerancias.

El mecanismo de detención 18 vuelve al estado A como en la figura 10A bloqueando el soporte 7 en una posición relativa al chasis 2 y así lo hizo inicialmente, sin embargo no puede desbloquearse ahora que la cubierta 12 no puede moverse respecto al chasis 2.

Una lengüeta 20.4 en el primer collarín 20 es ahora visible a través de una ventanilla indicadora 32 en la cubierta 12, que indica que el auto-inyector 1 se ha usado.

La figura 16 es una vista isométrica de una realización alternativa del mecanismo de liberación del émbolo 27. El mecanismo de liberación del émbolo 27 evita el movimiento del émbolo 9 en la dirección proximal P respecto al soporte 7 hasta que el soporte 7 se mueve en la dirección proximal P para la extensión de la aguja. A diferencia del mecanismo de liberación del émbolo 27 de la figura 14, donde el movimiento relativo del soporte 7 y el botón pulsador 13 se usan para desencadenar la liberación del émbolo 9, la realización alternativa de la figura 16 libera el émbolo 9 mediante el movimiento del soporte 7 respecto al segundo collarín 21. La figura 16 ilustra el mecanismo de liberación del émbolo 27 antes de liberar el émbolo. El segundo collarín 21 se muestra transparente para mejorar la claridad. El émbolo 9 se empuja en la dirección proximal P mediante el muelle de impulsión 8. Para que el émbolo 9 avance debe hacerse girar alrededor de la duodécima rampa 7.8 en el soporte 7. Se dispone un miembro de rampa 9.1 sobre el émbolo 9 para acoplar esta duodécima rampa 7.8. La rotación del miembro de rampa 9.1 está bloqueada por una nervadura longitudinal hacia el interior 21.5 sobre el segundo collarín 21 estriado en una abertura longitudinal 7.9 en el soporte 7. La cubierta 12 y el segundo collarín 21 permanecen en la misma posición, es decir, acoplados entre sí para la traslación axial conjunta. Al apretar el botón pulsador 13 el soporte 13 y el émbolo 9, que son parte del subconjunto de impulsión, se mueven en la dirección proximal P, primero porque el usuario aprieta el botón pulsador 13 y después porque el muelle de control 19 pasa por encima del primer collarín 20 como se ha descrito anteriormente. Una vez que el soporte 7 se mueve suficientemente lejos en la dirección proximal P respecto al segundo collarín 21, el miembro de rampa 9.1 en el collarín 9 se separa de la nervadura longitudinal 21.5 en el segundo collarín 21 y puede girar más allá del extremo proximal de la nervadura longitudinal 21.5 debido a su engranaje en rampa a la duodécima rampa 7.8 bajo carga del muelle de impulsión 8. De esta manera, el muelle de impulsión 8 hace avanzar el émbolo 9 en la dirección proximal P para expulsar el medicamento M.

La figura 17 es una sección longitudinal de una realización alternativa del mecanismo de liberación del botón 26. A diferencia del mecanismo de liberación del botón 26 de la figura 15 que tiene el aspecto de un botón pulsador que se manifiesta 13 tras el contacto con la piel cambiando la conexión del botón pulsador 13 entre el soporte 7 y la cubierta 12, el mecanismo de liberación del botón 26 de la figura 17 empieza con el botón pulsador 13 bloqueado pero sobresaliendo del extremo distal de la cubierta 12. Una vez que el soporte 7 se ha movido en la dirección distal D tras el contacto con la piel del chasis 2, es posible pulsar el botón pulsador 13 y activar el auto-inyector 1. Esto asegura una operación secuencial.

En la realización de la figura 17 el botón pulsador 13 tiene dos varillas proximales 13.1, cada una de las cuales tiene una protuberancia hacia el exterior en rampa 13.4. En el estado inicial mostrado en la figura 17 las protuberancias hacia el exterior en rampa 13.4 están acopladas en los cuatro rebajes respectivos 12.5 en la cubierta 12. El desacople de las protuberancias hacia el exterior en rampa 13.4 de los cuartos rebajes 12.5 se evita por el soporte 7 que soporta hacia el interior las varillas proximales 13.1, de manera que mantiene las varillas proximales 13.1 evitando que se desvíen hacia el interior. Las protuberancias hacia el interior 13.5 en las varillas proximales 13.1 se apoyan contra una segunda nervadura 7.10 en el soporte 7, de manera que se evita que el soporte 7 se mueva adicionalmente en la dirección proximal P en el estado inicial. Una vez que el soporte 7 se ha movido en la dirección distal D tras el contacto con la piel del chasis 2, una primera ventanilla 7.11 en el soporte 7 se mueve detrás de la protuberancia hacia el interior 13.5, tal como para permitir que las varillas proximales 13.1 se desvíen hacia el interior debido a su engranaje en rampa en los cuartos rebajes 12.5 tras el apriete del botón pulsador 13. Las varillas

proximales 13.1 están soportadas ahora hacia el exterior por la cubierta 12 y permanecen acopladas al soporte 7 incluso tras el repliegue de la aguja 4. Por lo tanto, el botón pulsador 13 no vuelve a su posición inicial, lo que indica que el auto-inyector 1 se ha usado.

5 Las figuras 18A y 18B muestran dos acciones longitudinales de una realización alternativa del mecanismo de detención 18. El mecanismo de detención 18 de las figuras 10A a 10D, que puede denominarse mecanismo de "pista de carreras" porque la primera cabeza de varilla 2.2 se desplaza alrededor del miembro de rampa romboide 7.1, tiene múltiples funciones que controlan el movimiento del soporte 7 respecto al chasis 2. El mecanismo de detención alternativo 18 de las figuras 18A y 18B usa tres pinzas 7.12, 7.13, 2.6 para producir el mismo efecto.

10 La primera pinza 7.12 está dispuesta como una varilla elástica desviada hacia el exterior sobre el soporte 7 que se extiende desde el soporte 7 en la dirección proximal P. La primera pinza 7.12 está dispuesta para evitar que el soporte 7 se mueva en la dirección proximal P antes de que el chasis 2 se pulse o que la cubierta 12 se traslade tras el contacto con la piel. La primera pinza 7.12 está compuesta de dos secciones lado a lado. Una primera sección 7.14 evita el movimiento del soporte 7 en la dirección proximal P apoyando el chasis 2 en un rebaje. Una sección 7.15 está dispuesta como una cabeza de pinza que sobresale hacia el exterior dispuesta para formar una rampa hacia el interior mediante un elemento de rampa 12.6 sobre el chasis 12 para liberar la primera pinza 7.12, desbloqueando de esta manera el soporte 7 del chasis 2 cuando la cubierta 12 se está trasladando en la dirección proximal P tras el contacto con la piel. Una ranura longitudinal 2.7 en el chasis 2 está dispuesta para permitir que la segunda sección 7.15 se deslice en la dirección proximal P una vez que el bloqueo se ha liberado. Una ligera fuerza de fricción entre la primera pinza 7.12 y el chasis 2 proporciona la fuerza de retardo requerida para asegurar el repliegue.

20 La segunda pinza 7.13 está dispuesta como una varilla elástica sobre el soporte 7 extendiéndose en la dirección distal D que tiene una tercera cabeza de varilla 7.16 que sobresale hacia el exterior con una rampa proximal. La tercera cabeza de varilla 7.16 sirve como un tope trasero contra una tercera nervadura 2.9 en el chasis 2 para evitar que el soporte 7 se mueva en la dirección distal D desde su posición inicial. El soporte 7 y el chasis 2 están montados con la segunda pinza 7.13 en su posición antes de insertar la jeringa 3 en el soporte 7, lo que se facilita mediante la rampa proximal en la tercera cabeza de varilla 7.16. La jeringa 3 bloquea la pinza en su sitio evitando la desviación hacia el interior creando así un tope fijo.

25 La tercera pinza 2.6 es una varilla elástica sobre el chasis 2 que se extiende en la dirección distal D. Una cuarta cabeza de varilla en rampa 2.8 en la tercera pinza 2.6 está dispuesta para acoplarse hacia el interior en un quinto rebaje 7.17 en el soporte 7. Una vez que la primera pinza 7.12 se ha desbloqueado, el usuario puede cargar la tercera pinza 2.6 presionando el soporte 7 en la dirección proximal P tras el apriete del botón pulsador 13. La tercera pinza 2.6 se carga en compresión, es decir, se doblará hacia el exterior y se liberará repentinamente debido a su engranaje en rampa con el soporte 7 proporcionando una funcionalidad de detención similar a la ilustrada en la figura 10B.

30 La figura 19 es una sección longitudinal de una tercera realización del mecanismo de detención 18 que es una variación de la realización de las figuras 18A y 18B. En esta realización, la función de detención de la tercera pinza 2.6 se ha añadido a la primera pinza 7.2. El bloqueo entre la cubierta 12 y el soporte 7 se libera de la misma manera, pero la detención se proporciona desviando la primera pinza 7.12 hacia el interior de un segundo nivel que se consigue mediante el chasis 2, que no tiene una ranura 2.7 para la segunda sección 7.15. En lugar de la segunda sección 7.15, una vez que forma la rampa hacia el interior con el elemento de rampa 12.6 en la cubierta 12, se forma una rampa adicional hacia el interior dentro del chasis 2 sobre la carga axial entre el chasis 2 y el soporte 7, liberando repentinamente su acoplamiento.

35 La figura 20 es una sección longitudinal de una realización alternativa del mecanismo de liberación de respuesta 31. A diferencia del mecanismo de liberación de respuesta 31 de la figura 13 donde el muelle de respuesta 29 actúa entre el émbolo 9 y el componente de respuesta 28, en la realización ilustrada en la figura 20 el muelle de respuesta 29 actúa entre la cubierta 12 y el componente de respuesta 28. Durante la extensión de la aguja el muelle de respuesta 29 se comprime a medida que el componente de respuesta 28 se mueve con el soporte 7 respecto a la cubierta 12. Cuando el componente de respuesta 28 se libera por el émbolo 9 poco antes del final de la dosis, el componente de respuesta 28 se mueve en la dirección distal D e impacta con el botón pulsador 13. A diferencia de la figura 13, el muelle de respuesta 29 no se recomprime durante el repliegue de la aguja puesto que está conectado a la cubierta 12 y no al émbolo 9.

45 Las figuras 21A y 21B muestran secciones longitudinales de una realización alternativa del mecanismo de control de la extensión de la aguja 24 que también está dispuesto para realizar la función de detención del mecanismo de detención 18 tras el repliegue de la aguja y la extensión de la aguja. La figura 22 muestra una vista isométrica correspondiente. Una cuarta pinza 20.5 del primer collarín 20 está dispuesta como una varilla elástica con una cabeza de varilla que tiene una decimotercera rampa proximal hacia el interior 20.6 para acoplarse con una cuarta nervadura 7.18 en el soporte 7 y soportada hacia el exterior por la cubierta 12, de manera que mantiene el primer collarín 20 acoplado al soporte 7 antes de su uso, durante la extensión de la aguja y durante la expulsión del medicamento. Cuando la cubierta 12 se mueve en la dirección distal respecto al soporte, por ejemplo cuando el usuario levanta la cubierta 12 alejándola del sitio de inyección al final de la inyección, un sexto rebaje 12.7 en la

60

cubierta 12 se mueve hacia el exterior detrás de la cuarta pinza 20.5 permitiendo que la cuarta pinza 20.5 se libere cuando se tira del soporte 7 en la dirección distal D por el segundo collarín 21. Puesto que la cuarta pinza 20.5 ha formado una rampa hacia el exterior se requiere una pequeña fuerza para liberar la cuarta pinza 20.5, proporcionando la detención del repliegue.

- 5 Una quinta pinza 2.10 en el chasis 2 se apoya en un bloque 20.7 del primer collarín 20 antes del uso, evitando que el primer collarín 20 y, de esta manera, el soporte 7 acoplado al primer collarín 20, se muevan en la dirección proximal P. Para liberar la quinta pinza 2.10 esta debe desviarse hacia el exterior y sobre el bloque 20.7. La desviación hacia el exterior de la quinta pinza 2.10 se previene inicialmente mediante la cubierta 12. Una vez que la cubierta 12 se ha movido tras el contacto con la piel una segunda ventanilla 12.8 en la cubierta 12 aparece hacia el exterior desde la quinta pinza 2.10 permitiendo la desviación hacia el exterior. La quinta pinza 2.10 se desvía después mediante una decimocuarta rampa 7.19 en el soporte 7 cuando el soporte 7 se empuja en la dirección proximal P al pulsar el botón puesto que la cuarta pinza 20.5 permite la traslación del soporte 7 en la dirección proximal P respecto al primer collarín 20 pero no al contrario. La detención de la extensión de la aguja se proporciona al tener que desviar la quinta pinza 2.10 cuando esta está cargada por el muelle de control 19.
- 10
- 15 Las figuras 23A y 23B muestran secciones longitudinales de una tercera realización del mecanismo de control de la extensión de la aguja 24, dispuesto también para realizar las funciones del mecanismo de detención 18. La figura 24 es una vista isométrica del mecanismo de control de la extensión de la aguja 24 de la figura 23. La realización es similar a la ilustrada en las figuras 21A, 21B y 22. La diferencia es que la quinta pinza 2.10 está dispuesta sobre el primer collarín 20 y el bloque 20.7 está dispuesto sobre el chasis 2, es decir, su posición se ha intercambiado, de manera que hay dos pinzas 2.10 y 20.5 sobre el primer collarín 20.
- 20

La cuarta pinza 20.5 es idéntica a la de la figura 21B. Mantiene el primer collarín 20 conectado al soporte 7 hasta que se desencadena el repliegue de la aguja, asegurando que se alcanza una longitud o profundidad de extensión completa de la aguja y se mantiene hasta que el ciclo de repliegue se inicia desplazando la cubierta hacia atrás en la dirección distal respecto al chasis, por ejemplo cuando se retira el auto-inyector 1 de la piel.

- 25 La quinta pinza 2.10 proporciona el elemento de detención para la extensión de la aguja y libera el primer collarín 20 del chasis 2, iniciando la extensión de la aguja. La quinta pinza 2.10 evita que el primer collarín 20 y, de esta manera, el soporte 7 acoplado al primer collarín 20, se muevan en la dirección proximal P antes de su uso apoyándose el bloque 20.7 sobre el chasis 2. Para liberar la quinta pinza 2.10 esta debe desviarse hacia el exterior y sobre el bloque 20.7. La desviación hacia el exterior de la quinta pinza 2.10 se evita inicialmente mediante la cubierta 12. Una vez que la cubierta 12 se ha movido tras el contacto con la piel la segunda ventanilla 12.8 en la cubierta 12 aparece hacia el exterior desde la quinta pinza 2.10 permitiendo una desviación hacia el exterior. La quinta pinza 2.10 se desvía después mediante la decimocuarta rampa 7.19 sobre el soporte 7 cuando el soporte 7 se empuja en la dirección proximal P al apretar el botón cuando la cuarta pinza 20.5 permite la traslación del soporte 7 en la dirección proximal P respecto al primer collarín 20 pero no al revés. La detención de la extensión de la aguja se proporciona al tener que desviar la quinta pinza 2.10 cuando está cargada por el muelle de control 19.
- 30
- 35

- Las figuras 25A y 25B muestran una sección longitudinal de una tercera realización del mecanismo de liberación de respuesta 31. Esta realización trabaja sin necesidad de un muelle de respuesta especializado. El émbolo 9 comprende una nervadura con rampa proximal 9.2 dispuesta para extender dos séptimas pinzas 7.21 sobre el soporte 7 inmediatamente antes del final de la dosis. Cuando la nervadura con rampa proximal 9.2 se ha desplazado más allá de las séptimas pinzas 7.21 retrocede e impacta con el émbolo 9 generando un sonido. La forma tubular del soporte 7 ayuda a transmitir el sonido. La figura 25A muestra el mecanismo de liberación de respuesta 31 antes de la liberación. La figura 25B muestra el mecanismo de liberación de respuesta 31 después de la liberación. Las caras proximales de las séptimas pinzas 7.21 sobre el soporte 7 se desvían axialmente para facilitar el montaje por elevación de las séptimas pinzas 7.21 sobre el lado distal de la varilla con rampa proximal 9.2 una por una.
- 40

- 45 Las figuras 26A y 26B muestran secciones longitudinales de otra realización del auto-inyector 1 en diferentes planos de sección, los diferentes planos de sección están girados aproximadamente 90° entre sí, en las que el auto-inyector 1 está en un estado inicial antes de su uso. El auto-inyector 1 es básicamente idéntico al descrito en las figuras 1 a 15. Sin embargo, otras figuras distintas de las del auto-inyector de las figuras 1 a 15 del auto-inyector 1 de esta realización tienen un pulsador de manguito con sobre-envoltura en lugar de un botón pulsador.

- 50 El pulsador de manguito con sobre-envoltura 12 es el mismo componente que en la cubierta 12 que tiene una cara del extremo distal cerrada 12.10 distinta de las figuras 1 a 15. Un botón pulsador interno 13 está dispuesto en el extremo distal dentro del pulsador de manguito 12. En otras figuras distintas de 1 a 15 el botón pulsador 13 no es visible ni sobresale de la cubierta 12 en ningún estado. En el estado inicial se proporciona una holgura 33 entre la cara del extremo distal 12.10 del pulsador de manguito 12 y el botón pulsador interno 13 permitiendo algún desplazamiento del pulsador de manguito 12 sin interferir con el botón pulsador 13.
- 55

Puesto que el auto-inyector 1 no difiere del auto-inyector de las figuras 1 a 15 en otros aspectos funciona esencialmente de la misma manera con las siguientes excepciones:

A medida que el chasis 2 se coloca contra el sitio de inyección el pulsador de manguito 12 se traslada en la

- dirección proximal P respecto al chasis 2 hacia la posición avanzada en una primera fase de desplazamiento de manguito, eliminando la holgura 33 entre la cara del extremo distal 12.10 del pulsador de manguito 12 y el botón pulsador interno 13. Como en la realización de las figuras 1 a 15 este movimiento desbloquea el mecanismo de detención 18 y el botón pulsador 13. A medida que el usuario continua apretando el pulsador de manguito 12 en una
- 5 segunda fase del desplazamiento del manguito haciendo avanzar adicionalmente así en la dirección proximal P en la cara del extremo distal 12.10 golpea el botón pulsador interno 13 apretándolo de esta manera hasta que el primer collarín 20 se libera del chasis 2 y la fuerza del muelle de control se acopla sobre el soporte 7. El soporte 7 avanza entonces hasta que el botón pulsador interno 13 se detiene sobre otra nervadura en la cubierta 12 y el mecanismo de liberación del émbolo 27 se libera (obsérvese que la laminilla 14 es más corta en esta realización).
- 10 Desde la perspectiva de un usuario, el mecanismo de detención 18 está dispuesto para proporcionar una fuerza resistiva cuando el usuario alcanza la segunda fase de desplazamiento del manguito. Internamente, no hay diferencia con la realización de las figuras 1 a 15 en este punto.
- La extensión de la aguja está desencadenada por que el usuario que hace avanzar completamente el pulsador de manguito 12 en la segunda fase de desplazamiento del manguito apretando de esta manera completamente el botón
- 15 pulsador interno 13 y superando el mecanismo de detención, en la realización de las figuras 1 a 15.
- A medida que el muelle de control 19 toma el control sobre el apriete del botón que hace avanzar completamente el soporte 7 para la extensión de la aguja el botón pulsador interno 13 alcanza el fondo de una quinta nervadura interna 12.11 en el pulsador de manguito 12 y el botón pulsador interno 13 cambia de vuelta para quedar bloqueado al pulsador de manguito 12 como en la figura 15C.
- 20 La realización de las figuras 26A y 26B puede combinarse también con las características ilustradas en las figuras 16 a 25.
- La figura 27 es una sección longitudinal del extremo distal de un auto-inyector 1 con un mecanismo de liberación de respuesta 31 alternativo antes del accionamiento en una primera posición. Un émbolo 9 para accionar una jeringa o tope (no ilustrado) se retiene dentro de un soporte de la jeringa 7. Un botón pulsador 13 se dispone sobre el extremo
- 25 distal del portador de la jeringa 7. Un muelle de impulsión 8 se dispone dentro del soporte 7, conectado distalmente con el soporte 7 y apoyado proximalmente contra una cara de empuje 11 en el émbolo 9. Un manguito de émbolo distal 17 se une distalmente a la cara de empuje 11 y se dispone dentro del muelle de impulsión 8. Un componente de respuesta 28 comprende una porción alargada 28.1 dispuesta dentro del manguito del émbolo distal 17 y una punta del extremo distal 28.4 que está situado por completo dentro del soporte 7 en la primera posición y que por lo tanto, no puede ser visto o sentido por el usuario.
- 30 Se dispone un muelle de respuesta 29 para desviar el componente de respuesta 28 en la dirección distal D respecto al émbolo 9 apoyándolo proximalmente contra la cara de empuje 11 y distalmente contra el componente de respuesta 28 .
- Tanto el muelle de impulsión 8 como el muelle de respuesta 29 se someten previamente a una fuerza. El émbolo 9 se acopla con el soporte 7 mediante un mecanismo de liberación del émbolo (no se ilustra). El mecanismo de liberación del émbolo se puede disponer como en una de las realizaciones descritas anteriormente.
- 35 El manguito de émbolo distal 17 comprende dos enganches elásticos en rampa 17.1 que retienen el componente de respuesta 28 acoplándose con una superficie en rampa 28.5 de este. Los enganches 17.1 están soportados hacia el exterior por una porción de la pared engrosada 7.23 del soporte 7 de una manera tal que previene que sean desviados hacia el exterior por acción de la rampa bajo una fuerza que procede del muelle de respuesta 29. Así pues, el componente de respuesta 28 no se puede liberar en esta configuración.
- 40 La figura 28 es una sección longitudinal del extremo distal del auto-inyector 1 con el mecanismo de liberación de respuesta alternativo 31 de la figura 27 después de la liberación en una segunda posición.
- El émbolo 9 ha sido liberado mediante el mecanismo de liberación del émbolo y, por lo tanto, trasladado en la
- 45 dirección proximal P para desplazar el tope. Durante el movimiento proximal del émbolo 9 los enganches en rampa 17.1 del manguito de émbolo distal 17 han abandonado la porción de la pared engrosada 7.23 y han entrado en una porción más ancha que permite que sean desviados hacia fuera debido a una acción en rampa bajo la fuerza que procede del muelle de respuesta 29. El componente de respuesta avanza en la dirección distal D impulsado por el muelle de respuesta 29 mediante el extremo distal del soporte 7 y de esta manera la punta del extremo distal 28.4 sobresale finalmente del extremo distal del botón pulsador 13 a través de un orificio 13.7 en este cuando el
- 50 componente de respuesta 28 alcanza la segunda posición. La punta del extremo distal 28.4 puede de esta manera ser vista por el usuario. En caso de que el usuario aún mantenga su pulgar presionado sobre el botón pulsador 13 también pueden sentir la punta del extremo distal 28.4 con su pulgar. Además, la superficie en rampa 28.5 que golpea el botón pulsador 13 desde dentro puede generar tanto una respuesta audible como un impacto táctil. En otra realización ilustrativa, la punta del extremo distal 28.4 puede tener una superficie final que está en el mismo plano que una superficie del extremo distal del botón pulsador 13 cuando el componente de respuesta 28 alcanza la
- 55 segunda posición. Un impacto del componente de respuesta 28 en una superficie del extremo proximal del botón pulsador 13 puede proporcionar una respuesta audible y táctil al usuario.

El manguito de émbolo distal 17 puede tener uno o más enganches elásticos en rampa 17.1. El enganche o enganches elásticos en rampa 17.1 pueden asimismo conectarse directamente con la cara de empuje 11 del émbolo 9 de modo que el manguito de émbolo distal 17 no sería necesario.

5 El botón pulsador 13 puede conectarse con el soporte 7 o con una cubierta (no se ilustra) que rodea el soporte 7. El botón pulsador 13 no tiene necesariamente que permanecer en la misma posición longitudinal con respecto al soporte 7. En su lugar, en el final de la dosis el botón pulsador 13 puede permanecer situado en el extremo de la cubierta (no se ilustra) a la vez que el soporte 7, con todos sus componentes internos, avanza dentro de la cubierta. Con este objetivo el muelle de respuesta 29 y el componente de respuesta 28 han de diseñarse en consecuencia fuertes y largos para garantizar que el componente de respuesta 28 aún alcance el botón pulsador 13 en el final de la dosis de modo que la punta del extremo distal 28.4 pueda sobresalir del botón pulsador 13.

10 El componente de respuesta 28 se puede diseñar para que sea liberado antes de que el émbolo 9 y el tope alcancen su posición en el final de la dosis, preferentemente poco antes de este suceso.

15 El componente sonoro 28 de acuerdo con las figuras 27 y 28 puede combinarse con las realizaciones ilustradas en las figuras 1 a 26, donde el botón pulsador 13 respectivo o el pulsador de manguito con sobre-envoltura 12 estarían equipados con el orificio 13.7 y el componente de respuesta 28 tendría una punta del extremo distal 28.4. La liberación del componente de respuesta 28 se podría lograr mediante el mecanismo de liberación de respuesta 31 de las figuras 27 y 28 o mediante uno de los mecanismos de liberación de respuesta 31 ilustrados en las otras realizaciones.

20 El mecanismo de liberación sonoro 31 de acuerdo con las figuras 27 y 28 puede asimismo aplicarse en otros tipos de auto-inyectores. Por ejemplo, el soporte de la jeringa 7 se puede utilizar como parte de una cubierta o carcasa en lugar de disponerse dentro de una cubierta extra. Asimismo, el orificio 13.7 se puede disponer en una parte de una cubierta o un pulsador de manguito con sobre-envoltura en lugar del botón pulsador 13.

25 La punta del extremo distal 28.4 puede tener un color diferente que el botón pulsador 13, por ejemplo, rojo con el fin de mejorar la indicación visual que hace que el usuario se dé cuenta de que se ha alcanzado el final de la dosis y se ha utilizado el dispositivo.

No hace falta decir que en todas las conexiones en rampa entre dos componentes descritas en las realizaciones anteriores puede haber solo una rampa en uno u otro componente, o puede haber rampas en ambos componentes, sin influir significativamente en el efecto del acoplamiento con la rampa.

30 El término "medicamento" o "fármaco", como se usa en este documento, se refiere a una formulación farmacéutica que contiene al menos un compuesto farmacéuticamente activo, en el que en una realización el compuesto farmacéuticamente activo tiene un peso molecular de hasta 1500 Da y/o es un péptido, una proteína, un polisacárido, una vacuna, un ADN, un ARN, una enzima, un anticuerpo o un fragmento del mismo, una hormona o un oligonucleótido o una mezcla de los compuestos farmacéuticamente activos mencionados anteriormente,

35 en el que en una realización adicional el compuesto farmacéuticamente activo es útil para el tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus o complicaciones asociadas con diabetes mellitus tales como retinopatía diabética, trastornos por tromboembolia tales como tromboembolia venosa o pulmonar profunda, síndrome coronario agudo (ACS), angina, infarto de miocardio, cáncer, degeneración macular, inflamación, fiebre del heno, arteriosclerosis y/o artritis reumatoide,

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

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

45 Los análogos de insulina son, por ejemplo, insulina humana Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32); insulina humana Lys(B3), Glu(B29); insulina humana Lys(B28), Pro(B29); insulina humana Asp(B28); insulina humana, en la que la prolina en la posición B28 se ha remplazado por Asp, Lys, Leu, Val o Ala y en la que en la posición B29 Lys puede remplazarse por Pro; insulina humana Ala(B26); insulina humana Des(B28-B30); insulina humana Des(B27) e insulina humana Des(B30).

50 Los derivados de insulina son por ejemplo insulina humana B29-N-miristoil-des(B30); insulina humana B29-N-palmitoil-des(B30); insulina humana B29-N-miristoilo; insulina humana B29-N-palmitoilo; insulina humana B28-N-miristoil LysB28ProB29; insulina humana B28-N-palmitoil-LysB28ProB29; insulina humana B30-N-miristoil-ThrB29LysB30; insulina humana B30-N-palmitoil-ThrB29LysB30; insulina humana B29-N-(N-palmitoil-Y-glutamil)-des(B30); insulina humana B29-N-(N-lithocholil-Y-glutamil)-des(B30); insulina humana B29-N-( $\omega$ -carboxiheptadecanoil)-des(B30) e insulina humana B29-N-( $\omega$ -carboxiheptadecanoil).

55

Exendina-4 por ejemplo significa Exendina-4(1-39), un péptido de la secuencia H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH<sub>2</sub>.

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

- 5 H-(Lys)<sub>4</sub>-des Pro36, des Pro37 Exendina-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
H-(Lys)<sub>5</sub>-des Pro36, des Pro37 Exendina-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
des Pro Exendina-4(1-39),  
des Pro36 [Asp28] Exendina-4(1-39),  
des Pro36 [IsoAsp28] Exendina-4(1-39),  
10 des Pro36 [Met(O)14, Asp28] Exendina-4(1-39),  
des Pro36 [Met(O)14, IsoAsp28] Exendina-4(1-39),  
des Pro36 [Trp(O<sub>2</sub>)<sub>25</sub>, Asp28] Exendina-4(1-39),  
des Pro36 [Trp(O<sub>2</sub>)<sub>25</sub>, IsoAsp28] Exendina-4(1-39),  
des Pro36 [Met(O)14 Trp(O<sub>2</sub>)<sub>25</sub>, Asp28] Exendina-4(1-39),  
15 des Pro36 [Met(O)14 Trp(O<sub>2</sub>)<sub>25</sub>, IsoAsp28] Exendina-4(1-39); o  
  
des Pro36 [Asp28] Exendina-4(1-39),  
des Pro36 [IsoAsp28] Exendina-4(1-39),  
des Pro36 [Met(O)14, Asp28] Exendina-4(1-39),  
des Pro36 [Met(O)14, IsoAsp28] Exendina-4(1-39),  
20 des Pro36 [Trp(O<sub>2</sub>)<sub>25</sub>, Asp28] Exendina-4(1-39),  
des Pro36 [Trp(O<sub>2</sub>)<sub>25</sub>, IsoAsp28] Exendina-4(1-39),  
des Pro36 [Met(O)14 Trp(O<sub>2</sub>)<sub>25</sub>, Asp28] Exendina-4(1-39),  
des Pro36 [Met(O)14 Trp(O<sub>2</sub>)<sub>25</sub>, IsoAsp28] Exendina-4(1-39),  
en el que el grupo -Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> puede estar unido al extremo C del derivado de Exendina-4;
- 25 o un derivado de Exendina-4 de la secuencia  
des Pro Exendina-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> (AVE0010),  
H-(Lys)<sub>6</sub>-des Pro36 [Asp28] Exendina-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,  
des Asp28 Pro36, Pro37, Pro38 Exendina-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
H-(Lys)<sub>6</sub>-des Pro36, Pro38 [Asp28] Exendina-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
30 H-Asn-(Glu)<sub>5</sub>des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendina-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,  
H-(Lys)<sub>6</sub>-des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,  
H-Asn-(Glu)<sub>5</sub>-des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,  
H-(Lys)<sub>6</sub>-des Pro36 [Trp(O<sub>2</sub>)<sub>25</sub>, Asp28] Exendina-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,  
35 H-des Asp28 Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O<sub>2</sub>)<sub>25</sub>] Exendina-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
H-(Lys)<sub>6</sub>-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O<sub>2</sub>)<sub>25</sub>, Asp28] Exendina-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
H-Asn-(Glu)<sub>5</sub>-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O<sub>2</sub>)<sub>25</sub>, Asp28] Exendina-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O<sub>2</sub>)<sub>25</sub>, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,  
H-(Lys)<sub>6</sub>-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O<sub>2</sub>)<sub>25</sub>, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,  
40 H-Asn-(Glu)<sub>5</sub>-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O<sub>2</sub>)<sub>25</sub>, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,  
H-(Lys)<sub>6</sub>-des Pro36 [Met(O)14, Asp28] Exendina-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,  
des Met(O)14 Asp28 Pro36, Pro37, Pro38 Exendina-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
H-(Lys)<sub>6</sub>-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] Exendina-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
H-Asn-(Glu)<sub>5</sub>-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] Exendina-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
45 des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,  
H-(Lys)<sub>6</sub>-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,  
H-Asn-(Glu)<sub>5</sub> des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,  
H-Lys<sub>6</sub>-des Pro36 [Met(O)14, Trp(O<sub>2</sub>)<sub>25</sub>, Asp28] Exendina-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,  
H-des Asp28 Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Trp(O<sub>2</sub>)<sub>25</sub>] Exendina-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
50 H-(Lys)<sub>6</sub>-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] Exendina-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
H-Asn-(Glu)<sub>5</sub>-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Trp(O<sub>2</sub>)<sub>25</sub>, Asp28] Exendina-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Trp(O<sub>2</sub>)<sub>25</sub>, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,  
H-(Lys)<sub>6</sub>-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Trp(O<sub>2</sub>)<sub>25</sub>, Asp28] Exendina-4(S1-39)-(Lys)<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>,  
H-Asn-(Glu)<sub>5</sub>-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Trp(O<sub>2</sub>)<sub>25</sub>, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub>;
- 55 o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de uno cualquiera de los derivados de Exendina-4 mencionados anteriormente.

Las hormonas son, por ejemplo, hormonas de la hipófisis u hormonas del hipotálamo o péptidos con actividad reguladora y sus antagonistas presentan en la lista de Rote, ed. 2008, Capítulo 50, tal como Gonadotropina (Foliotropina, Lutropina, Coriogonadotropina, Menotropina), Somatropina (Somatropina), Desmopresina, Terlipresina, Gonadorelina, Triptorelina, Leuprorelina, Buserelina, Nafarelina, Gosereлина.

60

Un polisacárido es, por ejemplo, un glucosaminoglicano, un ácido hialurónico, una heparina, una heparina de bajo peso molecular o una heparina de ultra bajo peso molecular o un derivado de los mismos, o una forma sulfatada por ejemplo polisulfatada de los polisacáridos mencionados anteriormente y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Un ejemplo de una sal farmacéuticamente aceptable de una heparina de bajo peso molecular polisulfatada es enoxaparina sódica.

Los anticuerpos son proteínas plasmáticas globulares (~150 kDa) que también se conocen como inmunoglobulinas que comparten una estructura básica. Debido a que tienen cadenas de tipo azúcar añadidas a los residuos de tipo aminoácido, se denominan glucoproteínas. La unidad funcional básica de cada anticuerpo es un monómero (que contiene únicamente una unidad de Ig) de inmunoglobulina (Ig); los anticuerpos secretados también pueden ser diméricos con dos unidades de Ig tal como la IgA, tetraméricos con cuatro unidades de Ig como la IgM de los peces teleósteos o pentaméricos con cinco unidades de Ig como la IgM de mamíferos.

El monómero Ig es una molécula con forma de "Y" que consiste en cuatro cadenas polipeptídicas; dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas conectadas por enlaces disulfuro entre residuos de cisteína. Cada cadena pesada tiene una longitud de aproximadamente 440 aminoácidos; cada cadena ligera tiene una longitud de aproximadamente 220 aminoácidos. Las cadenas pesada y ligera contienen cada una de ellas enlaces disulfuro intracatenarios que estabilizan su plegamiento. Cada cadena está compuesta por dominios estructurales denominados dominios de Ig. Estos dominios contienen aproximadamente 70-110 aminoácidos y se clasifican en diferentes categorías (por ejemplo, variable o V y constante o C) de acuerdo con su tamaño y función. Tienen un pliegue de inmunoglobulina característico en el cual dos láminas  $\beta$  crean una forma de "sándwich", unido entre sí por interacciones entre cisteínas y otros aminoácidos cargados conservados.

Existen cinco tipos de cadena pesada de Ig de mamífero denotados por  $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\gamma$  y  $\mu$ . El tipo de cadena pesada presente define el isotipo del anticuerpo; estas cadenas se observan en los anticuerpos IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, respectivamente.

Las diferentes cadenas pesadas difieren en tamaño y composición;  $\alpha$  y  $\gamma$  contienen aproximadamente 450 aminoácidos y  $\delta$  aproximadamente 500 aminoácidos, mientras que  $\mu$  y  $\epsilon$  tienen aproximadamente 550 aminoácidos. Cada cadena pesada tiene dos regiones, la región constante ( $C_H$ ) y la región variable ( $V_H$ ). En una especie, la región constante es esencialmente idéntica en todos los anticuerpos del mismo isotipo, pero difiere en los anticuerpos de diferentes isotipos. Las cadenas pesadas  $\gamma$ ,  $\alpha$  y  $\delta$  tienen una región constante compuesta por tres dominios Ig tándem y una región bisagra para aumentar la flexibilidad; las cadenas pesadas  $\mu$  y  $\epsilon$  tienen una región constante compuesta por cuatro dominios de inmunoglobulina. La región variable de la cadena pesada difiere en los anticuerpos producidos por diferentes linfocitos B, pero es la misma para todos los anticuerpos producidos por una única célula B o clon de células B. La región variable de cada cadena pesada tiene una longitud de aproximadamente 110 aminoácidos y está compuesta de un único dominio de Ig.

En los mamíferos, existen dos tipos de cadena ligera de inmunoglobulina denotados por  $\lambda$  y  $\kappa$ . Una cadena ligera tiene dos dominios sucesivos: un dominio constante ( $C_L$ ) y un dominio variable ( $V_L$ ). La longitud aproximada de una cadena ligera es de 211 a 217 aminoácidos. Cada anticuerpo contiene dos cadenas ligeras que son siempre idénticas; únicamente un tipo de cadena ligera,  $\kappa$  o  $\lambda$ , está presente por anticuerpo de los mamíferos.

Aunque la estructura general de todos los anticuerpos es muy similar, la propiedad única de un anticuerpo concreto está determinada por las regiones variables (V), tal como se ha detallado anteriormente. Más específicamente, los bucles variables, tres en la cadena ligera ( $V_L$ ) y tres en la pesada ( $V_H$ ), son los responsables de la unión al antígeno, es decir de su especificidad respecto al antígeno. Estos bucles se denominan regiones determinantes de la complementariedad (CDR). Debido a que las CDR tanto de los dominios  $V_H$  como  $V_L$  contribuyen al sitio de unión al antígeno, es la combinación de las cadenas pesada y ligera, y no de una de ellas sola, la que determina la especificidad del antígeno final.

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

Las sales farmacéuticamente aceptables son, por ejemplo, sales de adición de ácidos y sales básicas. Las sales de adición de ácidos son, por ejemplo, sales de HCl o HBr. Las sales básicas son, por ejemplo, sales que tienen un catión seleccionado de un álcali o alcalino, por ejemplo,  $Na^+$ , o  $K^+$ , o  $Ca^{2+}$ , o un ión amonio  $N^+(R_1)(R_2)(R_3)(R_4)$ , en el que  $R_1$  a  $R_4$  independientemente entre sí significan: hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente

sustituido, o un grupo alquenilo C2-C6 opcionalmente sustituido, un grupo arilo C6-C10 opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo C6-C10 opcionalmente sustituido. Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" 17. ed. Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company, Easton, Pa., U.S.A., 1985 y en Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.

- 5 Los solvatos farmacéuticamente aceptables son, por ejemplo, hidratos.

#### Lista de referencias

- |    |      |                               |
|----|------|-------------------------------|
|    | 1    | auto-inyector                 |
|    | 2    | chasis                        |
|    | 2.1  | varilla elástica              |
| 10 | 2.2  | primera cabeza de varilla     |
|    | 2.3  | tercera rampa proximal        |
|    | 2.4  | séptima rampa distal          |
|    | 2.5  | abertura                      |
|    | 2.6  | tercera pinza                 |
| 15 | 2.7  | ranura                        |
|    | 2.8  | cuarta cabeza de varilla      |
|    | 2.9  | tercera nervadura             |
|    | 2.10 | quinta pinza                  |
|    | 2.11 | sexta pinza                   |
| 20 | 3    | jeringa                       |
|    | 4    | aguja de inyección hueca      |
|    | 5    | vaina protectora de la aguja  |
|    | 6    | tope                          |
|    | 7    | soporte                       |
| 25 | 7.1  | miembro de rampa              |
|    | 7.2  | cuarta rampa proximal         |
|    | 7.3  | quinta rampa distal           |
|    | 7.4  | tope del soporte              |
|    | 7.5  | segundo rebaje                |
| 30 | 7.6  | décima rampa distal           |
|    | 7.7  | tercer rebaje                 |
|    | 7.8  | duodécima rampa               |
|    | 7.9  | abertura longitudinal         |
|    | 7.10 | segunda nervadura             |
| 35 | 7.11 | primera ventanilla            |
|    | 7.12 | primera pinza                 |
|    | 7.13 | segunda pinza                 |
|    | 7.14 | primera sección               |
|    | 7.15 | segunda sección               |
| 40 | 7.16 | tercera cabeza de varilla     |
|    | 7.17 | quinto rebaje                 |
|    | 7.18 | cuarta nervadura              |
|    | 7.19 | decimocuarta rampa            |
|    | 7.20 | decimoquinta rampa            |
| 45 | 7.21 | séptimas pinzas               |
|    | 7.22 | abertura                      |
|    | 7.23 | porción de la pared engrosada |
|    | 8    | muelle de impulsión           |
|    | 9    | émbolo                        |
| 50 | 9.1  | miembro de rampa              |
|    | 9.2  | nervadura con rampa proximal  |
|    | 10   | cara terminal del soporte     |
|    | 11   | cara de empuje                |
|    | 12   | cubierta                      |
| 55 | 12.1 | tope de la primera cubierta   |
|    | 12.2 | tope de la segunda cubierta   |
|    | 12.3 | primera nervadura             |
|    | 12.4 | primera parada trasera        |
|    | 12.5 | cuarto rebaje                 |
| 60 | 12.6 | elemento de rampa             |
|    | 12.7 | sexto rebaje                  |
|    | 12.8 | segunda ventana               |
|    | 12.9 | tercera ventana               |



	12.10	cara del extremo distal
	12.11	quinta nervadura
	13	botón pulsador
	13.1	varilla proximal
5	13.2	primera rampa hacia el exterior
	13.3	segunda rampa hacia el interior
	13.4	protuberancia hacia el exterior en rampa
	13.5	protrusión hacia el interior
	13.6	segundo tope trasero
10	13.7	orificio
	14	laminilla
	14.1	extensión proximal
	15	brazo elástico
	16	primer rebaje
15	17	manguito del soporte distal
	17.1	enganche elástico en rampa
	18	mecanismo de detención
	19	muelle de control
	20	primer collarín
20	20.1	cabeza de flecha
	20.2	sexta rampa hacia el exterior
	20.3	novena rampa hacia el interior
	20.4	lengüeta
	20.5	cuarta pinza
25	20.6	decimotercia rampa proximal hacia el interior
	20.7	bloque
	20.8	quinta pinza
	21	segundo collarín
	21.1	varilla proximal
30	21.2	segunda cabeza de varilla
	21.3	protuberancia hacia el interior
	21.4	octava rampa hacia el exterior distal
	21.5	nervadura longitudinal
	22	capuchón
35	22.1	manguito interno
	23	púa
	24	mecanismo de control de la extensión de la aguja
	25	mecanismo de control del repliegue de la jeringa
	26	mecanismo de liberación del botón
40	27	mecanismo de liberación del émbolo
	28	componente de respuesta
	28.1	porción alargada
	28.2	porción del extremo distal
	28.3	undécima rampa hacia el exterior
45	28.4	punta del extremo distal
	28.5	superficie en rampa
	29	muelle de respuesta
	30	segundo brazo elástico
	30.1	protuberancia hacia el interior en rampa
50	31	mecanismo de liberación de respuesta
	32	ventanilla indicadora
	33	holgura
	D	extremo distal, dirección distal
	I	dirección hacia el interior
55	M	medicamento
	O	dirección hacia el exterior
	P	extremo proximal, dirección proximal

**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo de inyección (1) para administrar una dosis de un medicamento (M) que comprende:  
un soporte (7) adaptado para contener una jeringa (3) que tiene una aguja de inyección hueca (4) y un tope (6);  
5 un muelle de impulsión (8);  
un émbolo (9) adaptado para cargar el muelle de impulsión (8) hacia el tope; y caracterizado en que además comprende un componente sonoro (28) adaptado para generar una respuesta audible y/o táctil mediante el impacto de un componente del dispositivo de inyección (1) cuando el tope (6) se ubica en un extremo proximal de la jeringa (3),  
10 donde, en un primer estado, un brazo elástico del émbolo (30) en el émbolo (9) se mantiene acoplado con el componente sonoro (28) mediante el soporte (7),  
donde, en un segundo estado, el brazo (30) se desacopla del componente sonoro (28) y se desvía al menos parcialmente hacia una abertura (7.22) en el soporte (7).
2. El dispositivo de inyección de acuerdo con la reivindicación 1, donde en un estado intermedio, el émbolo (9) se mueve de manera proximal respecto al soporte (7) lo que permite que el brazo (30) se desvíe radialmente y se desacople del componente sonoro (28).  
15
3. El dispositivo de inyección de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende: un muelle (29) que aplica una fuerza de empuje en el componente sonoro (28).
4. El dispositivo de inyección de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el componente del dispositivo de inyección (1) el componente sonoro (28) impacta sobre un chasis (2), una cubierta (12), un botón pulsador (13), el soporte (7) y/o el émbolo (9).  
20
5. El dispositivo de inyección de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el brazo (30) incluye una protuberancia hacia el interior en rampa (30.1) adaptada para acoplarse con una undécima rampa hacia el exterior (28.3) en el componente sonoro (28).
- 25 6. El dispositivo de inyección de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el componente tiene una forma física y/o diseño y/o material adecuados para amplificar y/o transmitir un sonido.
7. El dispositivo de inyección de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el componente sonoro (28) comprende una porción alargada (28.1) y una porción del extremo distal (28.2) dispuestas para impactar el componente.

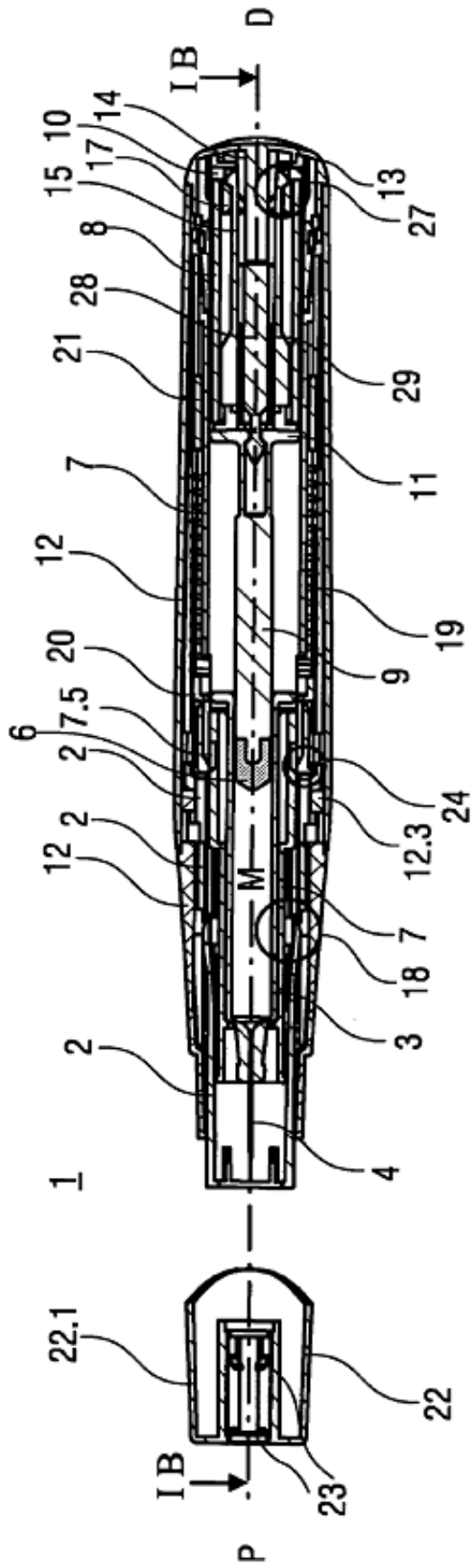


FIG 1A

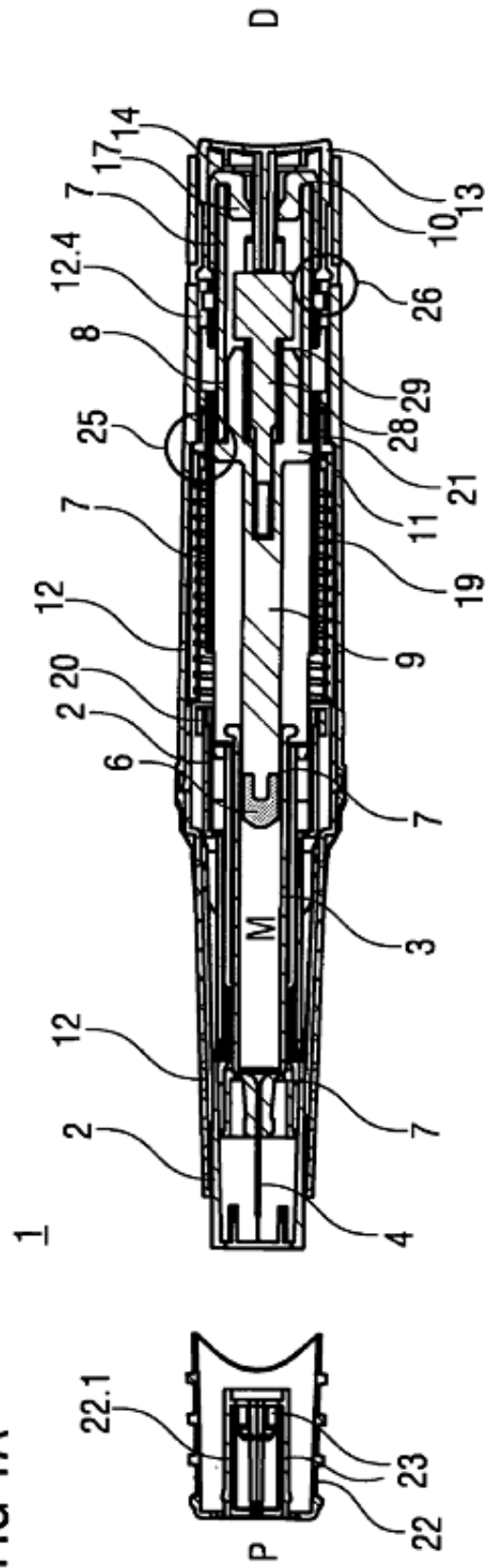
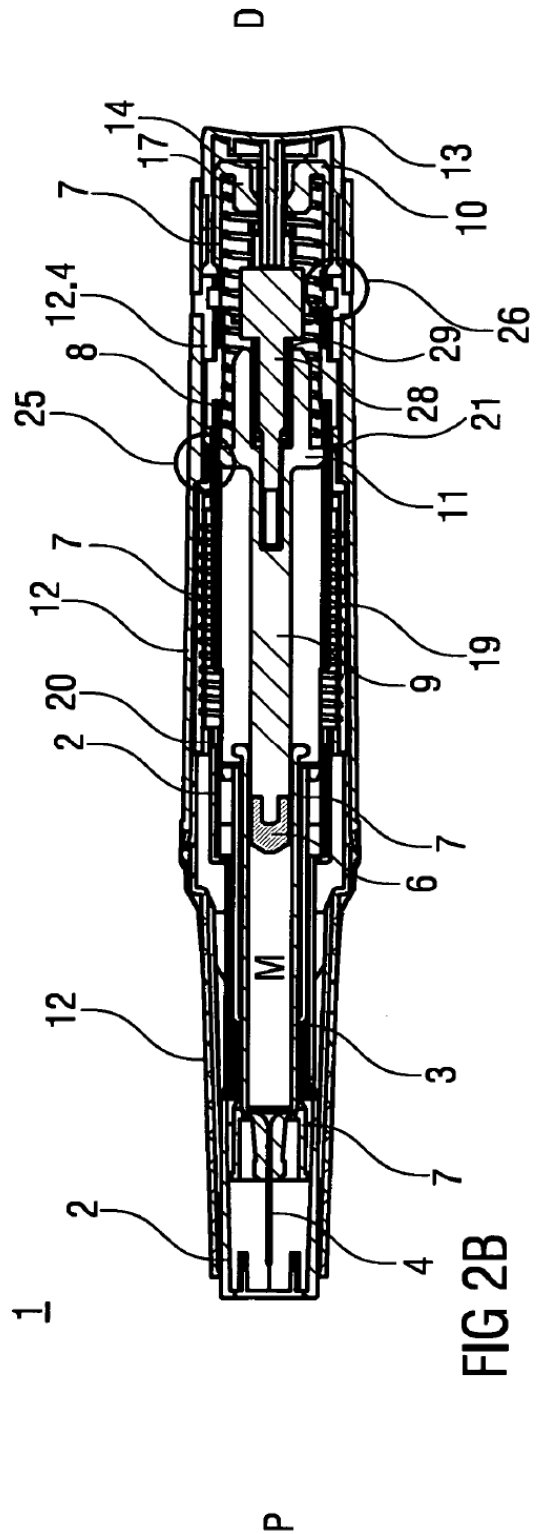
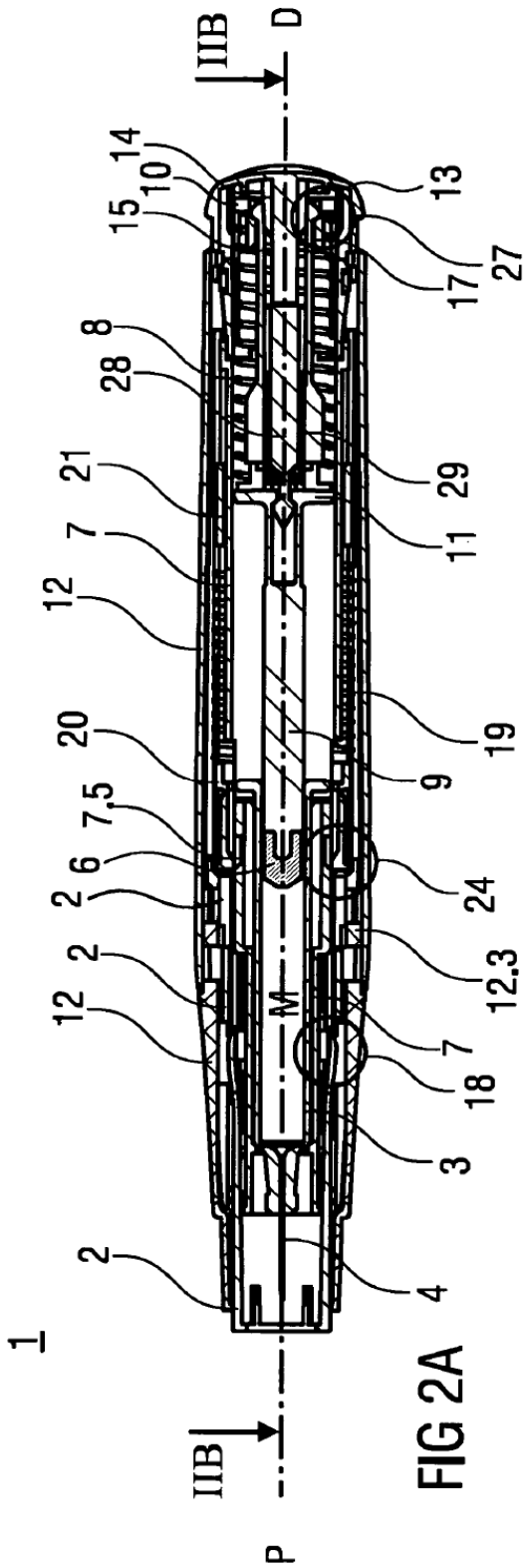


FIG 1B



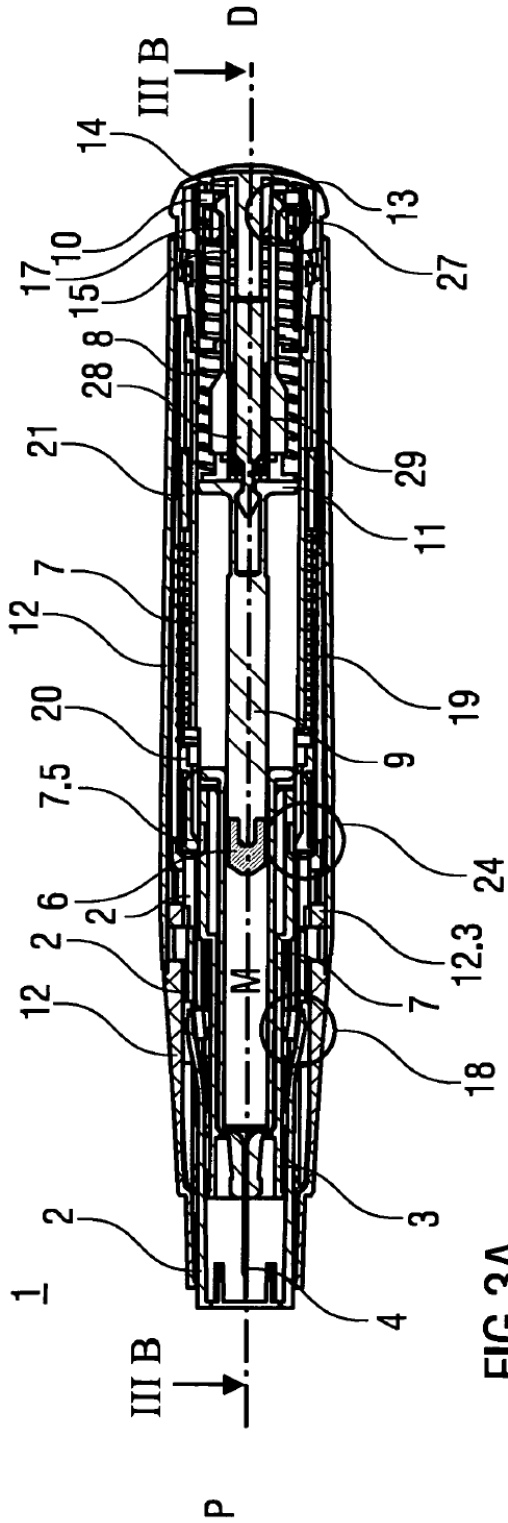


FIG 3A

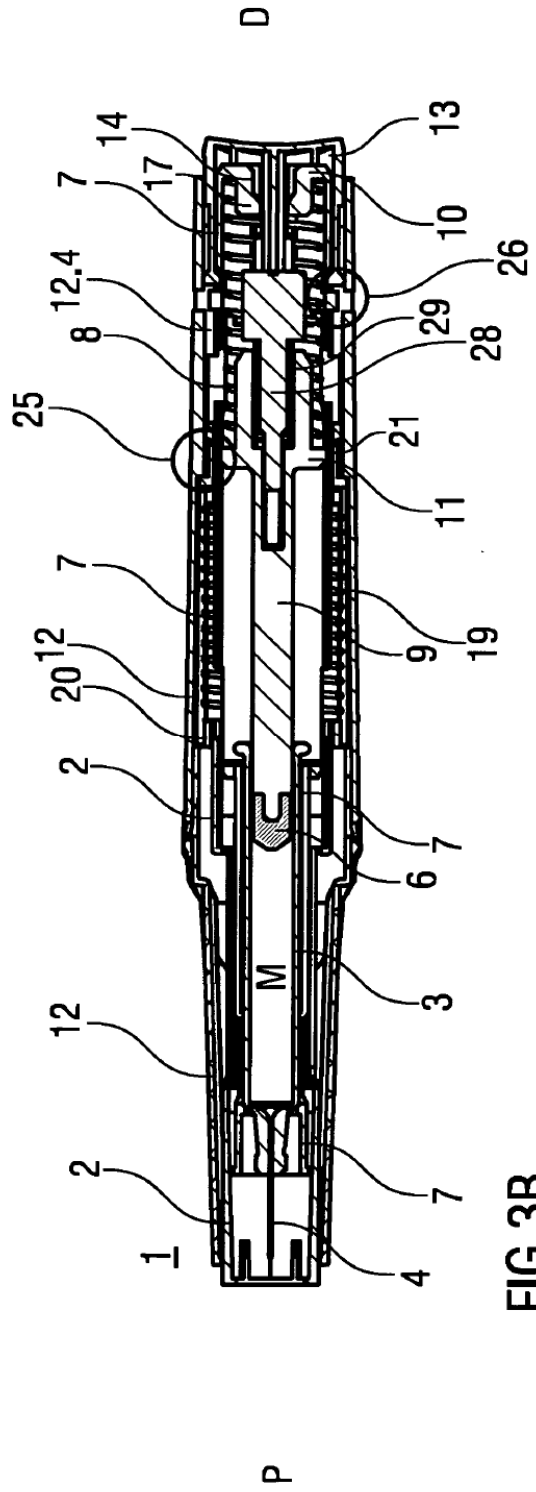


FIG 3B

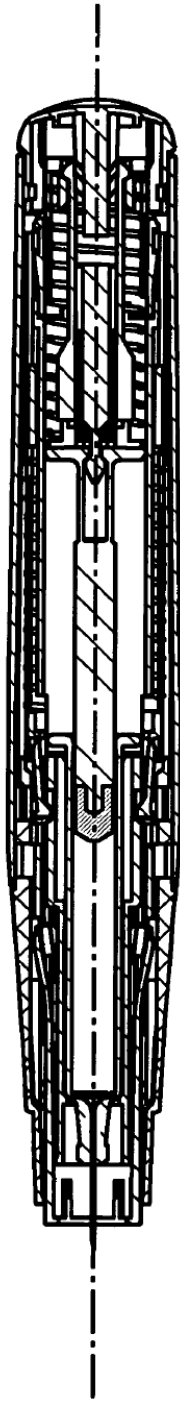


FIG 4A

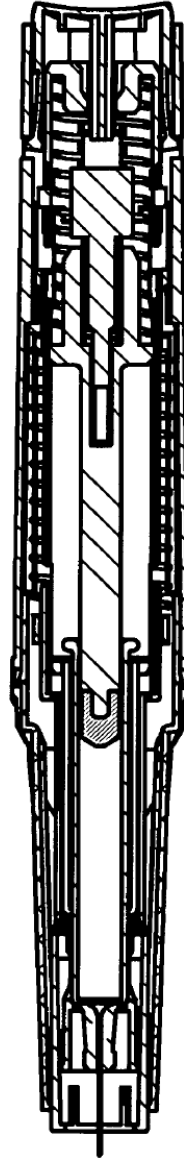


FIG 4B

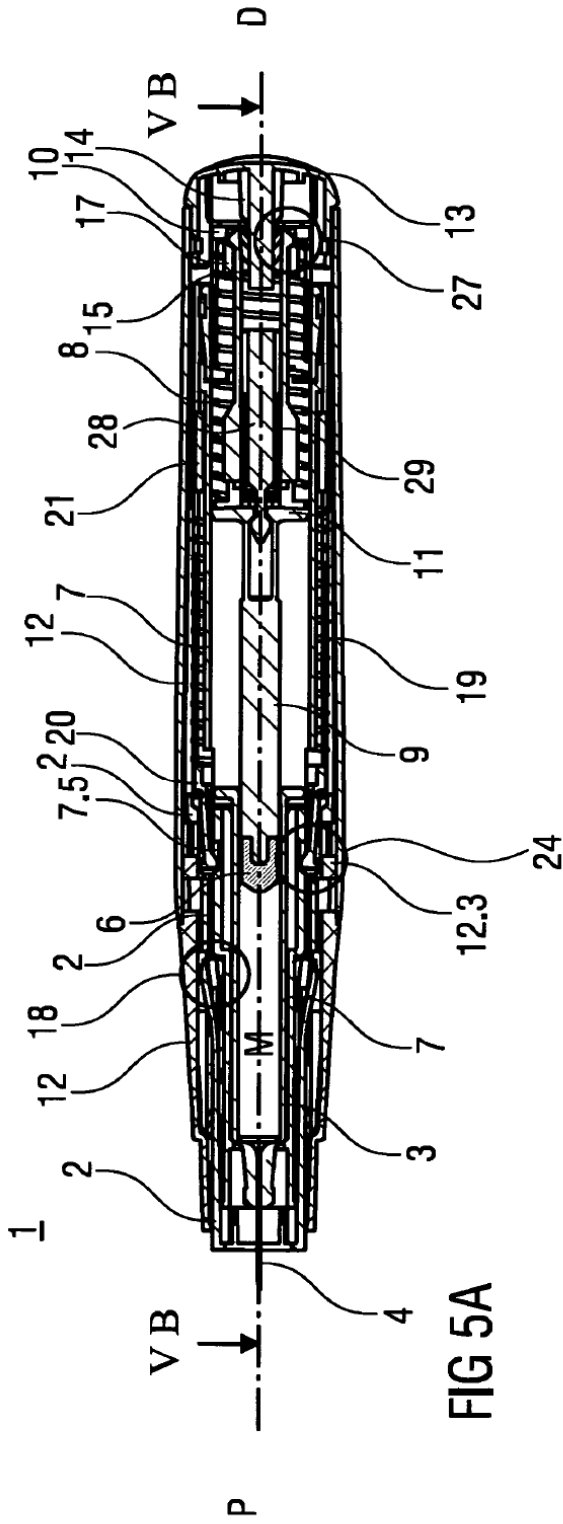


FIG 5A

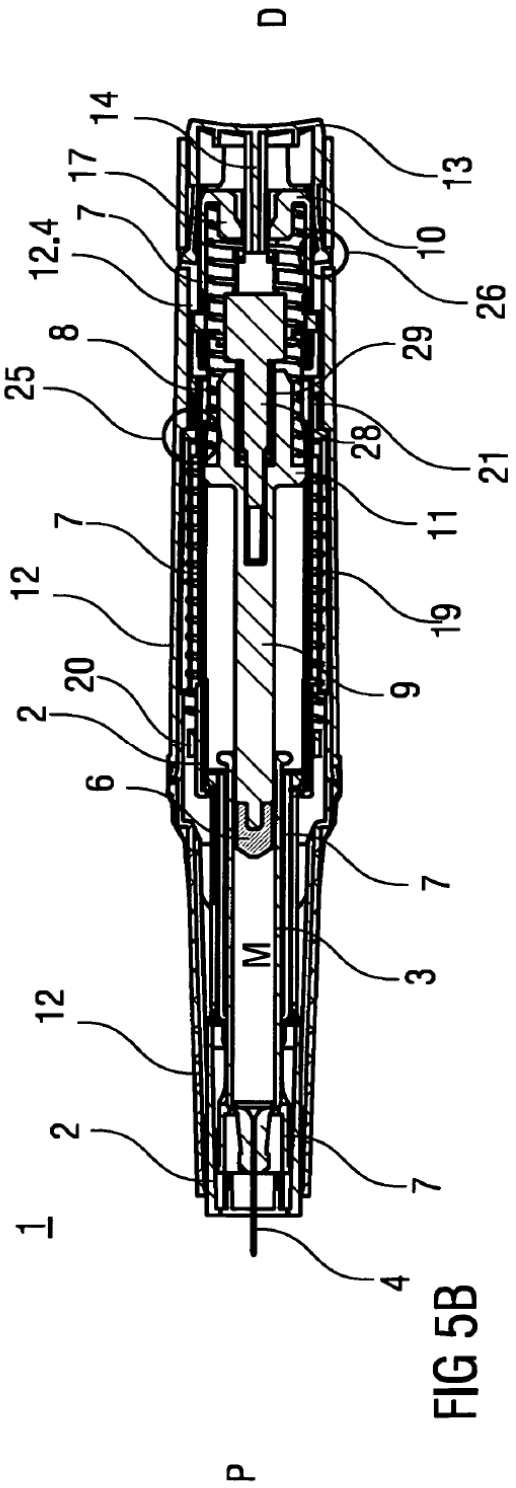


FIG 5B

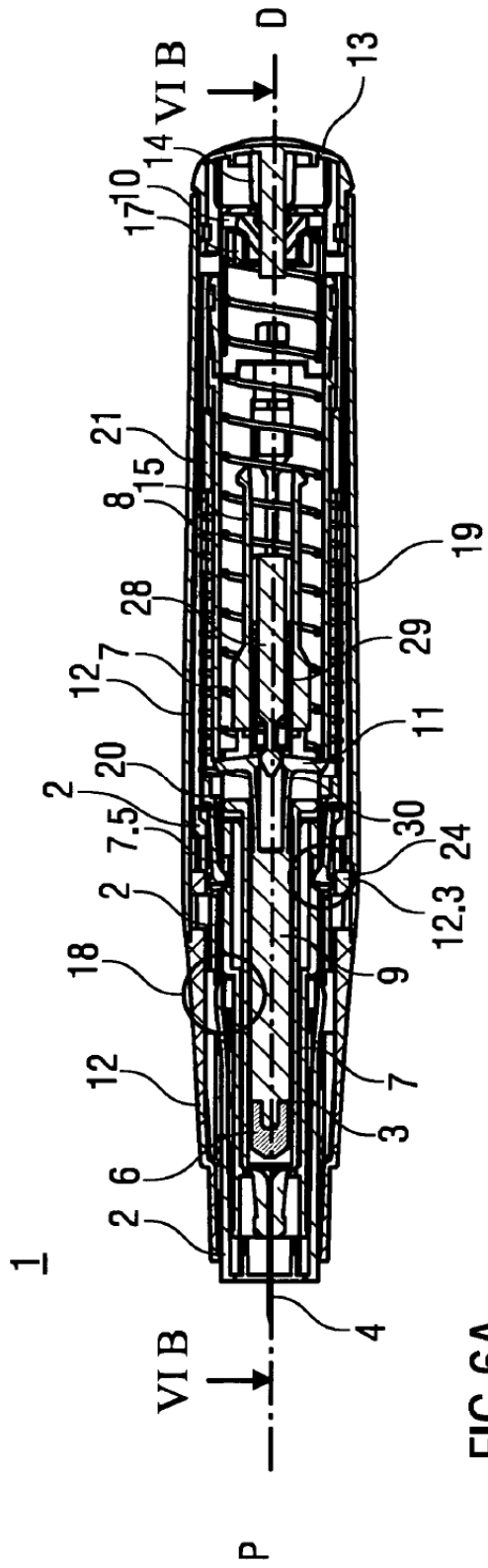


FIG 6A

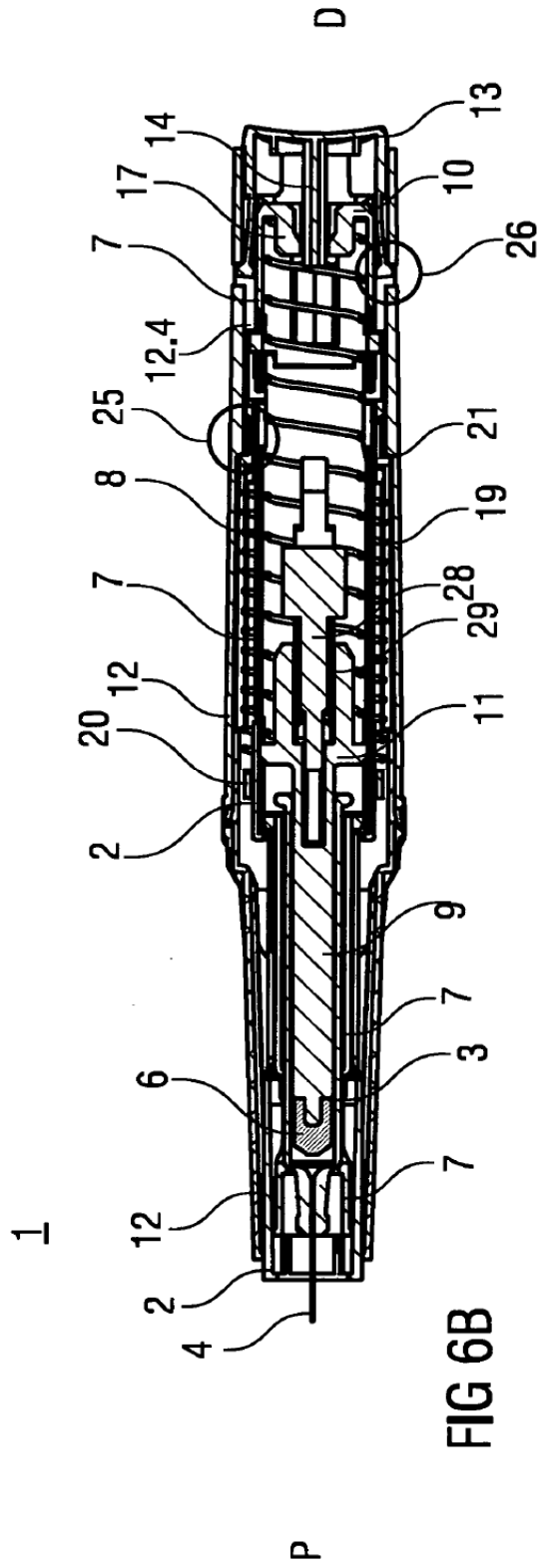


FIG 6B



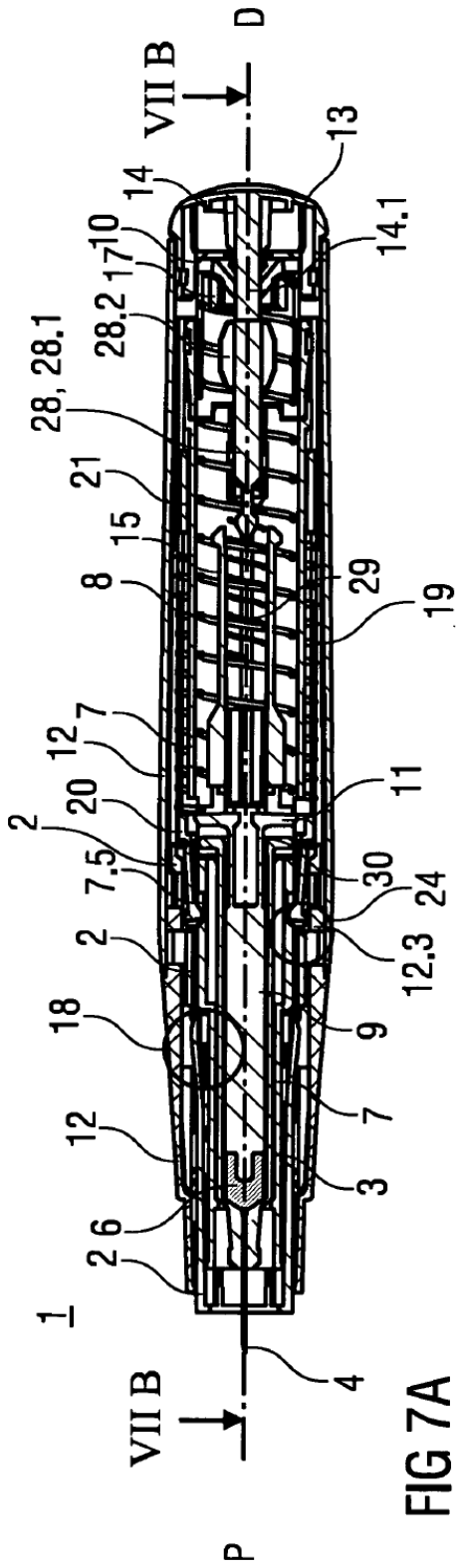


FIG 7A

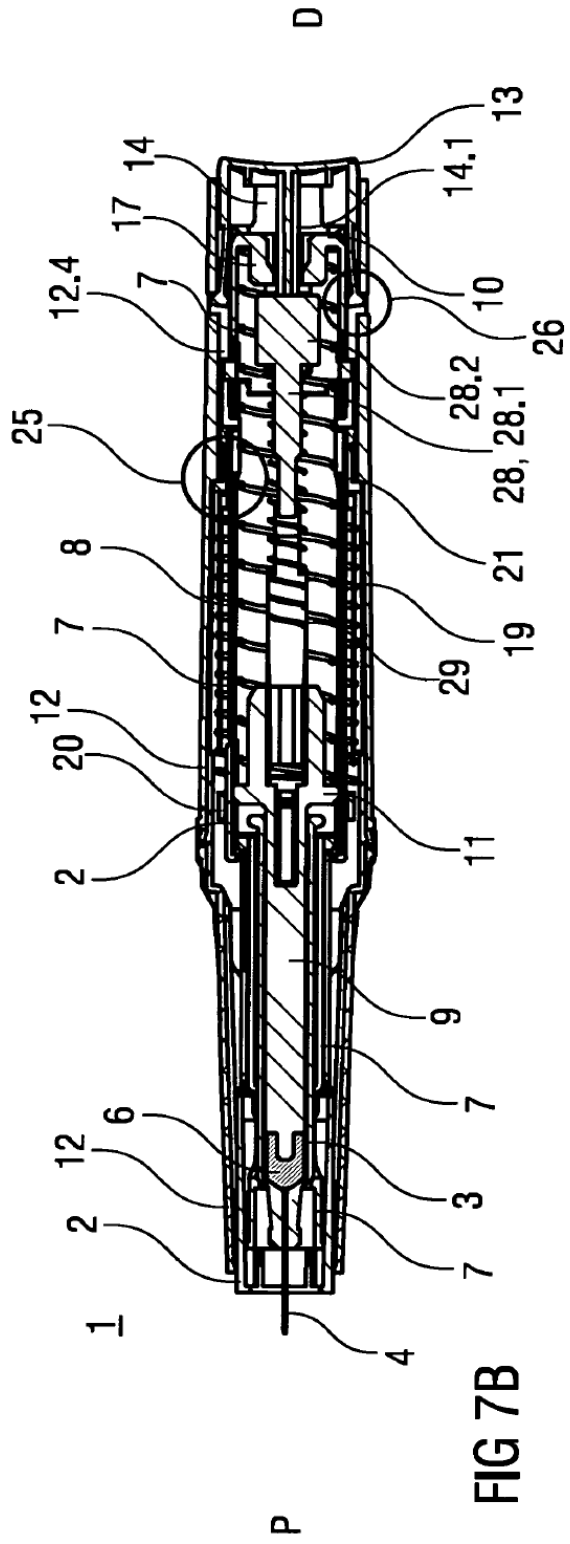


FIG 7B

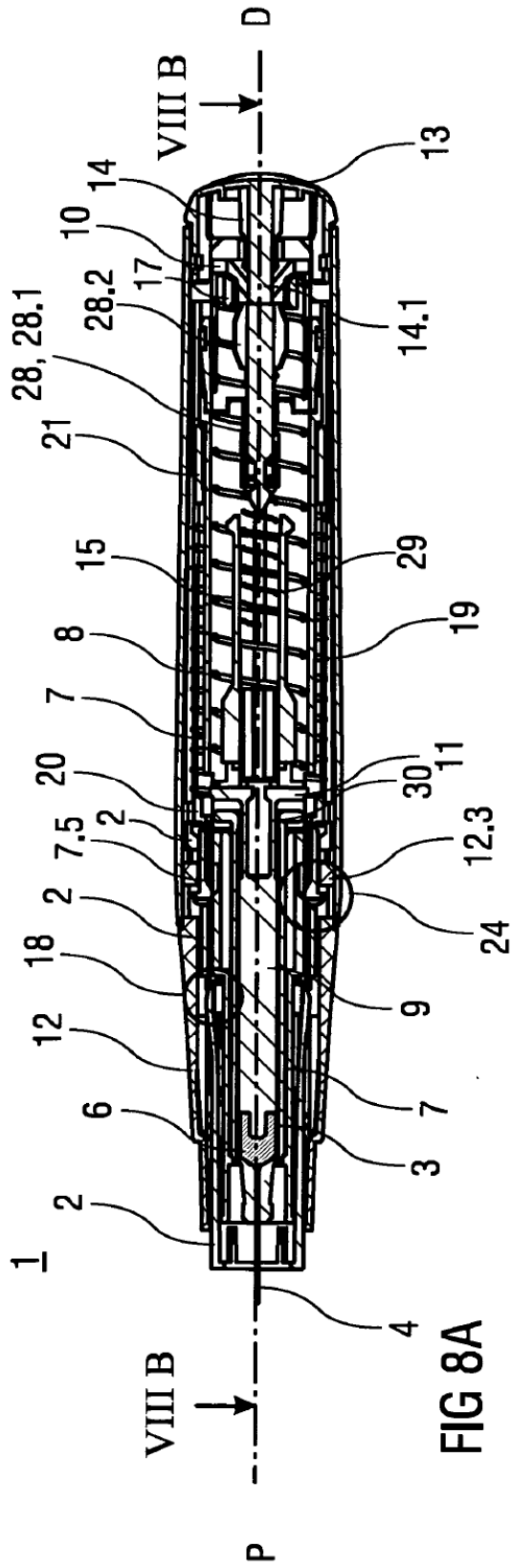


FIG 8A

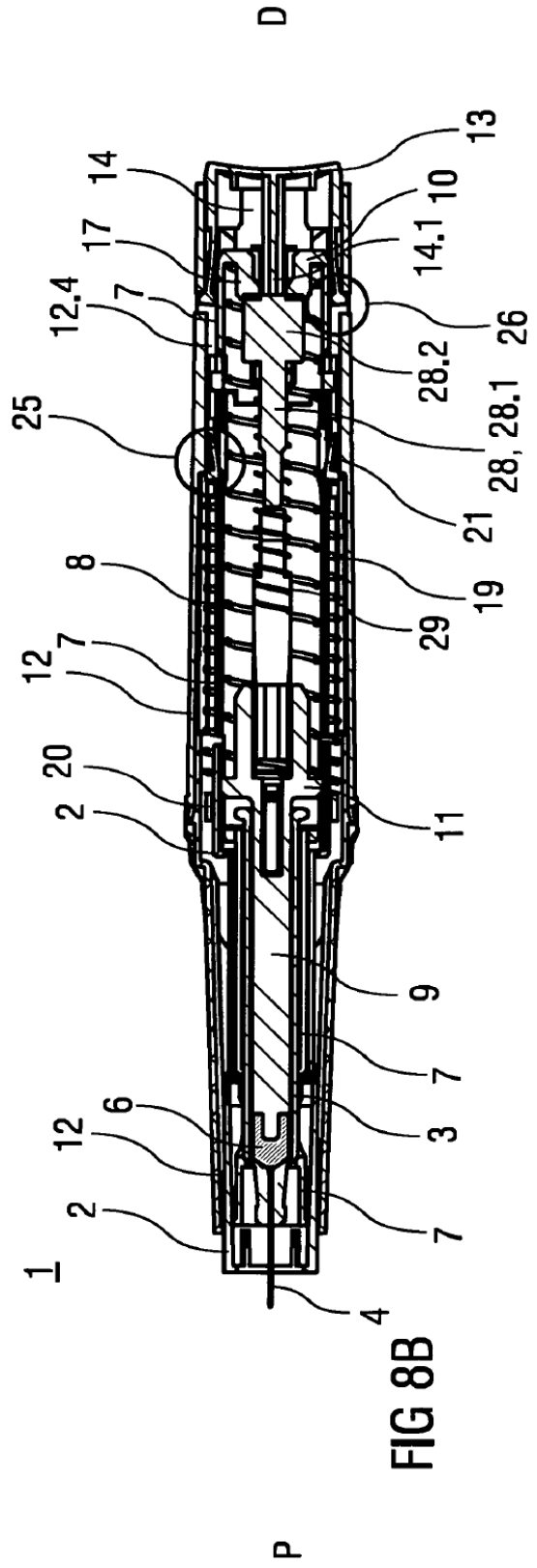


FIG 8B

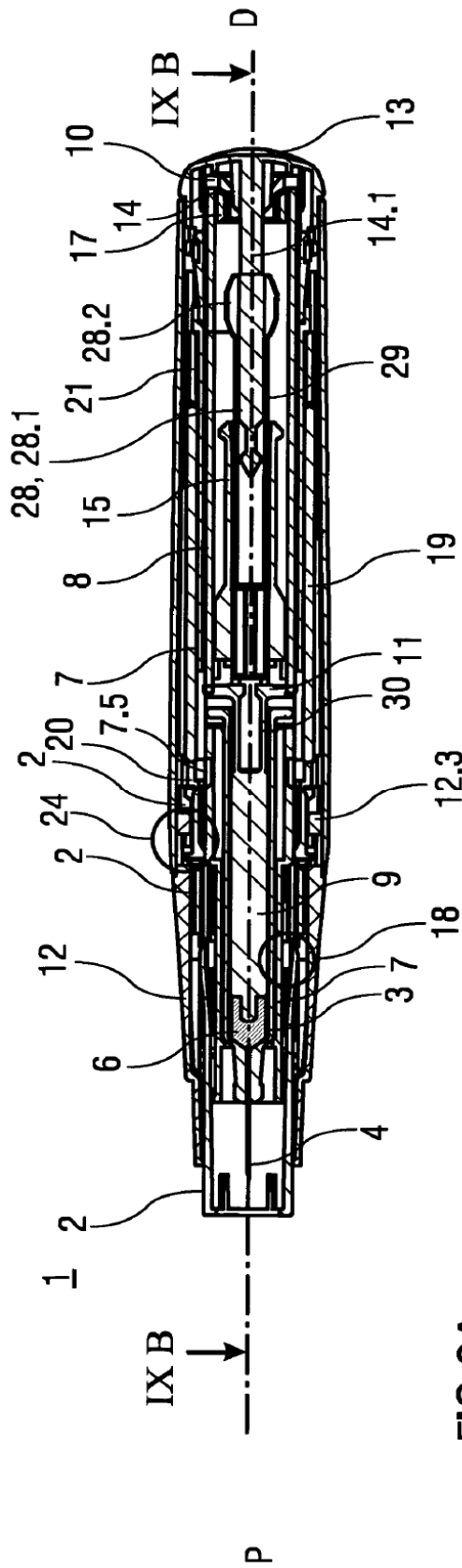


FIG 9A

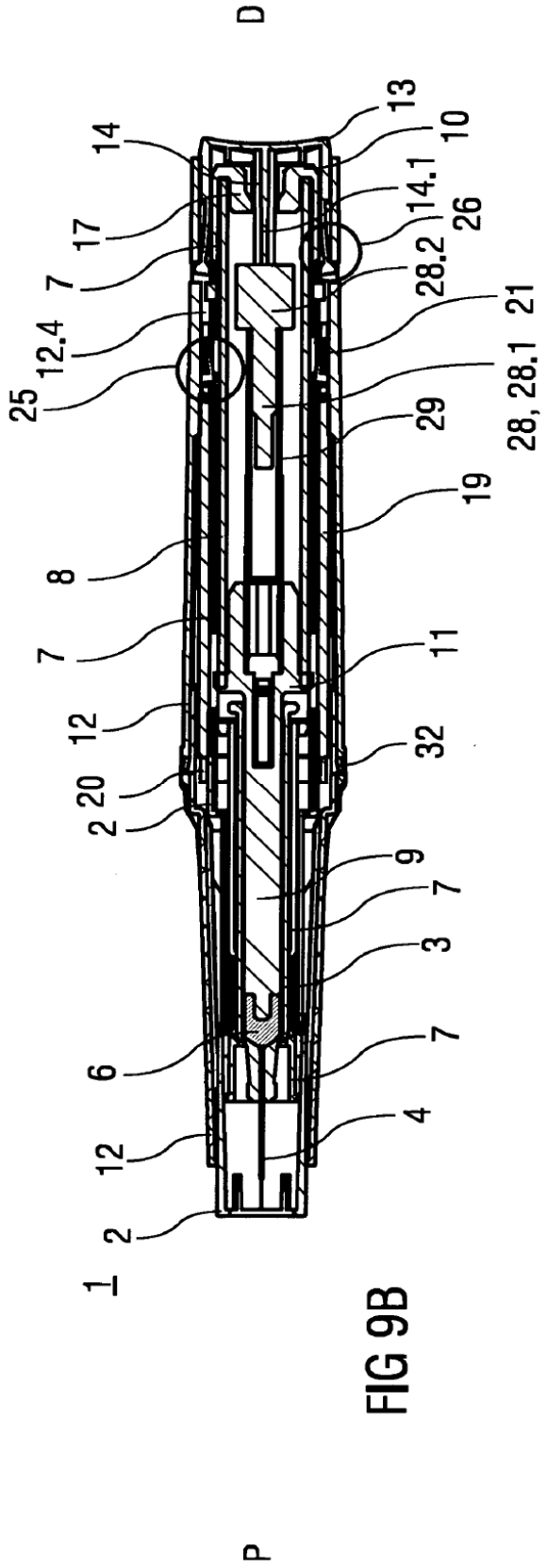


FIG 9B

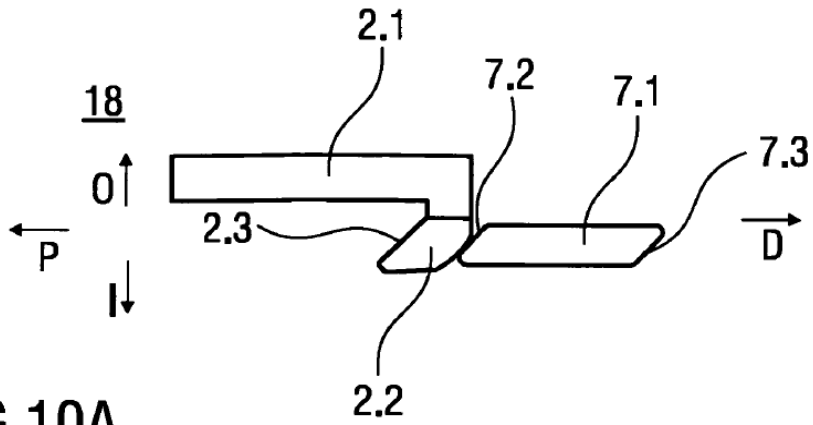


FIG 10A

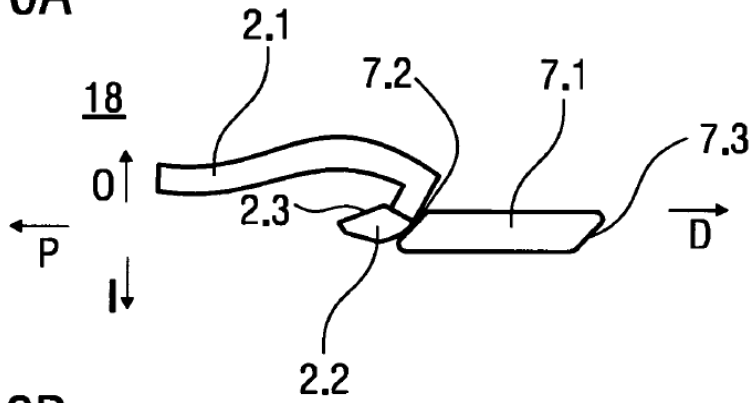


FIG 10B

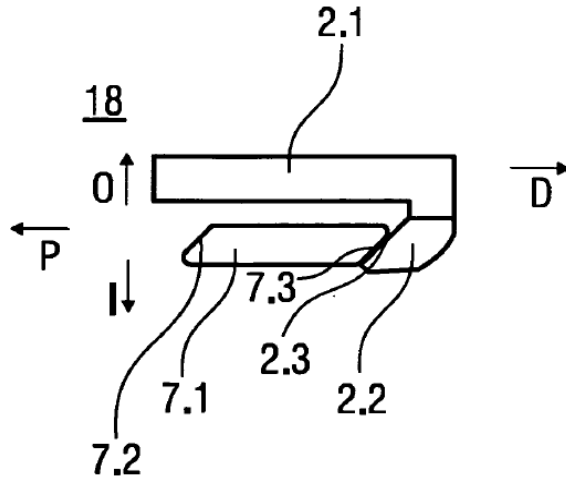


FIG 10C

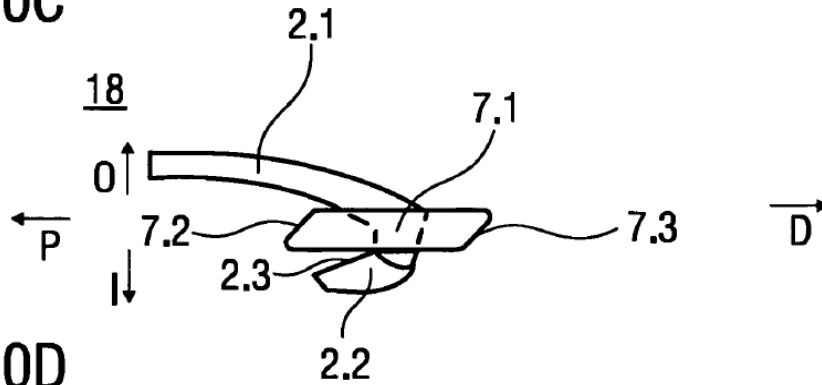


FIG 10D

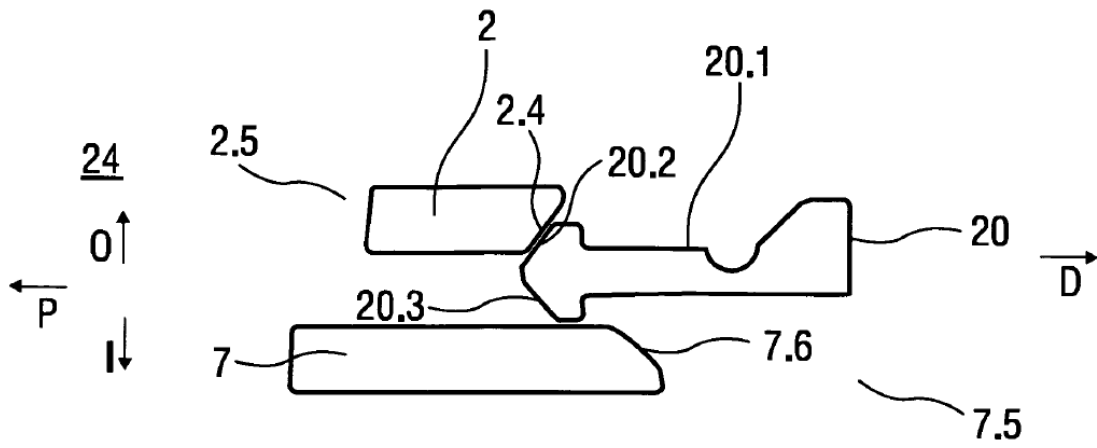


FIG 11A

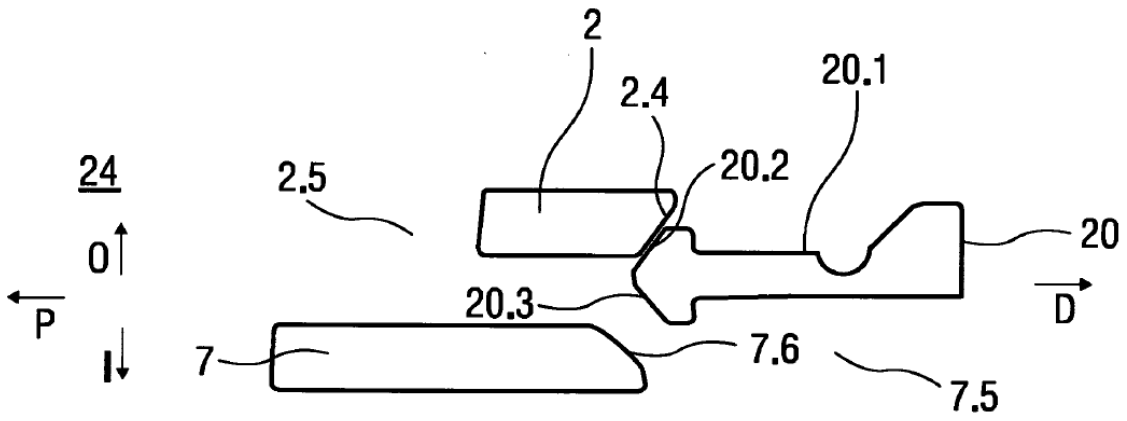


FIG 11B

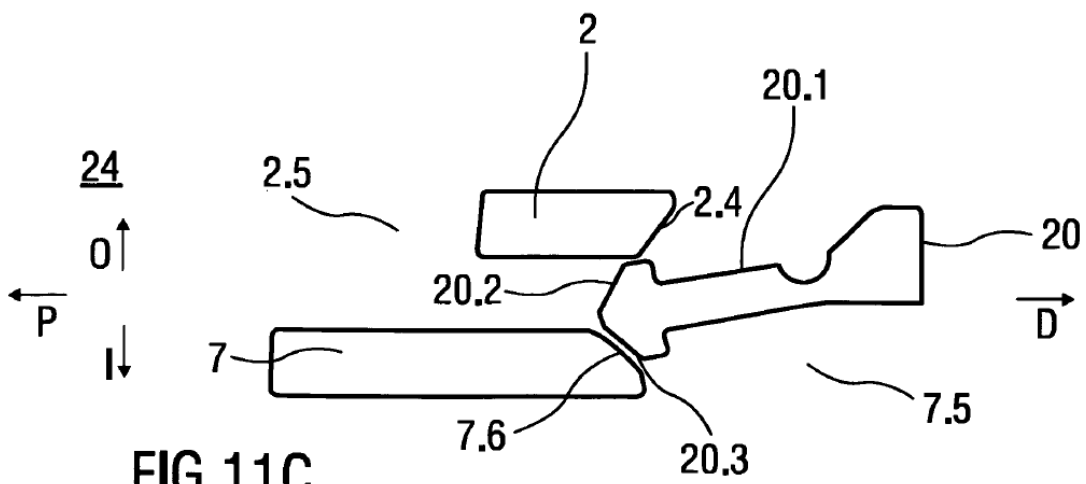


FIG 11C

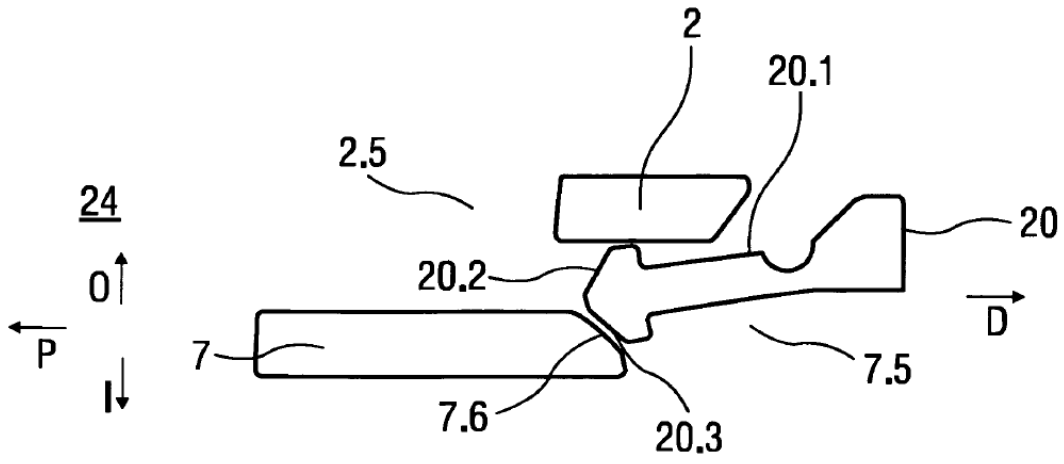


FIG 11D

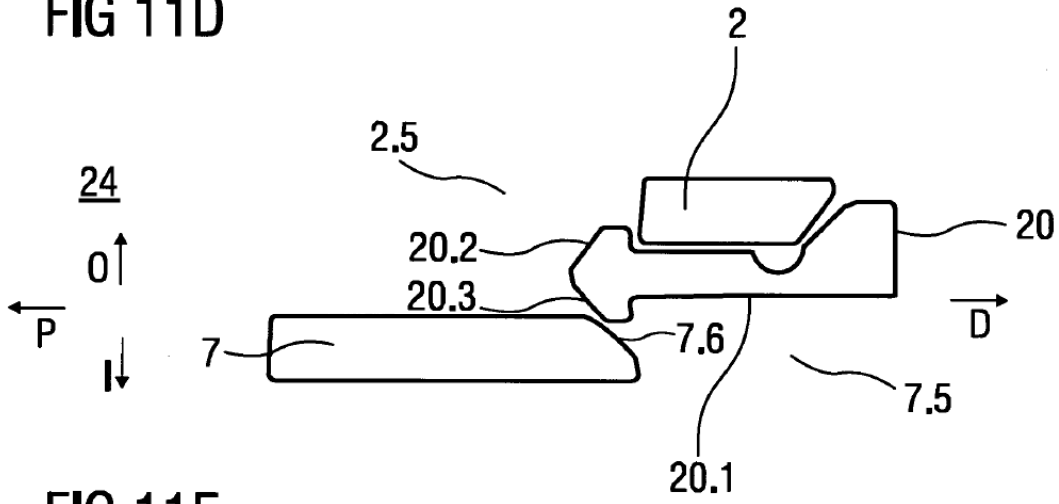


FIG 11E

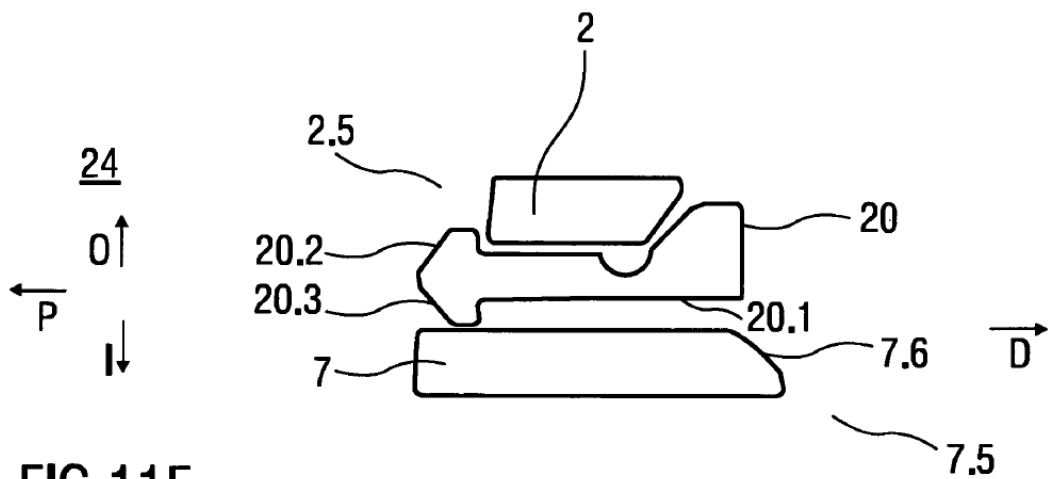


FIG 11F

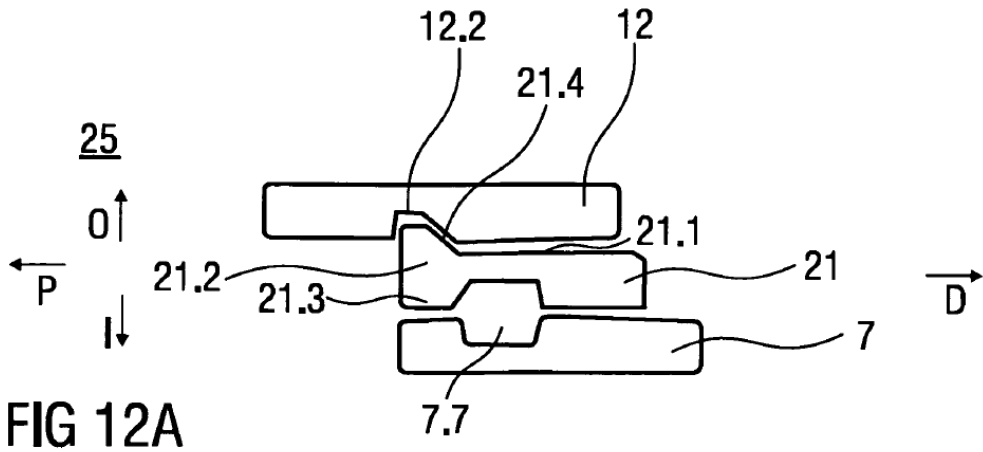


FIG 12A

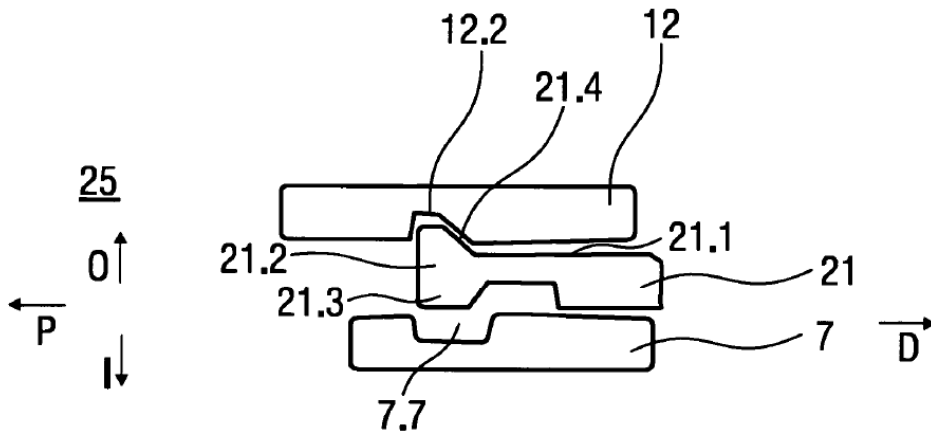


FIG 12B

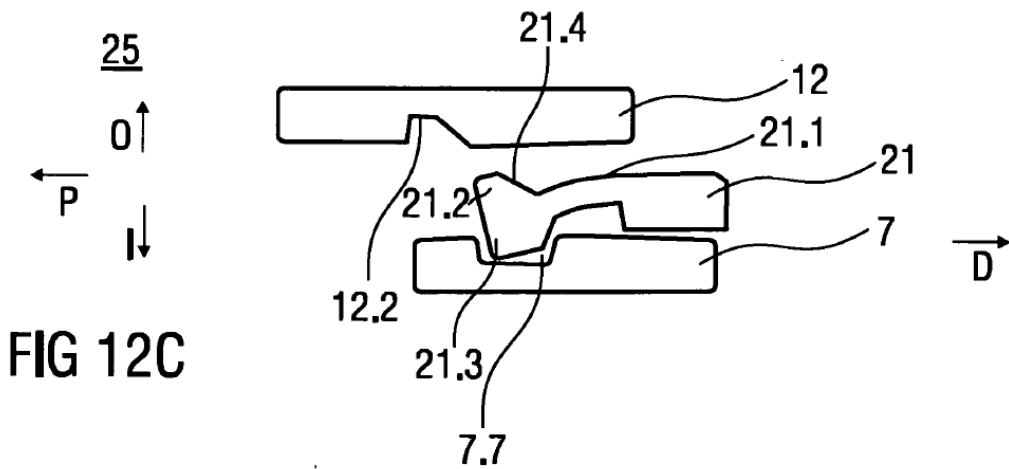
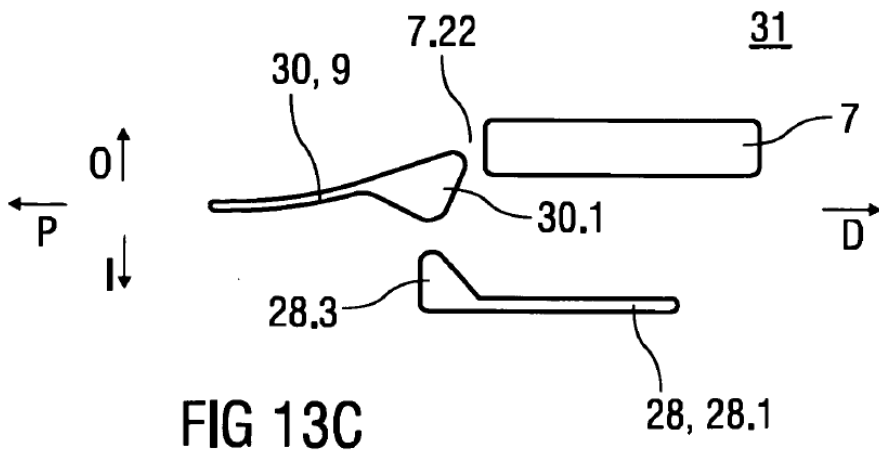
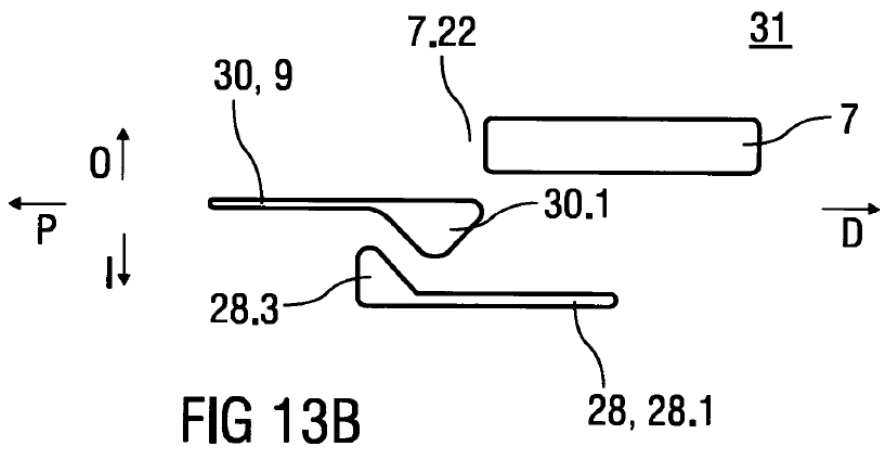
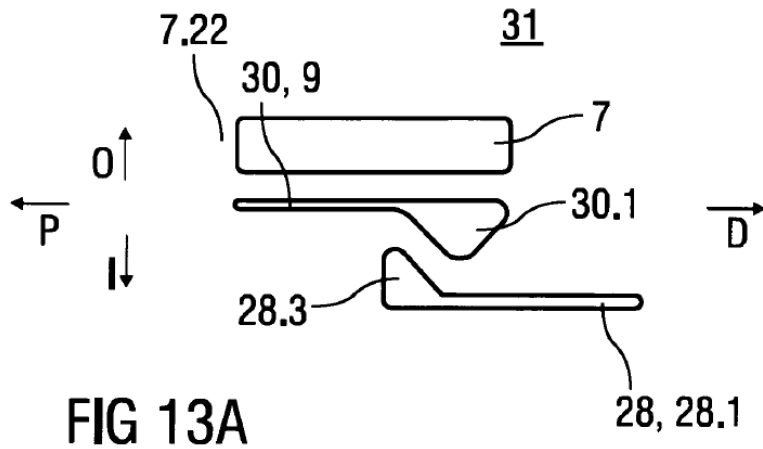


FIG 12C





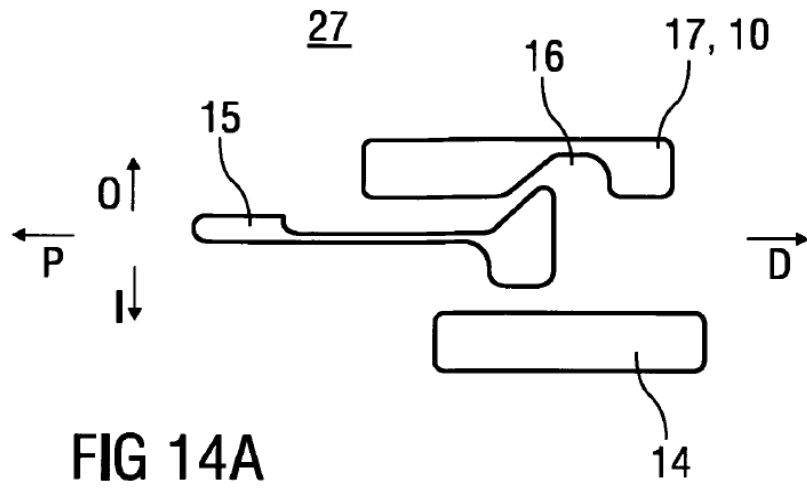


FIG 14A

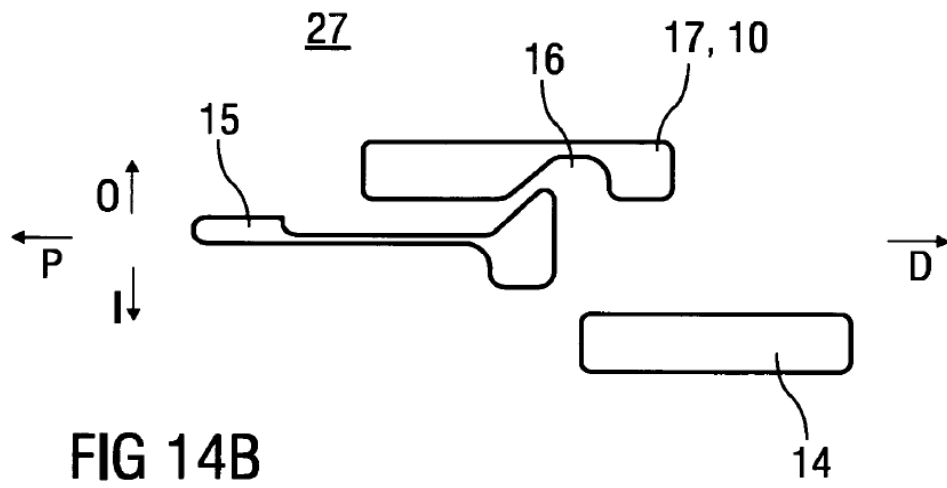


FIG 14B

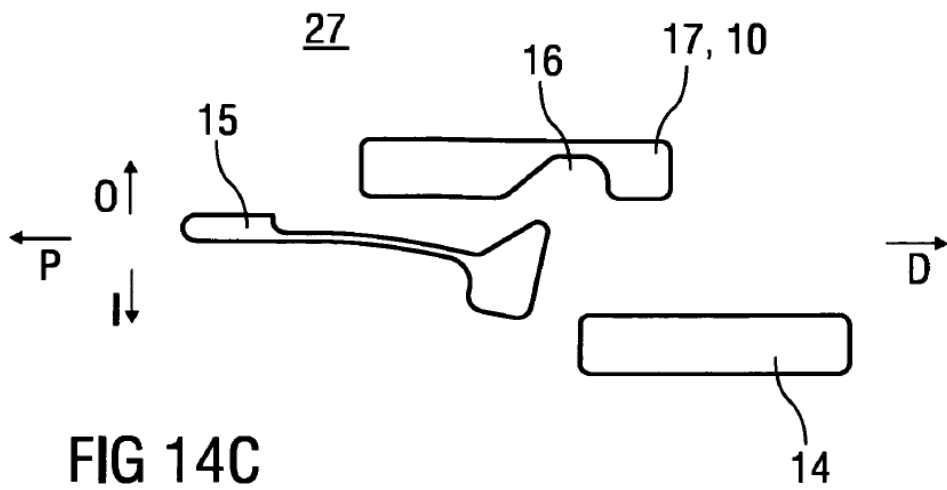


FIG 14C

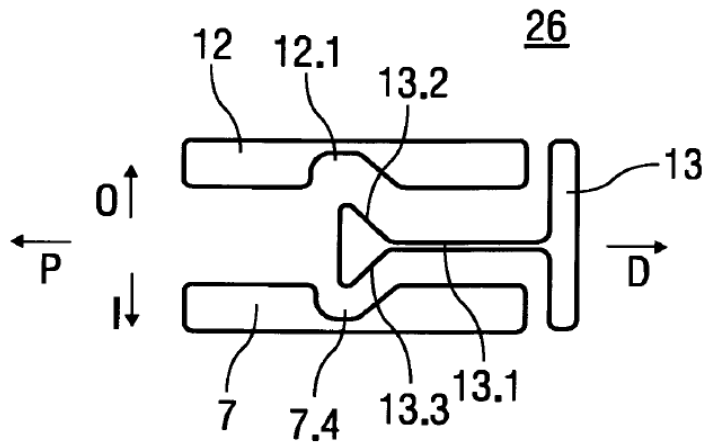


FIG 15A

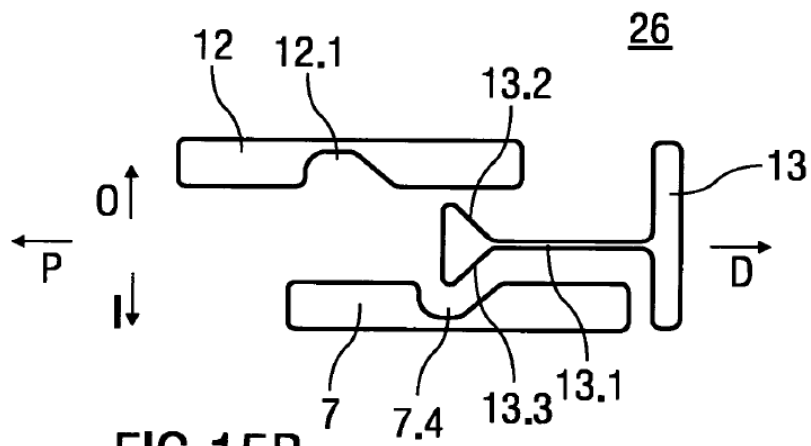


FIG 15B

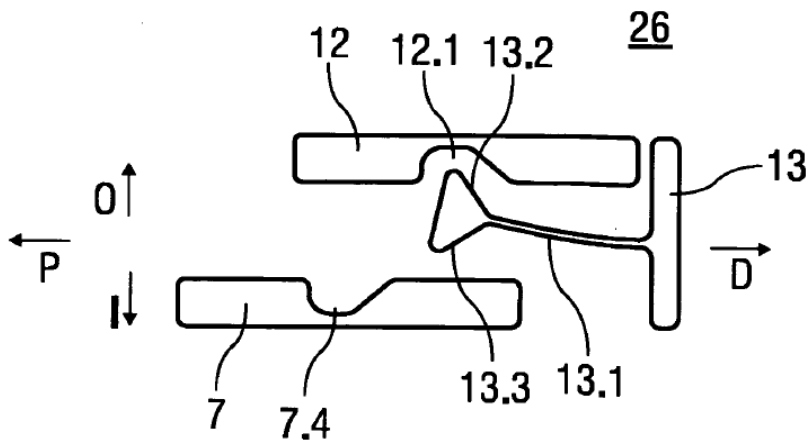


FIG 15C

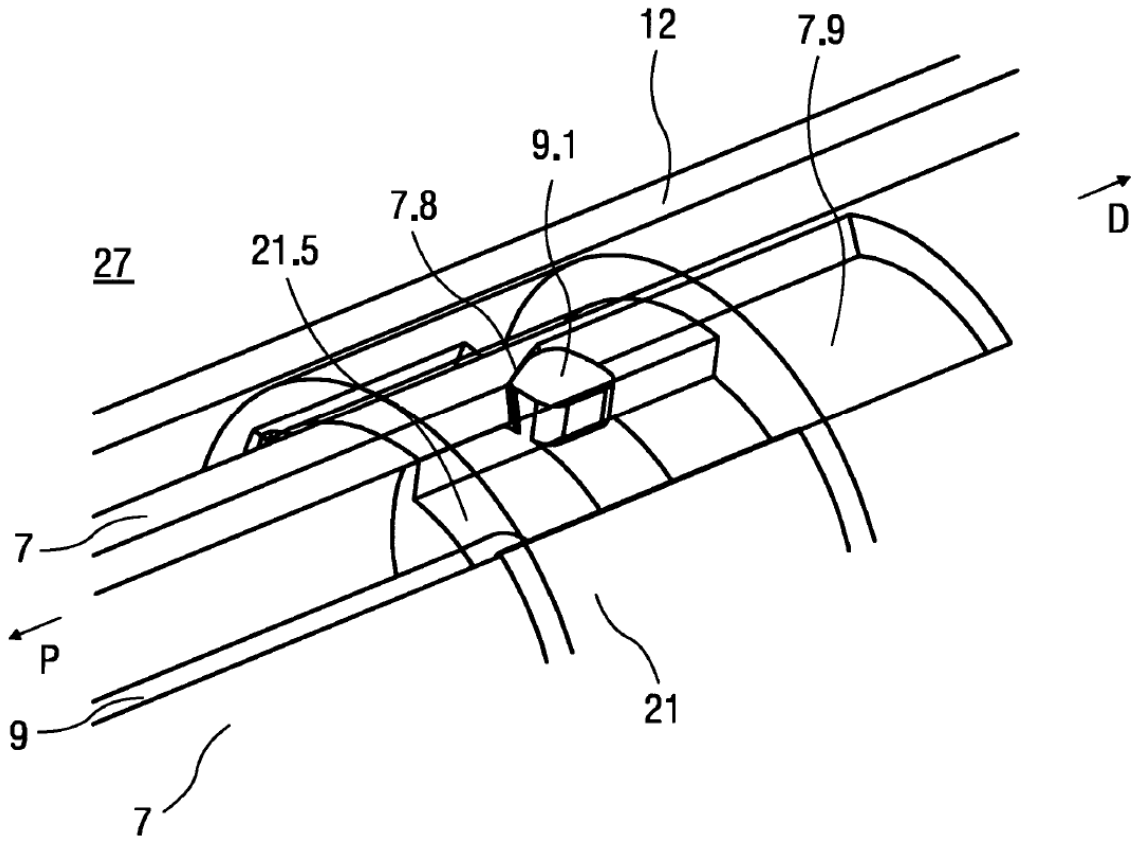


FIG 16

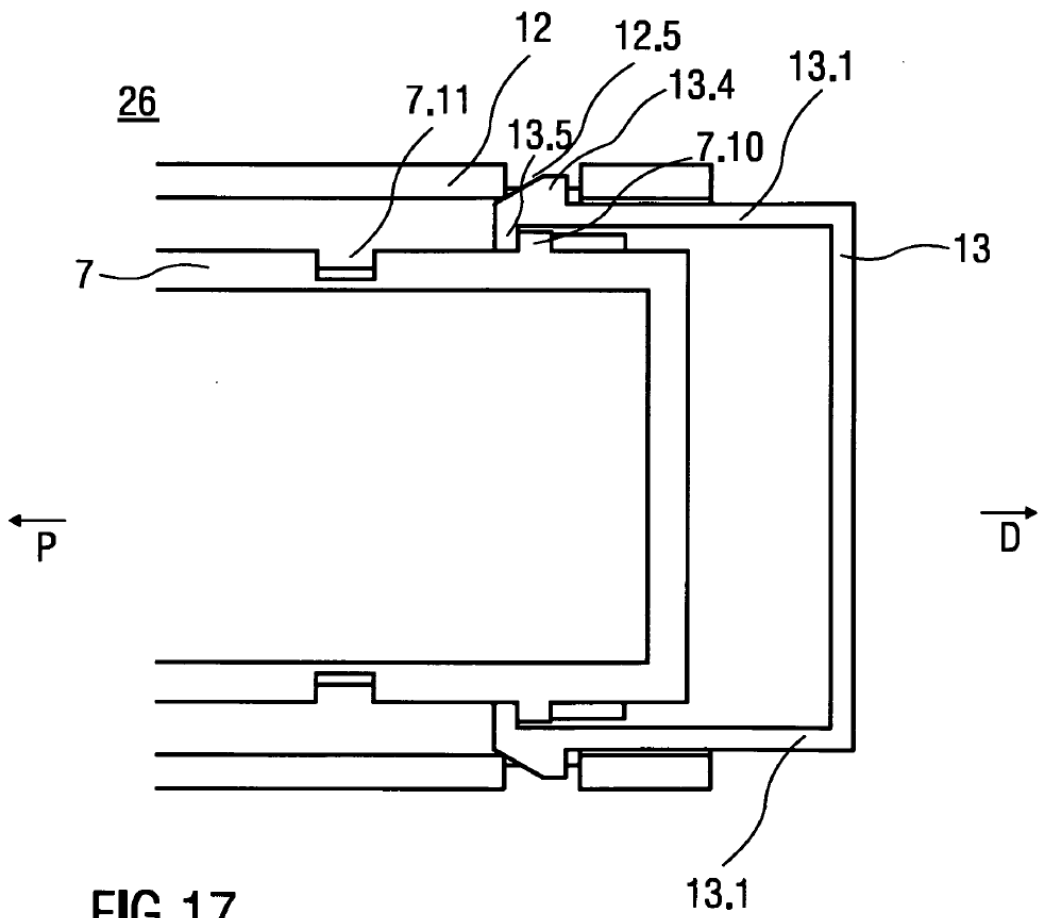


FIG 17

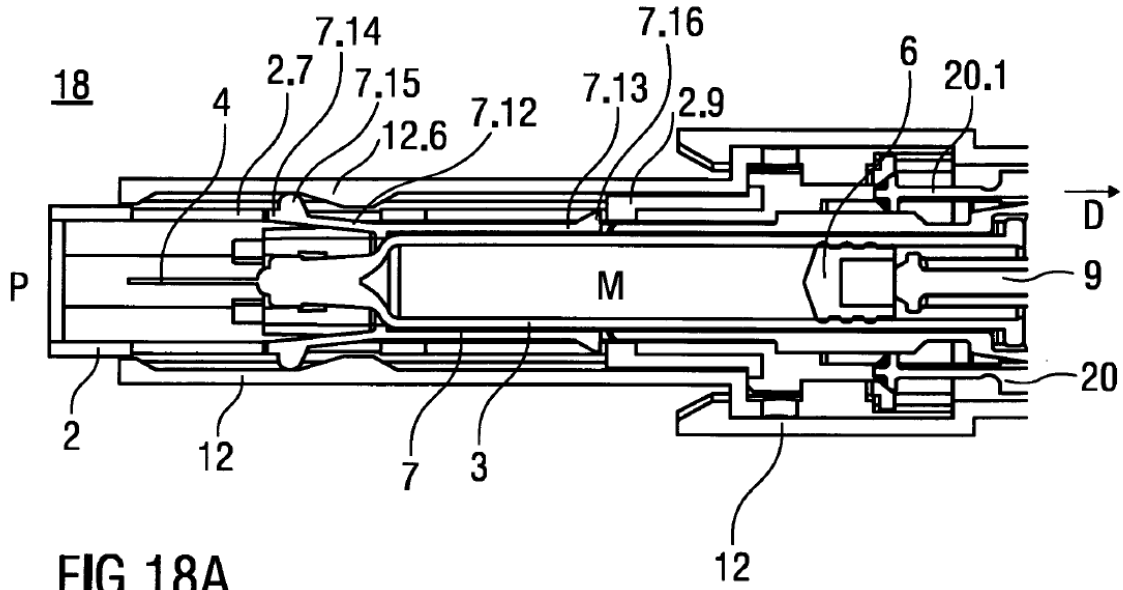


FIG 18A

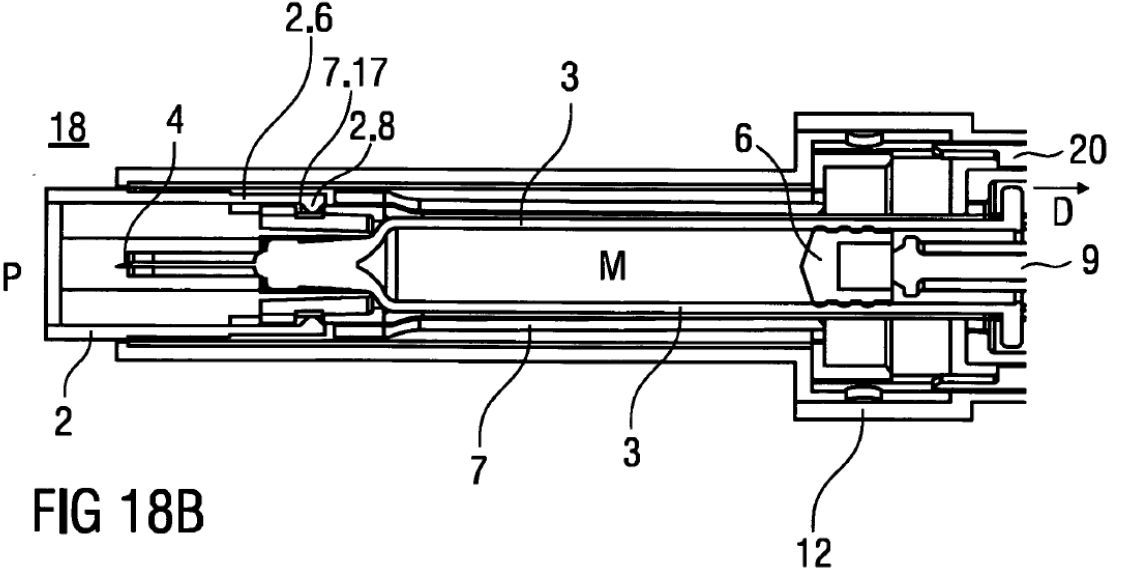
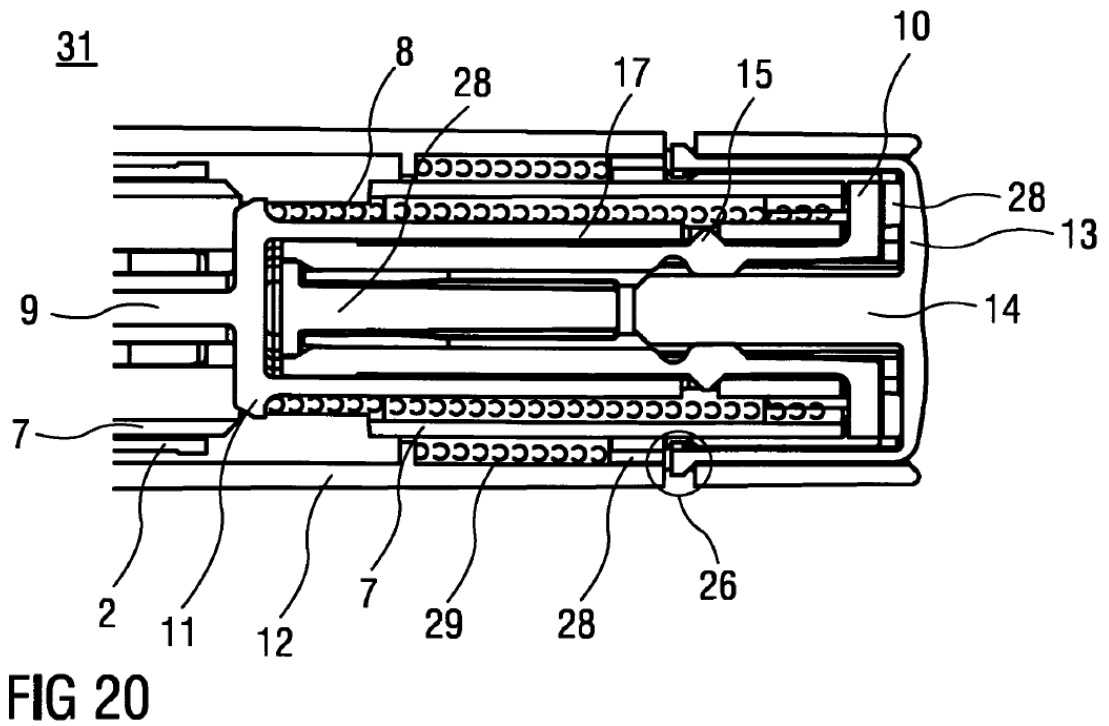
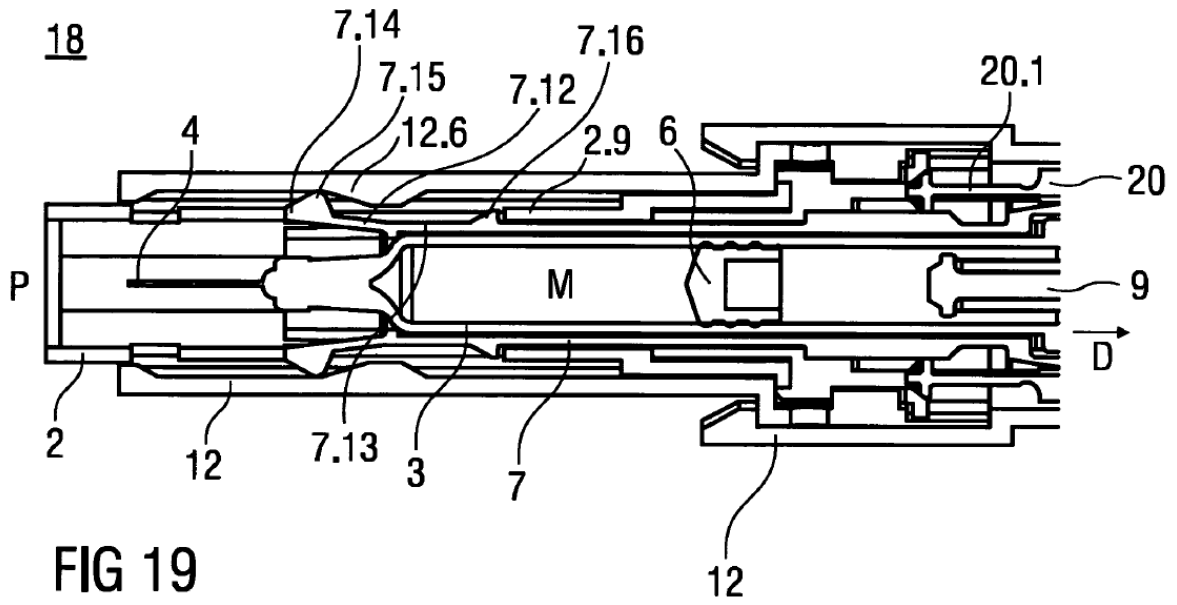


FIG 18B



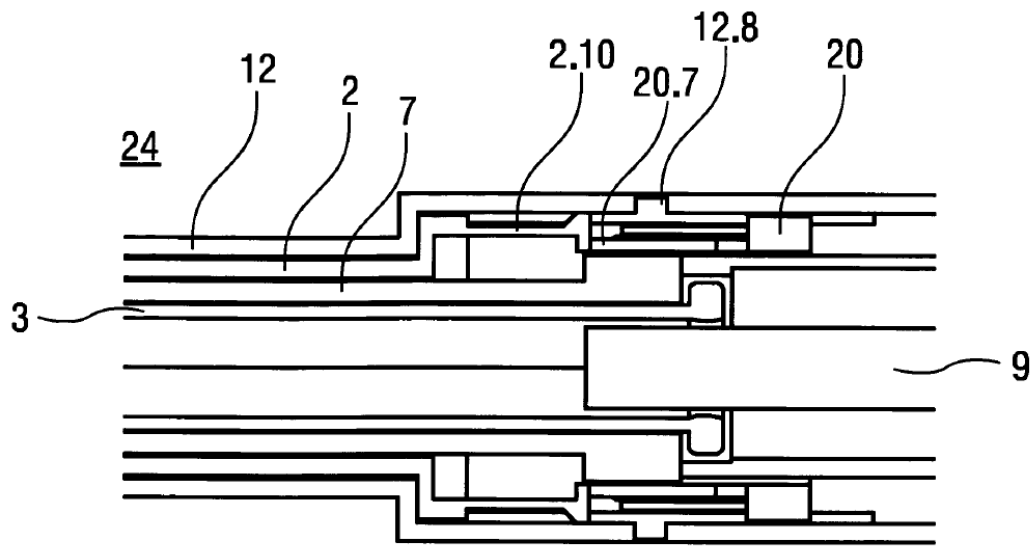


FIG 21A

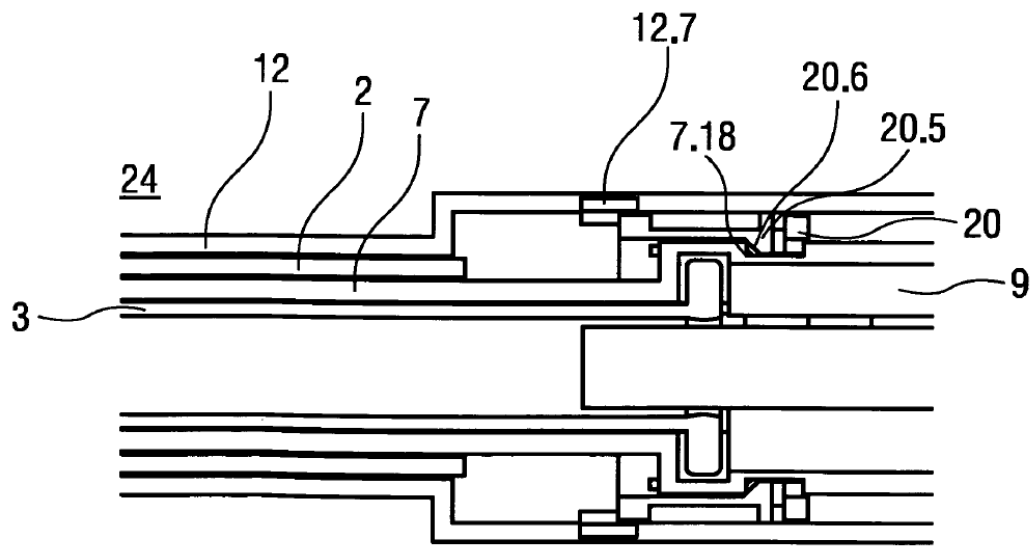


FIG 21B

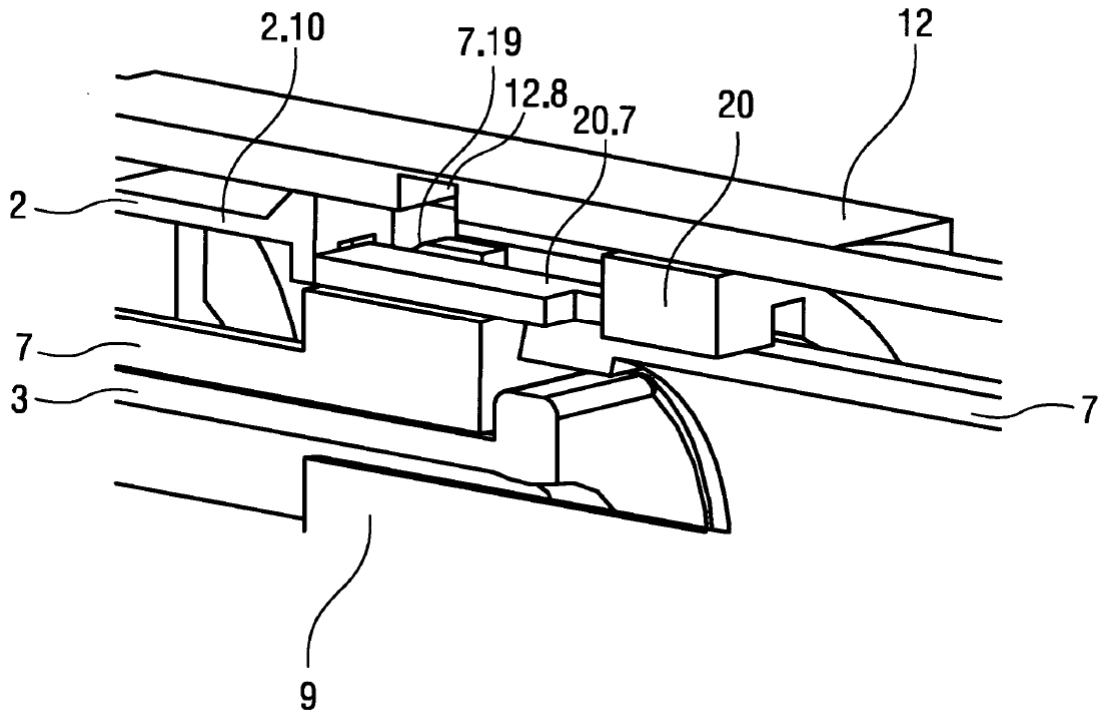


FIG 22



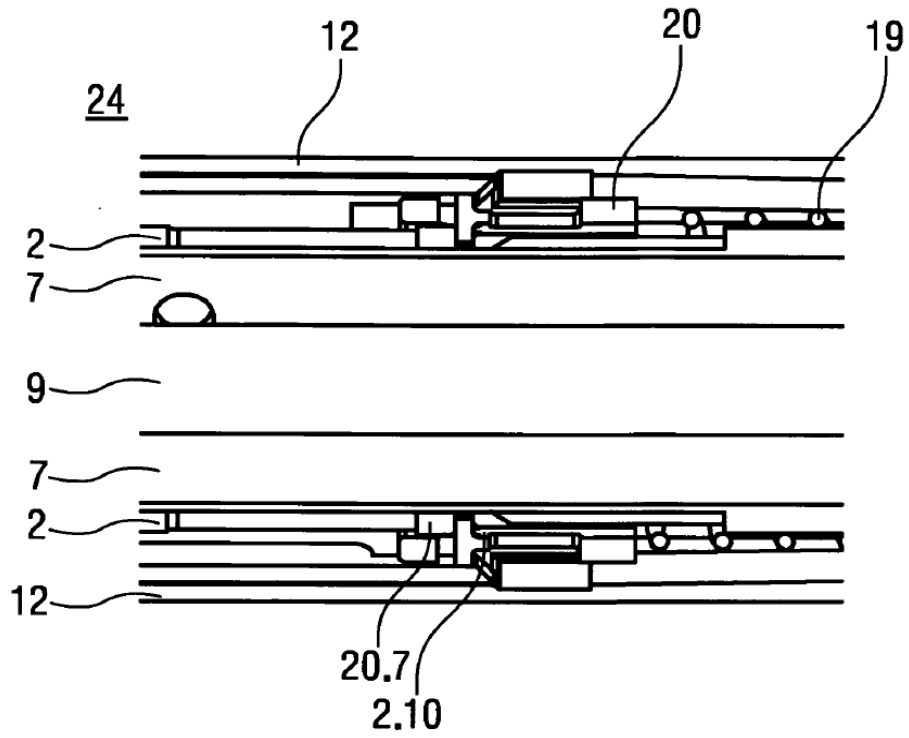


FIG 23A

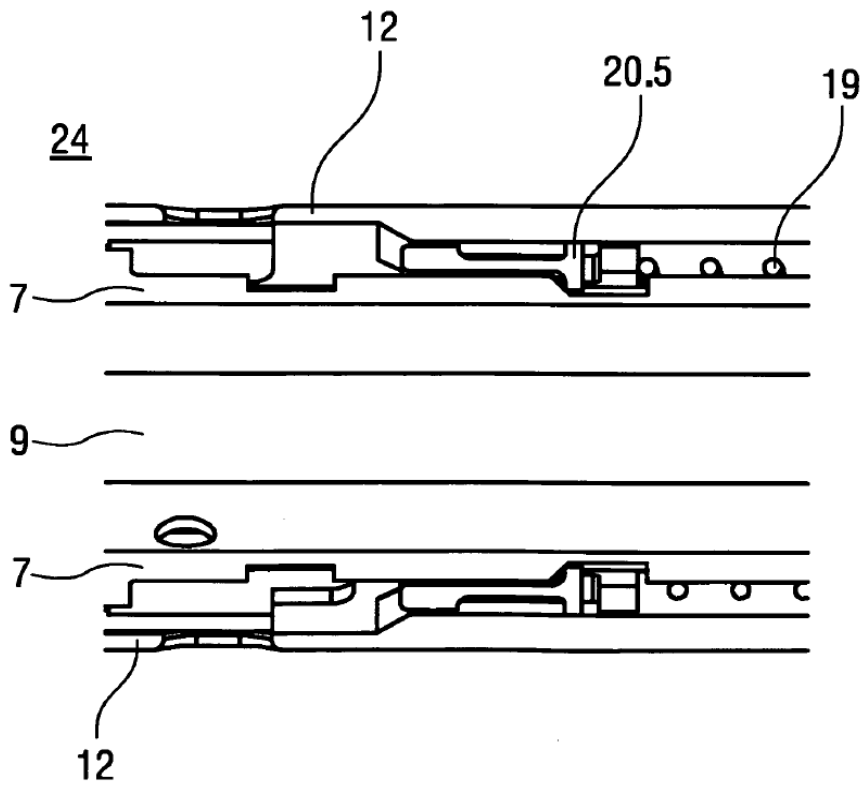


FIG 23B

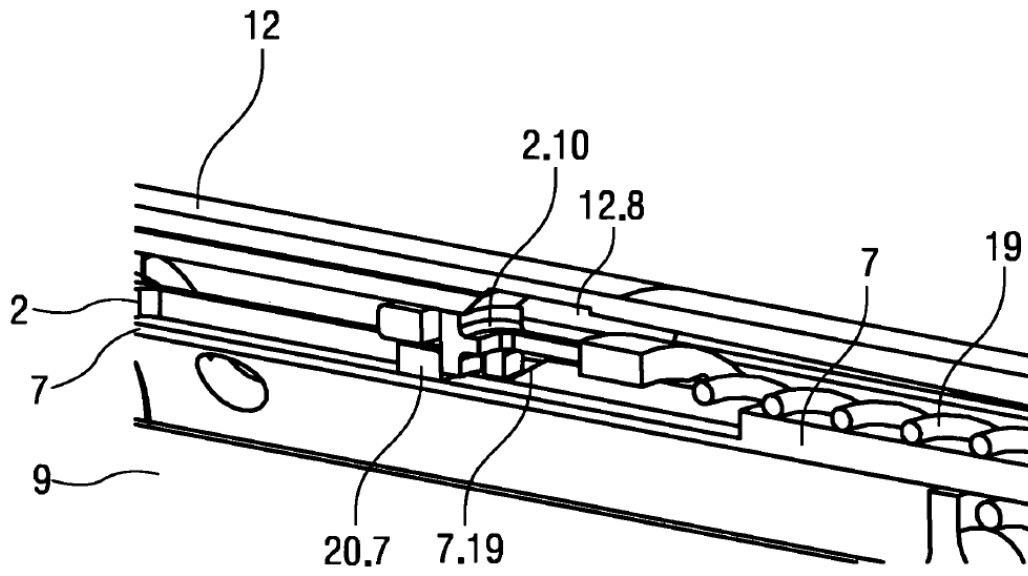


FIG 24

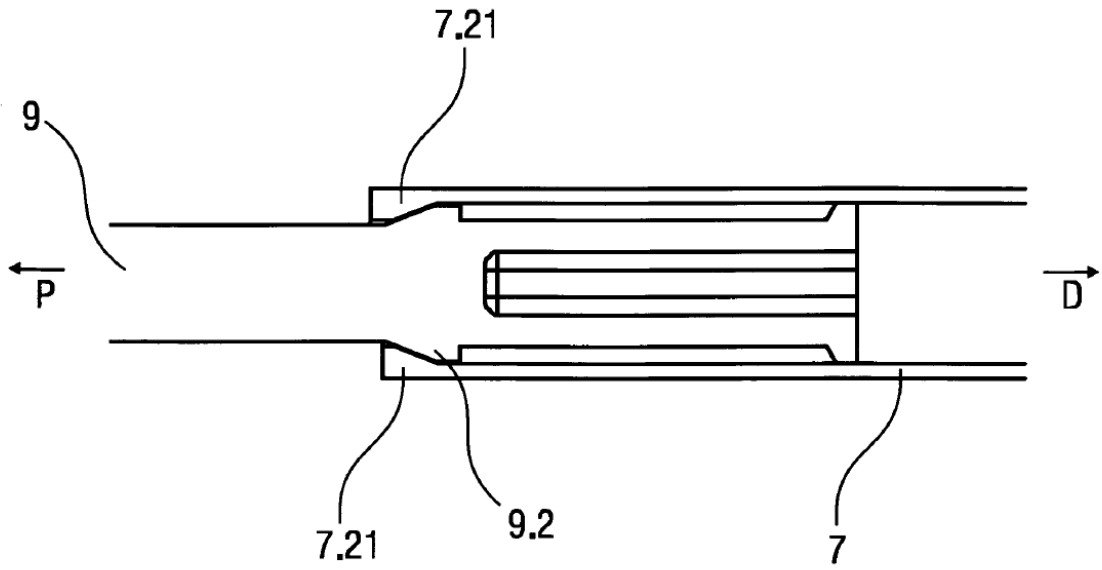


FIG 25A

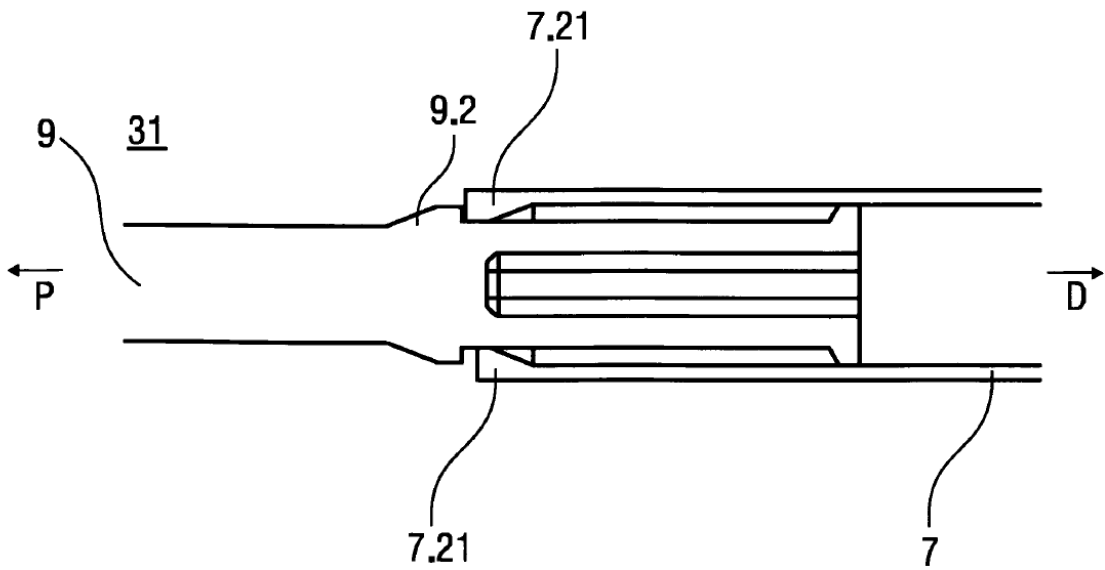


FIG 25B

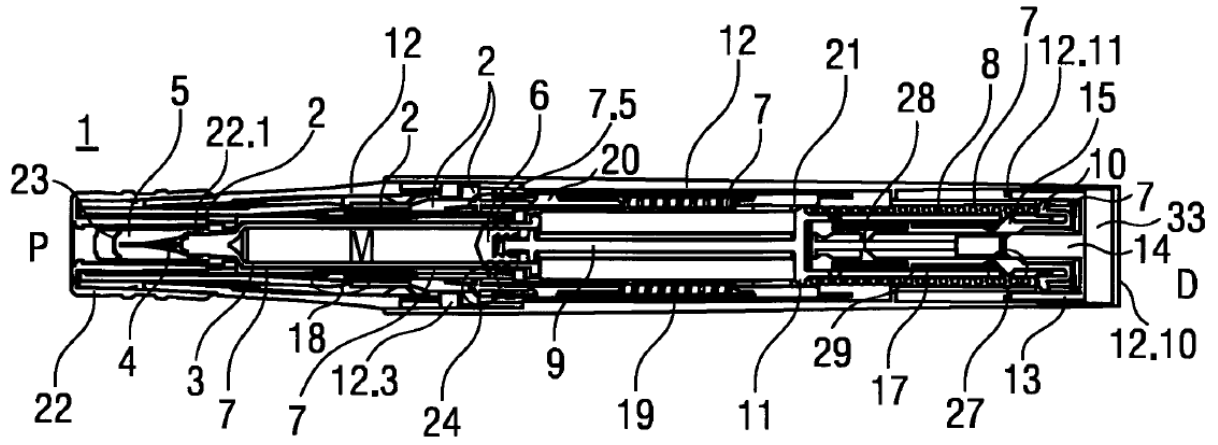


FIG 26A

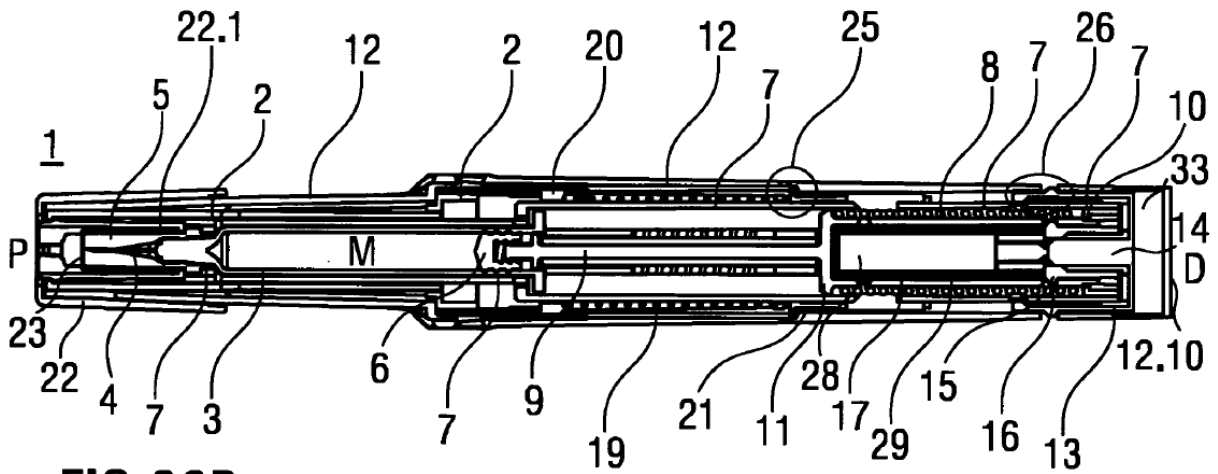


FIG 26B



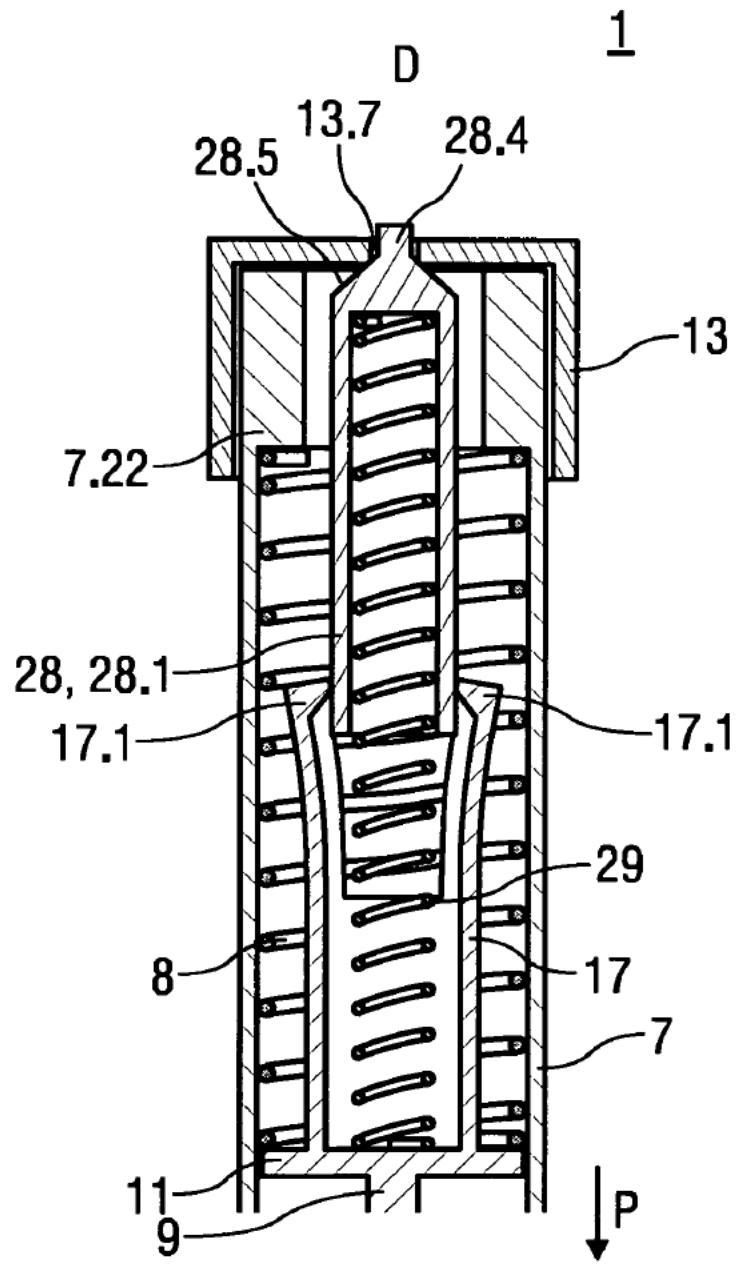


FIG 28