(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 744 837**

(51) Int. CI.:

A61M 5/178 (2006.01)
A61M 5/28 (2006.01)
A61M 5/24 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.10.2014 PCT/US2014/061675**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **30.04.2015 WO15061386**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2014 E 14792707 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2019 EP 3060275**

(54) Título: **Inyector y procedimiento de ensamblaje**

(30) Prioridad:

24.10.2013 US 201361895390 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.02.2020

(73) Titular/es:

AMGEN INC. (100.0%)
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California 91320-1799 , US

(72) Inventor/es:

GIBSON, SCOTT, R.

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inyector y procedimiento de ensamblaje

Esta patente se refiere a un inyector y a un procedimiento de ensamblaje del inyector, y, en particular, a un inyector precargado y a un procedimiento de ensamblaje del inyector precargado.

Los inyectores se utilizan para administrar fluidos médicos o productos de fármaco, tales como fármacos líquidos, a un paciente. En particular, el inyector proporcionará el fluido al paciente a través de una aguja, cánula o catéter que define un trayecto de flujo hacia el paciente. Determinados inyectores tienen un depósito que se ensambla por el fabricante ya conectado al trayecto de flujo. Normalmente estos depósitos se proporcionan vacíos por el fabricante al paciente o profesional médico (por ejemplo, médico, enfermero, auxiliar sanitario, etc.), y entonces el depósito se carga en el momento de uso. Alternativamente, el inyector puede utilizarse en combinación con un depósito que se proporciona precargado al paciente o profesional médico.

En cualquier caso, el inyector debe prepararse antes de su uso. Por ejemplo, si el depósito se proporciona vacío, entonces debe cargarse el depósito. Para ello, se carga una jeringa con el fluido médico o el producto de fármaco que va a administrarse, y a continuación se inyecta el fluido médico o el producto de fármaco en el depósito a través de un orificio de entrada. Antes de la inyección, debe esterilizarse el orificio de entrada limpiando la superficie externa con una toallita con alcohol, por ejemplo. De forma similar, antes de que el depósito precargado se conecte al trayecto de flujo en el inyector alternativo, deben esterilizarse los conectores de acoplamiento, limpiando la superficie con una toallita con alcohol.

En cualquier caso, el uso del inyector requiere material y tiempo adicionales.

El documento WO 01/54755 A1 divulga un inyector de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1, en el que el sistema de administración de fármacos comprende un medio de almacenamiento independiente adaptado para retener de manera hermética una sustancia de volumen predeterminado que comprende una dosis predeterminada de un fármaco o fármacos, con el fin de transportarlo desde una primera ubicación hasta una segunda ubicación; teniendo dicho medio de almacenamiento un medio de ajuste para un medio de accionamiento en un primer extremo de este; teniendo dicho medio de almacenamiento un medio de ajuste para un medio de suministro en un segundo extremo de este.

Como se expone en más detalle a continuación, la presente divulgación proporciona un inyector mejorado que implementa alternativas ventajosas a los dispositivos y procedimientos convencionales comentados anteriormente.

Compendio

Según un aspecto de la presente divulgación, un inyector de acuerdo con la reivindicación independiente 1 incluye un recipiente, un conjunto de sellado, un sistema de administración de fluido y un actuador. El conjunto de sellado incluye una pared del conjunto de sellado flexible con una superficie interior, definiendo las superficies interiores de una pared del recipiente y la pared del conjunto de sellado un depósito estéril cerrado cargado con un fluido médico o un producto de fármaco. El sistema de administración de fluido incluye una aguja de recipiente estéril que tiene una punta dispuesta solo parcialmente a través de la pared del conjunto de sellado en un estado de almacenamiento, y dispuesta a través de la pared del conjunto de sellado en el depósito estéril en un estado de administración. La aguja de recipiente estéril se une a un conector, estando acoplado mecánicamente el conector al recipiente para fijar la aguja de recipiente estéril al recipiente con la aguja en el estado de almacenamiento. El actuador está adaptado para mover la aguja de recipiente entre el estado de almacenamiento y el estado de administración.

Según otro aspecto de la presente divulgación, un procedimiento de ensamblaje de un inyector según la reivindicación independiente 14 incluye cargar un depósito estéril de un recipiente con un fluido médico o un producto de fármaco en condiciones estériles, estando definido el depósito por una superficie interior de una pared del recipiente, un tope y el conjunto de sellado, acoplar mecánicamente un sistema de administración de fluido estéril al recipiente en condiciones estériles, sin estar en comunicación de fluido el sistema de administración de fluido con el depósito en un estado de almacenamiento y en comunicación de fluido con el depósito en un estado de administración, y ensamblar el resto del inyector en condiciones de sala blanca.

Breve descripción de los dibujos

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

La figura 1 es una vista en sección transversal de una forma de realización de un inyector según la presente divulgación, con una aguja de recipiente en un estado de almacenamiento en el que la aguja penetra parcialmente en una pared unitaria del recipiente;

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

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

la figura 4 es un esquema de un centro de fabricación en el que pueden cargarse y ensamblarse inyectores según la presente divulgación;

la figura 5 es una vista en sección transversal de una forma de realización de un inyector según la presente divulgación, con una aguja de recipiente en un estado de almacenamiento en el que la aguja penetra parcialmente en una pared unitaria del recipiente;

la figura 6 es una vista en sección transversal de un inyector según la presente divulgación, con una aguja de recipiente en un estado de almacenamiento en el que la aguja penetra parcialmente en una pared unitaria del recipiente;

la figura 7 es una vista en sección transversal de un inyector según la presente divulgación, con una aguja de recipiente en un estado de almacenamiento en el que la aguja penetra parcialmente en una barrera, pero no una pared flexible, de un conjunto de sellado;

la figura 8 es una vista en sección transversal de un inyector según la presente divulgación, con una aguja de recipiente en un estado de almacenamiento en el que la aguja penetra parcialmente en una barrera, pero no una pared flexible, de un conjunto de sellado;

la figura 9 es una vista en sección transversal de un inyector según la presente divulgación, que incluye ventilaciones para evacuar un espacio entre una pared flexible y una barrera dispuesta por fuera cuando una aguja de recipiente asociada se mueve entre un estado de almacenamiento y un estado de administración;

la figura 10 es una vista en sección transversal de un inyector según la presente divulgación que incluye derivaciones para evacuar un espacio entre una pared flexible y una barrera dispuesta por fuera cuando una aguja de recipiente asociada se mueve entre un estado de almacenamiento y un estado de administración;

la figura 11 es una vista en sección transversal del recipiente de la figura 10 en un estado intermedio con las derivaciones en comunicación de fluido con un espacio definido entre una pared flexible y una barrera;

la figura 12 es una vista en sección transversal de un inyector según la presente divulgación en el que se mantiene una condición estéril en un depósito hasta el accionamiento del sistema de administración de fluido;

la figura 13 es una vista en sección transversal de un inyector según la presente divulgación en la que se mantiene una condición estéril en un depósito hasta el accionamiento del sistema de administración de fluido;

la figura 14 es una vista en sección transversal de un inyector según la presente divulgación en el que se mantiene una condición estéril en un depósito hasta el accionamiento del;

la figura 15 es un diagrama de flujo que ilustra un procedimiento de ensamblaje de un inyector según la presente divulgación;

la figura 16 es una vista en sección transversal de una forma de realización de un inyector según la presente divulgación antes del ensamblaje;

la figura 17 es una vista en sección transversal del inyector de la figura 16 con una aguja de recipiente en un estado de almacenamiento, en el que la aguja penetra parcialmente en una barrera, pero no una pared flexible, de un conjunto de sellado;

la figura 18 es una vista en sección transversal del inyector de la figura 16 con una aguja de recipiente en un estado de administración, en el que la aguja penetra en la barrera y la pared flexible del conjunto de sellado;

la figura 19 es un conector para su uso con una aguja de recipiente y con un recipiente similar al ilustrado en las figuras 16-18;

la figura 20 es un conector para su uso con una aguja de recipiente y con el recipiente ilustrado en las figuras 16-18;

la figura 21 es un conector para su uso con una aguja de recipiente y con un recipiente similar al ilustrado en las figuras 16-18;
la figura 22 es un conector para su uso con una aguja de recipiente y con un recipiente similar al ilustrado en las figuras 16-18;

la figura 23 es un diagrama de flujo que ilustra un procedimiento de ensamblaje de un inyector según la presente divulgación; y

la figura 24 es una vista en sección transversal de una forma de realización del inyector de la figura 16, con una aguja de recipiente en un estado de almacenamiento, en el que la aguja penetra parcialmente en una pared flexible de un conjunto de sellado.

Descripción detallada de diversas formas de realización

Aunque el siguiente texto expone una descripción detallada de diferentes formas de realización de la invención, se entenderá que el alcance legal de la invención viene definido por las palabras de las reivindicaciones expuestas al final de esta patente. También se entenderá que, a menos que un término se defina expresamente en esta patente utilizando la frase “Como se utiliza en el presente documento, el término ’____’ se define de este modo de forma que significa...” o una frase similar, no se pretende limitar el significado de ese término, ya sea expresa o implícitamente, más allá de su significado simple u ordinario, y dicho término no debe interpretarse como limitado en su alcance basándose en cualquier declaración realizada en cualquier sección de esta patente (que no sea el lenguaje de las reivindicaciones). En la medida en que en esta patente se haga referencia a cualquier término indicado en las reivindicaciones al final de esta patente de una manera consistente con un significado único, esto se hace en aras de la claridad para no confundir al lector, y no se pretende que dicho término de reivindicación se limite, por implicación o de otro modo, a ese significado único.

La descripción detallada se interpretará solo a modo de ejemplo.

En términos generales, un inyector según la presente divulgación incluye un recipiente, un sistema de administración de fluido y un actuador. Aunque se hace referencia a un inyector, que en algunos casos puede referirse a un dispositivo de administración que garantiza que se administra un volumen establecido de fluido médico o de producto de fármaco, se entenderá que esta divulgación también engloba dispositivos de infusión, que en algunos casos pueden referirse a un dispositivo de administración que garantiza que se consigue una tasa de administración particular. Como se utiliza en el presente documento, los términos fluido médico y producto de fármaco pueden tener significados idénticos o diferentes. El término fluidos médicos puede englobar a los productos de fármaco así como también otras sustancias administrables al paciente. También se entenderá que los términos inyector e infusor pueden utilizarse de manera intercambiable cuando se haga referencia a las formas de realización en la memoria descriptiva. Además, el subconjunto del recipiente y el sistema de administración de fluido se puede abordar por separado con respecto al resto del inyector, si dicho subconjunto está cargado o descargado de un fluido médico o un producto de fármaco; por ejemplo, dicho subconjunto se puede transportar como una unidad durante el proceso de ensamblaje en la fabricación del inyector.

Como se ilustra en las figuras 1-3 y 5-11, el recipiente puede incluir una pared con una superficie interior y un conjunto de sellado con una superficie interior, definiendo las superficies interiores de la pared y el conjunto de sellado un depósito estéril cerrado cargado de un fluido médico o de un producto de fármaco. Además, el sistema de administración de fluido ilustrado puede incluir una aguja de recipiente estéril que tiene una punta dispuesta solo parcialmente a través del conjunto de sellado en un estado de almacenamiento, y dispuesta a través de la superficie interior del conjunto de sellado en el depósito estéril en un estado de administración. De este modo, la aguja está en comunicación de fluido con el recipiente en el estado de administración, pero no en el estado de almacenamiento. El inyector puede incluir un actuador que está adaptado para mover la aguja de recipiente del estado de almacenamiento al estado de administración, que puede implicar el movimiento de la aguja con respecto al recipiente o del recipiente con respecto a la aguja.

Como se ilustra en las figuras 1, 3, y 4-6, el conjunto de sellado puede ser una pared unitaria flexible que tiene una superficie interior que define la superficie interior del conjunto de sellado, y la punta de la aguja de recipiente puede estar dispuesta parcialmente en la pared unitaria. Alternativamente, como se ilustra en las figuras 7-11, el conjunto de sellado puede incluir una pared flexible con una superficie interior que define la superficie interior del conjunto de sellado, y una barrera dispuesta por fuera de la pared flexible para definir un espacio cerrado entre la pared flexible y la barrera, en el que la punta de la aguja de recipiente se dispone a través de la barrera en el espacio en el estado de almacenamiento.

En la figura 1 se ilustra un inyector 100 según la presente divulgación. El inyector 100 incluye un recipiente 102, un sistema de administración de fluido 104 y un actuador 106.

El recipiente 102 (que también puede denominarse cartucho) incluye una pared 110 con una superficie interior 112 y una superficie exterior 114. Aunque en la figura 1 se muestra una pared 110 unitaria (es decir, de una sola pieza) que define las superficies tanto interior como exterior 112, 114, la pared 110 puede incluir una pluralidad de capas definiendo diferentes capas las superficies interior y exterior 112, 114.

Según la presente divulgación, la pared 110 es rígida. La pared 110 puede ser flexible, debido al material que define la pared o a la estructura de la pared (por ejemplo, una construcción en fuelle). La pared 110 puede fabricarse de vidrio, metal, o polímero, por ejemplo. En particular, las versiones de polímero pueden fabricarse de policarbonato, polipropileno, polietileno (tal como polietileno de alta densidad), politetrafluoroetileno, polímero olefínico cíclico, copolímero olefínico cíclico, polímero olefínico de Cristal Zenith® (disponible de Daikyo Seiko, Ltd., Japón), nailon o resinas de ingeniería por ejemplo. En cuanto a las versiones flexibles de la pared 110, puede utilizarse caucho de butilo, caucho a base de silicio, caucho a base de látex, caucho revestido, así como películas de polímero de múltiples capas, tal como polietileno (tal como polietileno de baja densidad) y polipropileno.

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

El recipiente 102 puede incluir una pared unitaria flexible 140 (que también puede denominarse sello o división) que tiene una superficie interior 142 y una superficie exterior 144. La pared 140 puede estar dispuesta en el primer extremo abierto 126 definido por la pared 110 y unida de manera fija a la pared 110 del recipiente 102 de modo que haya un movimiento relativo limitado entre la pared 140 y la pared 110, por ejemplo en los puntos de unión de la pared 140 a la pared 110 a través del extremo abierto o la abertura 126. Las superficies interiores 112, 142 de la pared 110 y la pared flexible 140 pueden definir, al menos en parte, un depósito estéril cerrado 150 que se carga de un fluido médico o un producto de fármaco 160, descrito más abajo en más detalle. La pared 140 puede fabricarse de caucho de bromobutilo, clorobutilo o clorobromobutilo, caucho de fluoropolímero, caucho natural, caucho a base de silicio, silicio o santopreno, por ejemplo.

El recipiente 102 también puede incluir un tope o émbolo 170 con superficies interior y exterior 172, 174. El émbolo 170 puede recibirse dentro del extremo 128 definido por la pared 110 y puede moverse a lo largo de la perforación 130 entre los extremos 126, 128 del recipiente 102. El depósito 150 en el que se dispone el fluido médico o el producto de fármaco 160 puede definirse por las superficies interiores 112, 142, 172 de las paredes 110, 140 y el émbolo 170.

El recipiente 102 puede utilizarse junto con el sistema de administración de fluido 104, ilustrándose sus partes pertinentes en la figura 1. En particular, el sistema de administración de fluido 104 puede incluir una aguja de recipiente 180 con una punta 182. Como se ilustra, la punta 182 se dispone solo parcialmente en la pared flexible 140 en un estado de almacenamiento. La penetración de la punta 182 de la aguja 180 en la pared 140 puede controlarse a través de una serie de procedimientos y/o mecanismos. Por ejemplo, la figura 2 ilustra una plantilla que puede utilizarse en combinación con el recipiente 102 para controlar la profundidad a la que la punta 182 penetra en la pared 140.

El sistema de administración de fluido 104 también puede incluir una aguja de inyección 190 con una punta 192. La punta 192 de la aguja de inyección 190 puede estar cubierta con un protector de aguja 194 para evitar el contacto con y la contaminación de la punta 192. La aguja de recipiente 180 y la aguja de inyección 190 pueden estar conectadas mediante una cánula o tubo 200, que puede ser una cánula flexible según la presente divulgación. La aguja 190, de manera similar a la aguja 180, puede fabricarse de acero inoxidable, por ejemplo. La aguja de recipiente 180 y la aguja de inyección 190 se pueden formar de manera integral (es decir, de una sola pieza).

El sistema de administración de fluido 104 puede utilizarse junto con el actuador 106, ilustrado esquemáticamente en la figura 1. El actuador 106 puede estar adaptado para mover la aguja de recipiente 180 entre el estado de almacenamiento ilustrado en la figura 1 y un estado de administración ilustrado en la figura 3, y así mueve el sistema de administración de fluido 104 entre los estados de almacenamiento y administración. En el estado de administración, la aguja de recipiente 180 está dispuesta a través de la superficie interior 142 de la pared flexible 140 en el depósito estéril 150 y está en comunicación de fluido con el depósito 150.

El movimiento de la aguja 180 entre los estados puede producirse de diversas maneras. Por ejemplo, la aguja 180 puede mantenerse fija con respecto al alojamiento del inyector 100, y el recipiente 102 puede moverse con respecto a la aguja 180 y el alojamiento. Alternativamente, el recipiente 102 puede mantenerse fijo con respecto al alojamiento, y la aguja 180 puede moverse con respecto al recipiente 102 y el alojamiento. En otras formas de realización, tanto el recipiente 102 como la aguja 180 se mueven con respecto al alojamiento del inyector 100. Se

entenderá que todas estas acciones quedan abarcadas dentro de la afirmación de que el actuador 106 está adaptado para mover la aguja de recipiente 180 entre los estados de almacenamiento y administración.

El actuador 106 puede ser mecánico, electromecánico o eléctrico. Por ejemplo, el actuador 106 puede incluir un solenoide, una palanca accionada por motor, un motor con engranaje asociado, etc. En algunas formas de realización, una pestaña o botón unido al recipiente 102 o la aguja 180 permite que el usuario consiga manualmente el movimiento relativo entre el recipiente 102 y la aguja 180. El recipiente 102 puede recibirse dentro de una pestaña o botón que se introduce en el alojamiento cuando se activa el inyector 100 para mover el recipiente 102 con respecto a la aguja (fija) 180.

El actuador 106 puede mover la aguja de recipiente 180 entre los estados de almacenamiento y administración moviendo la aguja 180 del estado de almacenamiento al estado de administración, o moviendo la aguja 180 del estado de administración al estado de almacenamiento. El actuador puede mover la aguja de recipiente 180 entre los estados de almacenamiento y administración repetidamente (es decir, múltiples veces o repeticiones). El actuador 106 puede mover la aguja de recipiente 180 inmediatamente tras la recepción de una entrada o señal (por ejemplo, generada al apretar o manipular un botón, interruptor u otro dispositivo de entrada, que puede ser de naturaleza mecánica, electromecánica o eléctrica, acoplado al actuador 106), o puede retardar el movimiento de la aguja de recipiente 180 entre los estados de almacenamiento y administración un cierto periodo de tiempo después de recibir una entrada. El actuador 106 puede retardar el movimiento de la aguja 180 del estado de almacenamiento al estado de administración hasta después de este retardo de tiempo.

Según la presente divulgación, tanto el depósito 150 como la aguja de recipiente 180 (y cualquier tubo 200 y aguja de inyección 190 unidos) se describen como estériles, mientras que fluido médico o el se describe como limpio. Estos términos describen la condición del depósito 150, la aguja 180 o el resto del dispositivo de administración como consecuencia de su ensamblaje en condiciones que garantizarán un nivel específico de ausencia de contaminación, entendiendo que un objeto o dispositivo estéril tiene un nivel relativamente mayor de ausencia de contaminación que un objeto o dispositivo limpio. A modo de ejemplo no limitativo, los conceptos de esterilidad y limpieza pueden analizarse con referencia a la figura 4, análisis que se aplica a todas las formas de realización descritas en el presente documento.

La figura 4 ilustra un centro de fabricación 250, y puede utilizarse para comentar un proceso de fabricación que se lleva a cabo dentro del centro 250. Cabe señalar que el centro 250 está dividido en una pluralidad de espacios 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, divisiones que pueden mantenerse a través del uso de paredes permanentes o semipermanentes u otras barreras. Como se entenderá, determinados espacios o regiones pueden dividirse sin barreras o paredes, separándose simplemente en su lugar a nivel organizativo. Adicionalmente, se puede utilizar un mayor o menor número de espacios o una disposición alternativa de los espacios, pudiendo determinarse fácilmente tales números o disposiciones de espacios diferentes por un experto en la técnica.

Los componentes del recipiente 102 (paredes 110, 140 y tope/émbolo 170) y el sistema de administración de fluido 104 pueden entrar en el centro 250 a través del espacio 252, esterilizándose los componentes utilizando tecnología de haz de electrones, por ejemplo. Como alternativa, aunque el recipiente 102 y el sistema de administración de fluido 104 se definen como estructuras separadas con referencia a las formas de realización de las figuras 1 y 3, esto llevaría a utilizar el proceso de fabricación descrito en el presente documento con un producto, en el que el recipiente 102 se une al sistema de administración de fluido 104 antes de la introducción en el espacio 254 (por ejemplo, el recipiente 102/sistema de administración de fluido 104 es una jeringa) y para esterilizar el producto. Los componentes pueden esterilizarse a través de otros procedimientos de esterilización actualmente conocidos (por ejemplo, tratamiento con dióxido de cloro o peróxido de hidrógeno de fase de vapor) o procedimientos de esterilización desarrollados más tarde cuando los componentes entran en el centro 250 en puntos de entrada 252, 264, 266. El recipiente 102 y el sistema de administración de fluido 104 pasan a continuación al espacio 254 para cargarse con el fluido médico o el producto de fármaco. El espacio 254 puede funcionar como una sala blanca aséptica de clase 100. Una sala blanca de clase 100 es aquella en la que el número de partículas con un tamaño de 0,5 μm o mayor permitido por pie cúbico de aire es menor de 100. Una vez que se ha realizado la carga y se ha dispuesto el tope 170 en el extremo 128 del recipiente 102, la aguja de recipiente 180 se inserta parcialmente en la pared/división 140. Debido a que la aguja de recipiente 180 no penetra a través de la pared 140, el depósito 150 y el fluido médico o el producto de fármaco 160 permanece estéril (es decir, al nivel máximo de limpieza). Además, debido a que el sistema de administración de fluido 104 es estéril y se ensambla en el recipiente 102 en condiciones estériles, se cree que el sistema de administración de fluido 104 permanece estéril, en parte debido a la inserción parcial de la aguja de recipiente 180 y en parte debido al protector 194.

Los recipientes 102 precargados en combinación con los sistemas de administración de fluido 104 asociados (en la que la combinación puede referirse a una combinación de recipientes estériles precargados, o en aquellas formas de realización en las que el sistema de administración de fluido 104 y los recipientes 102 están unidos o se forman de manera integral entre sí (por ejemplo, una jeringa), el recipiente 102 y el sistema de administración de fluido 104 también se pueden denominar como jeringas estériles precargadas) se mueven a través del espacio de transferencia 256 (que también funciona como una sala blanca de clase 100, siendo algunas formas de realización también asépticas) antes de recibirse dentro del espacio de almacenamiento 258. Las combinaciones de recipientes

estériles precargados se mueven desde el espacio de almacenamiento 258 hasta el área de inspección 260 (aséptica en ciertas formas de realización), en la que se inspeccionan las combinaciones de recipientes estériles precargados antes del ensamblaje con el actuador 106 y otros elementos del inyector 100. Debido a que el fluido médico o el producto de fármaco 160 está contenido dentro del recipiente sellado 102 y se conserva en este momento la esterilidad del sistema de administración de fluido 104 (es decir, la aguja de recipiente 180 se inserta en la pared 140 y la aguja de inyector 190 está cubierta con la protección 194), el área de inspección puede funcionar como una sala blanca de clase 10.000. Una vez inspeccionadas, las combinaciones de recipientes estériles precargados pueden pasar desde el espacio de inspección 260 hasta el espacio de ensamblaje 262.

De manera similar al espacio de inspección 260, el espacio de ensamblaje 262 puede funcionar como una sala blanca aséptica de clase 10.000 o una sala blanca de clase 100.000. Los materiales que pasan a la sala blanca desde los espacios 264, 266 pueden estar en una condición estéril, o pueden esterilizarse utilizando tecnología de haz de electrones, por ejemplo. Dentro del espacio de ensamblaje 262, se puede ensamblar el resto del inyector 100 (por ejemplo, el actuador 106) (es decir, el recipiente 102 y el sistema de administración de fluido 104 se pueden disponer en el resto del inyector 100) antes de que el inyector 100 pase al espacio de empaquetado 268.

En este momento puede producirse otro procesamiento además del ensamblaje. Puede ser deseable disponer el sistema de administración de fluido 104 en una configuración antes del ensamblaje con el resto del inyector 100, por ejemplo, para mayor facilidad de transporte, pero hacer que el sistema de administración de fluido 104 adopte una disposición diferente una vez ensamblado en el inyector 100. Por ejemplo, puede ser deseable que el trayecto de fluido entre la aguja de recipiente 180 y la aguja de inyector 190 tenga una configuración recta antes del ensamblaje con el resto del inyector, pero que adopte una configuración curva, doblada (por ejemplo, 60 grados, 90 grados, etc.) u otra configuración no recta cuando se ensambla con el resto del inyector 100. Al mantener el sistema de administración de fluido 104 en una configuración recta, se puede maximizar la separación entre las combinaciones de recipientes estériles precargados en una bandeja u otro soporte utilizado para transportar las combinaciones de recipientes estériles precargados, ya que se puede evitar el espacio adicional necesario para acomodar una configuración curva, doblada u otra configuración no recta. Esto también puede afectar a los costes de cargar los recipientes 102, ya que cada bandeja puede acomodar un mayor número de combinaciones de recipientes 102/sistemas de administración de fluido 104 y, por tanto, el número de bandejas que pasan a través del espacio 254 puede ser limitado. El cambio de configuración se puede llevar a cabo en el espacio de ensamblaje 262, por ejemplo, de modo que se minimice la necesidad de acomodar los sistemas de administración de fluido 104 curvos, doblados o en cualquier otro caso no rectos en otro sitio en el centro 250.

Las figuras 5 y 6 ilustran variantes del inyector ilustrado en las figuras 1 y 3.

Según la figura 5, el inyector 300 incluye un recipiente 302, un dispositivo de administración de fluido 304 y un actuador 306. De manera similar a la forma de realización de las figuras 1 y 3, el recipiente 302 incluye una pared 310 con superficies interior y exterior 312, 314. La pared 310 puede tener dos extremos opuestos 320, 322 con la superficie interior 312 de la pared 310 definiendo una perforación 324 entre los extremos opuestos 320, 322.

A diferencia del recipiente 102, el recipiente 302 tiene un tapón fijo 326 que cierra el extremo 320. Además, mientras que el recipiente 302 tiene una pared unitaria flexible 330 con superficies interior y exterior 332, 334, la pared 330 está dispuesta dentro del extremo 322 del recipiente 302, y así realiza la función del tope/émbolo 170 en el recipiente 102. Por consiguiente, la pared 330 puede moverse a lo largo de la perforación 324 entre los extremos opuestos 320, 322. Las superficies interiores 312, 332 de las paredes 310, 330 definen un depósito estéril 340 en el que se dispone un fluido médico o un producto de fármaco 350.

El dispositivo de administración de fluido 304 puede incluir una aguja de recipiente estéril 360 con una punta 362. La punta 362 de la aguja 360, como la punta 182 de la aguja 180, se dispone solo parcialmente en la pared flexible 330 en un estado de almacenamiento, haciendo el actuador 306 que la punta 362 se mueva entre el estado de almacenamiento y un estado de administración en el que la punta 362 se dispone a través de la superficie interior 332 de la pared flexible 330 en el depósito estéril 340. La aguja de recipiente 360 puede estar en comunicación de fluido con una aguja de inyección 370 con una punta 372 cubierta con un protector 374 a través de una cánula 380 recibida dentro de una varilla de émbolo 382, por ejemplo, varilla 382 que puede utilizarse para mover el tope/émbolo 330 entre los extremos 320, 322 del recipiente 302.

Según la figura 6, un recipiente tiene una pared 390 con superficies interior y exterior 392, 394. A diferencia de los recipientes comentados anteriormente, la pared 390 define un extremo cerrado 396 y un extremo abierto 398. El recipiente también incluye una pared flexible 400, como la pared 330 de la forma de realización de la figura 5, pared 400 que puede moverse dentro del recipiente entre el extremo abierto 398 y el extremo cerrado 396. Según esto, no es necesaria una estructura separada para cerrar uno de los extremos 396, 398 porque la pared 390 define el extremo cerrado 396 en sí mismo. El extremo cerrado 396 puede redimensionarse de modo que sea radialmente mayor a como se ilustra en la figura 6.

Habiendo divulgado un conjunto de sellado que incluye solo una pared unitaria flexible, la divulgación se comentará con referencia a las figuras 7-11, en la que el conjunto de sellado incluye una pluralidad de paredes y/o sellos. Esta

estructura puede denominarse sello compartimentado (o división con referencia a la figura 7, o tope con referencia a las figuras 8-11). Aunque estas paredes y/o sellos se pueden ilustrar y denominar como una pared y una barrera, se reconocerá que estas estructuras se pueden definir como parte de una única estructura (por ejemplo, una única división con un espacio formado en el centro).

Con referencia a la figura 7, un inyector 450 incluye un recipiente 452, un sistema de administración de fluido 454 y un actuador 456.

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

A diferencia del recipiente 102 de las figuras 1 y 3, el recipiente 452 de la figura 7 tiene un conjunto de sellado que incluye más de una sola pared unitaria. El conjunto de sellado del recipiente 452 incluye una pared flexible 490 y una barrera 492. La pared flexible 490 tiene una superficie interior 494 y una superficie exterior 496, mientras que la barrera 492 tiene una superficie interior 498 y una superficie exterior 500. Las superficies interiores 462, 494 de la pared 460 y la pared flexible 490 definen un depósito estéril cerrado 510 para ser cargado con un fluido médico o un producto de fármaco 520. La barrera 492 está dispuesta por fuera de la pared flexible 490 para definir un espacio cerrado 530 entre la pared flexible 490 y la barrera 492. El espacio 530 puede definirse por la superficie interior 462 de la pared 460, la superficie exterior 496 de la pared flexible 490 y la superficie interior 498 de la barrera 492.

El recipiente 452 también puede incluir un tope o émbolo 540 con superficies interior y exterior 542, 544. El émbolo 540 puede recibirse dentro del extremo 478 definido por la pared 460, y puede moverse a lo largo de la perforación 480 entre los extremos 476, 478 del recipiente 452. Según esta forma de realización, el depósito 510 en el que está dispuesto el fluido médico o el producto de fármaco 520 puede definirse por las superficies interiores 462, 494, 542 de las paredes 460, 490 y el émbolo 540.

La figura 7 también incluye el sistema de administración de fluido 454 que comprende una aguja de recipiente estéril 550 con una punta 552 dispuesta a través de la barrera 492 en el espacio 530 en un estado de almacenamiento, y dispuesta a través de la superficie interior 494 de la pared flexible 490 en el depósito estéril 510 en un estado de administración. La aguja de recipiente 550 solo penetra parcialmente en el conjunto de sellado. El sistema de administración de fluido 454 también puede incluir una aguja de inyección 560 con una punta 562 cubierta al menos inicialmente con un protector de aguja 564 para evitar el contacto con y la contaminación de la punta 562. La aguja de recipiente 550 y la aguja de inyección 560 pueden estar conectadas mediante una cánula o tubo 570, que puede ser una cánula flexible según la presente divulgación.

Como se muestra en la figura 8, el conjunto de sellado de un inyector 600 está dispuesto en un recipiente 602 en lugar del tope/émbolo 540 ilustrado con respecto al recipiente 452. Es decir, el recipiente 602 incluye una pared 604 que define una perforación 606, y una pared flexible 608 y una barrera 610 definiendo en cada caso un tope que puede moverse a lo largo de la perforación 606. Aunque la pared 604 del recipiente 602 no define unos extremos abierto y cerrado opuestos, una alternativa como esta es posible.

Las figuras 9-11 ilustran variantes de la divulgación ilustrada en la figura 8, variantes que incluyen características adicionales para permitir la evacuación o descarga del espacio o la región entre la pared flexible y la barrera. Estas características adicionales pueden denominarse ventilaciones, válvulas o derivaciones, aunque todas estas estructuras permiten que los gases salgan del espacio o la región entre la pared flexible y la barrera cuando un actuador mueve la aguja de recipiente asociada de un estado de almacenamiento a un estado de administración. Esto no es para sugerir que la pared interna y la barrera exterior no puedan permanecer separadas, por ejemplo a través del uso de un separador o separadores, según otras formas de realización de la presente divulgación. Se entiende que las ventilaciones, válvulas y derivaciones conservan una condición estéril dentro del espacio hasta que el espacio se evacúe o descargue.

En la figura 9 se ilustra un recipiente 650 que incluye una pared 652 y un conjunto de sellado, incluyendo el conjunto una pared flexible 654 y una barrera 656. La pared flexible 654 tiene una superficie interior 658 y una superficie exterior 660, mientras que la barrera 654 tiene una superficie interior 662 y una superficie exterior 664. Una superficie interior 668 de la pared 652 y la superficie interior 658 de la pared flexible 654 definen un depósito estéril cerrado 670 para ser cargado con un fluido médico o un producto de fármaco 680. La barrera 656 está dispuesta por fuera de la pared flexible 654 para definir un espacio cerrado 690 entre la pared flexible 654 y la barrera 656. El espacio 690 puede definirse por la superficie interior 668 de la pared 652, la superficie exterior 660 de la pared flexible 652 y la superficie interior 662 de la barrera 656.

Como se ilustra en la figura 10, se utiliza un sistema de administración de fluido 700 que incluye una aguja de recipiente 702 junto con el conjunto de sellado. La aguja de recipiente 702 se muestra en el estado de almacenamiento. La aguja de recipiente 702 se dispone a través de la barrera 656 de modo que una punta 704 de la aguja 702 está dispuesta en el espacio 690. La punta 704 penetrará en la pared flexible 654 y entrará en el depósito 670 en un estado de administración (no mostrado). La aguja 702 no está dibujada a escala particularmente en cuanto a su longitud.

El recipiente 650 ilustrado en la figura 9 incluye al menos una ventilación 710. Las ventilaciones 710 están en comunicación de fluido con el espacio 690 entre la barrera 656 y la pared flexible 654. Las ventilaciones 710 se accionan de manera selectiva para permitir que el gas atrapado entre la barrera 656 y la pared flexible 654 escape a través de las ventilaciones 710 cuando el conjunto de sellado se mueve entre el estado de almacenamiento ilustrado y el estado de administración, en el que la barrera 656 se hace avanzar en la dirección de la pared flexible 654 para permitir que la punta 704 de la aguja de recipiente 702 penetre a través de la pared 654. En algunas formas de realización, las ventilaciones 710 pueden estar en una condición sellada con respecto al entorno hasta que se accionen, por ejemplo, por un cambio en la presión dentro del espacio 690.

Las ventilaciones 710 están dispuestas dentro de la barrera 656, y se extienden entre la superficie interior 662 y la superficie exterior 664 de la barrera 656. Una solapa 712 cubre el extremo de la ventilación 710 próximo a la superficie exterior 664, y así sella el extremo de la ventilación 710 hasta que se acciona la ventilación, preservando la limpieza del espacio 690 entre la barrera 656 y la pared flexible 654. Alternativamente, las ventilaciones 710 pueden disponerse, por ejemplo, en la pared 652 del recipiente 650.

Las figuras 10 y 11 ilustran una variante adicional del sistema de la figura 8, en la que un recipiente 720 incluye una pared 722 y un conjunto de sellado, incluyendo el conjunto una pared flexible 724 y una barrera 726. La pared flexible 724 tiene una superficie interior 728 y una superficie exterior 730, mientras que la barrera 726 tiene una superficie interior 732 y una superficie exterior 734. Una superficie interior 738 de la pared 722 y la superficie interior 728 de la pared flexible 724 definen un depósito estéril cerrado 740 para ser cargado con un fluido médico o un producto de fármaco 750. La barrera 726 está dispuesta por fuera de la pared flexible 724 para definir un espacio cerrado 760 entre la pared flexible 724 y la barrera 726. El espacio 760 puede definirse por la superficie interior 738 de la pared 722, la superficie exterior 730 de la pared flexible 722 y la superficie interior 732 de la barrera 726.

Como se ilustra en la figura 10, se utiliza un sistema de administración de fluido 770 que incluye una aguja de recipiente 772 junto con el conjunto de sellado. La aguja de recipiente 772 se ilustra en el estado de almacenamiento, en el que la aguja de recipiente 772 se dispone a través de la barrera 726 de modo que una punta 774 de la aguja 772 está dispuesta en el espacio 760. La punta 774 penetrará en la pared flexible 724 y entrará en el depósito 740 en un estado de administración, no mostrado.

A diferencia de la divulgación anterior, el recipiente 720 ilustrado en la figura 10 incluye al menos una derivación o ventilación 780. Las derivaciones 780 están en comunicación de fluido con el depósito 740. Las derivaciones 780 se accionan de manera selectiva para permitir que el gas atrapado entre la barrera 726 y la pared flexible 724 escape a través de las derivaciones 780 al depósito 740 cuando el conjunto de sellado se mueve entre el estado de almacenamiento ilustrado y el estado de administración, en el que la barrera 726 se hace avanzar en la dirección de la pared flexible 724 para permitir que la punta 774 de la aguja de recipiente 772 penetre a través de la pared 724.

Las derivaciones 780 no están en comunicación de fluido con el espacio 760 hasta que la pared flexible 724 se ha movido desde el estado de almacenamiento ilustrado en la figura 10 a un estado intermedio ilustrado en la figura 11. Como se ilustra en las figuras 10 y 11, las derivaciones 780 pueden definirse en la superficie interior 738 de la pared 722, y pueden adoptar la forma de una ranura 782 formada en la pared 722. La ranura 782 puede tener un extremo distal 784 y un extremo proximal 786. Como se reconocerá, hasta que la superficie exterior 730 de la pared flexible 724 se mueve más allá del extremo distal 784 de las ranuras 782, el depósito 740 está en una condición sellada con respecto al espacio 760. Sin embargo, una vez que la superficie exterior 730 de la pared flexible 724 se ha movido más allá del extremo distal 784 de las ranuras 782, los gases atrapados entre la barrera 726 y la pared flexible 724 pueden salir al depósito 740. Esto puede facilitar el movimiento de la barrera 726 y la aguja 770 hacia la pared flexible 724.

La presente divulgación incluye alternativas en las que la aguja de recipiente no se dispone a través del conjunto de sellado, o en las que la aguja de recipiente se dispone completamente a través del conjunto de sellado. En las figuras 12 y 13 se ilustran dos alternativas de este tipo.

En las figuras 12 y 13, la aguja de recipiente se dispone a través de la pared flexible (definiendo el tope o división) y se utiliza una válvula para sellar el depósito con respecto a la aguja de inyección. La válvula también puede utilizarse para controlar el flujo de fluido médico o de producto de fármaco desde el depósito al recipiente. De este modo, puede utilizarse la válvula para medir una cantidad de fluido médico o de producto de fármaco desde el depósito, o para retardar el flujo del fluido médico o del producto de fármaco hasta que ha transcurrido un retardo de tiempo con respecto a la recepción de una entrada desde un dispositivo de entrada (por ejemplo, un botón o interruptor), por ejemplo.

La figura 12 ilustra un inyector 850 con un recipiente 852, un sistema de administración de fluido 854 y un actuador 856. El recipiente 852 incluye una pared flexible 860, que puede tener la forma de una división. La pared flexible 860 tiene una superficie interior 862 y una superficie exterior 864. Adicionalmente, el sistema de administración de fluido 854 incluye una aguja de recipiente 866, una aguja de inyección 868 y una cánula flexible o tubo 870 que conecta la aguja de recipiente 866 y la aguja de inyección 868. La aguja de inyección 868 puede recibirse dentro de una cubierta 872 que preserva la esterilidad de la aguja 868.

La aguja de recipiente 866 (y en particular una punta 874 de la aguja de recipiente 866) se dispone a través de la pared flexible 860 y a través de la superficie interior 862. Por tanto, la aguja 866 está en comunicación de fluido con un depósito estéril 880 y un fluido médico o un producto de fármaco 890 dispuesto dentro del depósito 880. La comunicación de fluido entre la aguja de recipiente 866 y la aguja de inyección 868 se interrumpe por una válvula 900 dispuesta en o a lo largo del tubo flexible 870. A diferencia de la divulgación comentada anteriormente con respecto a las figuras 1-11, el actuador 856 del inyector 850 no se utiliza para mover la aguja de recipiente 866 con respecto a la pared flexible 860, sino para manipular la válvula entre un estado cerrado en el que se interrumpe la comunicación de fluido entre las agujas 866, 868 y un estado abierto en el que la aguja de recipiente 866 está en comunicación de fluido con la aguja de inyección 868.

La válvula 900 puede adoptar una diversidad de configuraciones y formas, ilustrándose dos de ellas en las figuras 12 y 13. En particular, la figura 12 ilustra el inyector 850 en el que una válvula giratoria 900 está dispuesta en el tubo flexible 870, o tiene un elemento de válvula interno que está en comunicación de fluido con el trayecto de flujo de fluido definido entre la aguja de recipiente 866 y la aguja de inyección 868. La figura 13 ilustra el inyector en la que una válvula de presión 902 está dispuesta a lo largo del tubo flexible 870, y así actúa conjuntamente con una superficie exterior del tubo 870 para interrumpir la comunicación de fluido entre la aguja de recipiente 866 y la aguja de inyección 868.

Las figuras 12 y 13 también se podría utilizar con un recipiente que tuviera una aguja unida permanentemente, de modo que el recipiente esté en forma de una jeringa, por ejemplo. Además, el método descrito con respecto a la figura 4 se podría utilizar con cualquiera de las divulgaciones mencionadas anteriormente en el presente documento, así como también con las ilustradas en las figuras 12 y 13 en las que no se utiliza ninguna válvula, pero la jeringa (es decir, un recipiente con una aguja unida permanentemente) tiene una aguja de inyección que está cubierta por una protección para mantener su esterilidad.

Los ejemplos ilustrados en las figuras 12 y 13 pueden modificarse adicionalmente para incorporar un conjunto de sellado que incluye una pluralidad de paredes y/o sellos, tal como se ilustra en la figura 7, por ejemplo. La figura 14 ilustra este ejemplo.

En particular, la figura 14 ilustra un inyector 920 con un recipiente 922, un sistema de administración de fluido 924, un actuador 926 y un conjunto de sellado 928. El sistema de administración de fluido 924 puede incluir una aguja de recipiente 930, una aguja de inyección 932 y una cánula flexible o tubo 934 que conecta la aguja de recipiente 930 y la aguja de inyección 932. La aguja de inyección 932 puede recibirse dentro de una cubierta 936 que preserva la esterilidad de la aguja 932. La aguja 932 también puede estar en comunicación de fluido selectiva con un depósito estéril 940 y un fluido médico o un producto de fármaco 942 dispuesto dentro del depósito 940 a través de una válvula 944 dispuesta en o a lo largo del tubo flexible 934. A este respecto, el inyector 920 es similar a los inyectores ilustrados en las figuras 12 y 13.

Sin embargo, el conjunto de sellado 928 del inyector 920 también tiene una pared flexible 950 y una barrera 952. La pared flexible 950 y la barrera 952 tienen en cada caso unas superficies interior y exterior, definiendo la superficie interior de la pared flexible 950, en parte, el depósito estéril cerrado 940. La barrera 952 está dispuesta por fuera de la pared flexible 950 para definir un espacio cerrado 954 entre la pared flexible 950 y la barrera 952 en el que puede disponerse una punta 956 de la aguja de recipiente 930.

La figura 14 tiene dos posibles barreras: una en la forma de la válvula 944 y una segunda en la forma de la colocación de la punta 956 dentro del espacio 954. La válvula 944 puede controlarse para proporcionar un retardo en la inyección del fluido médico o del producto de fármaco 942 después de haber hecho que la aguja de recipiente 930 penetre a través de la pared flexible 950 en el depósito 940.

Los dispositivos según la presente divulgación pueden tener una o varias ventajas con respecto a la tecnología convencional, pudiendo estar presentes cualquiera o varias de ellas en una forma de realización particular según las características de la presente divulgación incluidas en esa forma de realización. Como un ejemplo, estos mantienen la esterilidad del fluido médico o del producto de fármaco hasta el momento de su uso. Como otro ejemplo, se limita o elimina la posibilidad de un mezclado del fluido médico o del producto de fármaco antes del momento de su uso. Como un ejemplo adicional más, se limita o elimina la administración no intencionada del fluido médico o del producto de fármaco antes del momento de su uso.

Solo con fines ilustrativos, la figura 15 proporciona un procedimiento 1000 adicional para ensamblar dispositivos de administración según cualquiera de los ejemplos divulgados anteriormente. El procedimiento 1000 sigue el flujo de procesamiento general indicado anteriormente con respecto a la figura 4. Sin embargo, en lugar de hacer referencia a las clasificaciones de salas blancas según la norma federal estadunidense 209E, se hace referencia a las clasificaciones de salas blancas según la norma GMP EU. Además, el procedimiento 1000 proporciona vías opcionales adicionales (representadas como rama izquierda o derecha) que pueden seguirse en el ensamblaje del dispositivo de administración. Por consiguiente, el procedimiento 1000 de la figura 15 puede considerarse complementario al análisis anterior con respecto a la figura 4.

El procedimiento 1000 para ensamblar dispositivos de administración comienza en el bloque 1002. Los recipientes utilizados en el dispositivo están almacenados inicialmente en cubetas selladas. Estos recipientes pueden estar esterilizados. En el bloque 1002, se desembolsan las cubetas, utilizando por ejemplo una desembolsadora automatizada en una sala blanca de grado C. En el bloque 1004, se levanta el sello Tyvek (por ejemplo, con un robot) y se retira, por ejemplo, en un espacio que funciona como sala blanca de grado A, probablemente con un aislante en un espacio que de otro modo funciona como sala blanca de grado C.

Se cargan los recipientes y se unen los topes y los sistemas de fluido, y a continuación los recipientes se colocan de nuevo en cubetas abiertas, en el bloque 1006, en un espacio que funciona como sala blanca de grado A, probablemente con un aislante en un espacio que de otro modo funciona como sala blanca de grado C. A partir de este momento, son posibles dos vías, o ramas, alternativas diferentes.

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

Si se sigue la ruta del bloque 1008, 1010, entonces el procedimiento 1000 puede continuar transfiriéndose las cubetas para su procesamiento a una sala de inspección en el bloque 1012. Entonces se extraen los recipientes cargados de las cubetas abiertas en el bloque 1014 y se suministran a una máquina de inspección automatizada en el bloque 1016. La inspección automatizada de los recipientes cargados se produce en el bloque 1016, seguido de una inspección manual o semiautomatizada, adicional, opcional en el bloque 1018.

Alternativamente, las cubetas pueden volver a sellarse, embolsarse y etiquetarse en el bloque 1020. Por ejemplo, las cubetas pueden volver a sellarse con Tyvek (por ejemplo, utilizando una selladora de cubetas de Bausch + Ströbel), volver a embolsarse y a continuación etiquetarse en una sala blanca de grado C en el bloque 1020. A continuación pueden almacenarse las cubetas, o incluso enviarse, en caso necesario, en los bloques 1022, 1024.

Una vez completado el almacenamiento o transporte, se desembolsan las cubetas, por ejemplo utilizando una desembolsadora automatizada en el bloque 1026. En el bloque 1028, se levanta el sello Tyvek y se retira. Entonces pueden extraerse los recipientes cargados para su inspección, en el bloque 1030. Las acciones en los bloques 1026, 1028, 1030 se realizan en una sala blanca de grado C. A continuación puede llevarse a cabo una inspección automatizada utilizando una máquina de inspección visual diseñada para funcionar en una sala blanca de grado C en el bloque 1032.

A continuación, después de cualquiera de los procedimientos, los recipientes cargados, inspeccionados pueden transferirse a bandejas rondo en el bloque 1034.

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

Alternativamente, los recipientes pueden moverse hacia cubetas, que se sellan, embolsan y etiquetan, en el bloque 1044. Por ejemplo, las cubetas pueden volver a sellarse con Tyvek, embolsarse, y a continuación etiquetarse en una sala blanca de grado C. A continuación pueden almacenarse las cubetas, o incluso enviarse para su procesamiento adicional, en caso necesario, en los bloques 1046, 1048. Una vez completado el almacenamiento o transporte, se desembolsan las cubetas, por ejemplo utilizando una desembolsadora automatizada en el bloque 1050. En el bloque 1052, se levanta el sello Tyvek y se retira, y se extraen los recipientes. A continuación pueden ensamblarse los recipientes cargados con los demás elementos del dispositivo de administración en el bloque 1054. Todas las acciones en los bloques 1050, 1052, 1054 pueden producirse en una sala blanca de grado C.

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

Las figuras 16-22 y 24 ilustran una conexión o acoplamiento mecánico entre el recipiente y la aguja de recipiente. Con referencia a las figuras 16-18, un inyector 1100 incluye un recipiente 1102, un conjunto de sellado 1104 y un

sistema de administración de fluido 1106, donde el sistema de administración de fluido 1106 incluye una aguja de recipiente estéril 1108. El sistema de administración de fluido 1106 puede incluir un tubo flexible estéril conectado en un primer extremo a la aguja de recipiente 1108 y un segundo extremo a una aguja de inyección estéril que se recibe dentro de una cubierta estéril que encierra la aguja de inyección estéril, como se analiza anteriormente. La aguja de recipiente estéril 1108 está unida a un conector 1110, estando conectado o acoplado mecánicamente el conector 1110 al recipiente 1102 para fijar la aguja de recipiente estéril 1108 al recipiente 1102.

Como se ilustra en la figura 16, el recipiente 1102 puede tener una pared del recipiente 1120 con una superficie interior 1122. El recipiente 1102 puede incluir una pared rígida formada utilizando, por ejemplo, cualquiera de los materiales analizados anteriormente con relación a los demás recipientes analizados en el presente documento. El recipiente 1102, y más en particular la pared de recipiente 1120, define una perforación 1124, y el recipiente 1102 puede incluir un tope (o émbolo) 1126 que se puede mover a lo largo de la perforación 1124 entre los extremos opuestos 1128, 1130.
Aunque el émbolo 1126 cierra un extremo 1130 del recipiente 1102, el otro extremo 1128 del recipiente 1102 está cerrado por el conjunto de sellado 1104. Como se ilustra, el conjunto de sellado 1104 incluye una pared flexible del conjunto de sellado 1140 y una barrera 1142.

La pared flexible del conjunto de sellado 1140 tiene una superficie interior 1144, definiendo las superficies interiores 1122, 1144 de la pared del recipiente 1120 y la pared del conjunto de sellado 1140 un depósito estéril cerrado 1146 que se puede cargar con un fluido médico o un producto de fármaco. El recipiente 1102 tiene una abertura 1148 en el primer extremo 1128 de la perforación 1124, donde la abertura 1148 está en comunicación de fluido con el depósito 1146, y la pared flexible del conjunto de sellado 1140 define una división dispuesta en toda la abertura 1148. La pared flexible del conjunto de sellado 1140 está unida de manera fija a la pared del recipiente 1120, como se describe en detalle a continuación.

La barrera 1142 se dispone por fuera de la pared del conjunto de sellado 1140 (con respecto al depósito 1146) para definir un espacio cerrado 1150 entre la pared flexible 1140 y la barrera 1142. En particular, la barrera 1142 puede tener una forma similar a una copa definida por una placa 1152 con superficies exterior e interior 1154, 1156 y un borde 1158 que se extiende axialmente desde la superficie interior 1156 de la placa 1152. Una superficie 1160 del borde 1148 se dispone en una superficie exterior 1162 de la pared del conjunto de sellado 1140, estando dispuesto el espacio cerrado 1150 entre la superficie interior 1156 de la placa 1152, la superficie exterior 1162 de la pared del conjunto de sellado 1140 y el borde 1158. La barrera 1142 y la pared flexible del conjunto de sellado 1140 se puede formar como una única estructura con un espacio definido entre ambas.

El sistema de administración de fluido 110 incluye la aguja de recipiente estéril 1108. Esta aguja 1108 tiene una punta 1170 que se dispone únicamente a través de la barrera 1142 en un estado de almacenamiento (véase la figura 17), y que se dispone a través de la pared flexible 1140 en el depósito estéril 1146 en un estado de administración (véase la figura 18). Como se menciona anteriormente, la aguja de recipiente estéril 1108 está unida a un conector 1110 que está unido mecánicamente al recipiente 1102 para fijar la aguja de recipiente estéril 1108 al recipiente 1102 con la aguja 1108 en el estado de almacenamiento. Se incluye un actuador 1180 (véase la figura 16) que está adaptado por sí solo para mover la aguja de recipiente 1108 del estado de almacenamiento al estado de administración, por ejemplo, tras la recepción de una señal desde un dispositivo de entrada mecánico, electromecánico o eléctrico acoplado al actuador 1180. El actuador 1180 está adaptado para retardar el movimiento de la aguja de recipiente 1108 del estado de almacenamiento al estado de administración un cierto tiempo predeterminado tras recibir la entrada.

El conector 1110 puede estar conectado o acoplado mecánicamente al recipiente 1102 utilizando diversos mecanismos diferentes. Por ejemplo, el conector simplemente se puede ajustar a presión en el recipiente. La figura 19 ilustra un conecto que se forma como un collarín con forma de copa 1190 a través del cual se extiende la aguja de recipiente estéril 1108. El collarín 1190 tiene una placa 1192 con unas superficies exterior e interior 1194, 1196, y un borde 1198 que se extiende axial mente desde la superficie interior 1196 de la placa 1192. El extremo del recipiente se recibiría dentro de un espacio 1200 definido por la superficie interior 1196 de la placa 1192 y el borde 1198, y una superficie interna 1202 del borde 1198 encajaría por fricción con el recipiente para limitar o evitar la separación.

Como alternativa, el conector 1110 puede ser un primer conector de un par de conectores, y un segundo conector 1210 del par de conectores puede estar unido al recipiente 1102. Véase, por ejemplo, las figuras 16-18. El primer y segundo conector 1110, 1210 pueden estar acoplados mecánicamente para fijar la aguja de recipiente estéril 1108 al recipiente 1102 en el estado de almacenamiento, como se ilustra en la figura 17. Por ejemplo, una familia de conectores útil según las formas de realización de la divulgación puede incluir un primer y segundo conector, cada uno de los cuales incluye una de un par de superficies enfrentadas. Las superficies enfrentadas están en contacto para limitar el movimiento del primer y segundo conector axialmente a lo largo de un eje longitudinal de la aguja de recipiente estéril y, por tanto, limitar o evitar la separación de la aguja de recipiente estéril del recipiente y el conjunto de sellado.

Las figuras 16-18 y 20 ilustran dicho par de conectores. El primer y segundo conector 1110, 1210 encajan de modo que se acoplen mediante rotación el par de conectores 1110, 1210 para fijar la aguja de recipiente estéril 1108 al recipiente 1102 en el estado de almacenamiento. Es decir, el primer y segundo conector 1110, 1210 ilustrados limitan o evitan la separación de la aguja de recipiente estéril 1108 del recipiente 1102 en la dirección axial, pero no limitan o evitan que la aguja 1108 y el conector asociado 1110 roten con respecto al recipiente/conjunto de sellado 1102/1104.

Como se observa en la figura 20, el conector incluye un collarín con forma de copa 1220 a través del cual se extiende la aguja de recipiente estéril 1108. El collarín 1220 tiene una placa 1222 con unas superficies exterior e interior 1224, 1226, y un borde 1228 que se extiende axialmente desde la superficie interior 1126 de la placa 1222. El borde 1228 define una abertura 1230 a través de la cual se dispone un extremo del recipiente 1102, cuando la aguja de recipiente estéril 1108 se fija al recipiente 1102. Dispuesto en torno a la abertura 1230 hay un reborde 1232 dirigido hacia dentro que define una superficie 1234 de un par de superficies enfrentadas, un reborde 1236 dirigido hacia fuera fijado al recipiente 1102 que define la otra superficie 1238. Véanse también las figuras 16 y 17. El contacto de las superficies enfrentadas 1234, 1238 limita o evita la separación una vez que la aguja 1108 y el conector 1110 han avanzado en la dirección del recipiente 1102, de modo que el reborde 1232 se mueva axialmente pasado el reborde 1236 en la dirección del recipiente 1102.

Como se ilustra en las figuras 16, 17 y 19, el recipiente 1102 comprende un borde 1240 dispuesto en torno a la abertura 1148. El conjunto de sellado 1104 se dispone sobre la abertura 1148 del recipiente 1102, con una parte de la pared del conjunto de sellado 1140 dispuesta a través de la abertura 1148. El segundo conector 1210 incluye un reborde dirigido hacia fuera 1246 que define un borde, al menos la parte del segundo conector 1210 definida por el borde 1246 dispuesta sobre el conjunto de sellado 1104. El recipiente 1102 incluye además un anillo de engarce 1250, formándose el anillo 1250 en torno al borde 1240 del recipiente 1102 y el borde 1246 del segundo conector 1210, con el conjunto de sellado 1104 dispuesto entre los bordes 1240, 1246 para fijar el conjunto de sellado 1104 entre el borde 1240 del recipiente 1102 y el borde 1246 del segundo conector 1210.

El segundo conector 1210 también tiene un pasaje 1252 a través de este. La aguja de recipiente estéril 1108 se dispone a través del pasaje 1252 en el segundo conector 1210 y a través de la barrera 1142 en el estado de almacenamiento, y a través del pasaje 1252, la barrera 1142 y la pared del conjunto de sellado 1140 en el estado de administración.

Para ensamblar el dispositivo ilustrado en las figuras 16-18, se hacen avanzar la aguja de recipiente 1108 y el conector 1110 en la dirección del recipiente 1102. A medida que la aguja 1108 pasa a través de la barrera 1142, el reborde dirigido hacia dentro 1232 del conector 1110 se mueve pasado el reborde dirigido hacia fuera 1236 del conector 1210 fijado al recipiente 1102. Una vez que el reborde 1232 se ha movido pasado el reborde 1236, está impedido el movimiento de la aguja de recipiente 1108 y el conector 1110 asociado por las superficies 1234, 1238 en contacto. El material seleccionado para el reborde 1232 y/o el reborde 1236 se puede seleccionar de modo que resista una fuerza significativa aplicada sobre la aguja de recipiente 1108 y el conector 1110 para separar la aguja 1108 del recipiente 1102. No obstante, el material también se selecciona para permitir que los rebordes 1232, 1236 se muevan uno pasado el otro, de modo que se pueda formar el acoplamiento mecánico, y/o el collarín 1220 del conector 1110 pueda tener unas características (por ejemplo, ranuras axiales) que permitan que se flexione el collarín 1220, o secciones del collarín 1220, para permitir el movimiento del reborde 1232 pasado el reborde 1236.

La figura 21 ilustra un conector que se puede utilizar con un par de conectores diferente. El primer y segundo conector del par de conectores se ajustaría mediante enroscado para acoplar el par de conectores con el fin de fijar la aguja de recipiente estéril al recipiente en el estado de almacenamiento. En consecuencia, el movimiento de rotación relativo entre el primer y segundo conector provocaría que los conectores se acoplaran de manera firme entre sí o se desacoplaran entre sí y, por tanto, el movimiento de rotación relativo se debe limitar (al contrario que en las figuras 16-18 y 20, donde el movimiento de rotación relativo está permitido). Tal como se ilustra en la figura 21, el primer conector de dicho par de conectores puede tener un collarín 1260 con una placa 1262 que tiene unas superficies exterior e interior 1264, 1266, y un borde 1268 que se extiende axialmente desde la superficie interior 1266 de la placa 1262. El borde 1268 define una abertura 1270 a través de la cual se dispone un extremo del recipiente, cuando la aguja de recipiente estéril se fija al recipiente. En una superficie interior del borde 1268 se forma una rosca 1272, donde la rosca 1272 coincidiría con una rosca semejante formada en el segundo conector.
Tal como se ilustra en las figuras 16-21, el primer conector de un par de conectores puede incluir un collarín que se dispone de manera continua en torno a la aguja de recipiente estéril. Como alternativa, tal como se ilustra en la figura 22, el primer conector puede incluir un collarín que se dispone de manera discontinua en torno a la aguja de conector estéril. Según la figura 22, el conector incluye un collarín 1280 que es perceptiblemente discontinuo, hasta el punto donde el collarín 1280 define únicamente un par de brazos 1282 dispuestos de manera opuesta entre sí con relación a la aguja de recipiente 1108 que se dispone entre los dos brazos 1282. Los brazos 1282 están conectados a una placa 1284 que tiene unas superficies exterior e interior 1286, 1288. Debido a la anchura relativamente limitada de los brazos 1282, los brazos 1282 pueden tener un extremo 1290 que se fija a la placa 1284 y que define una articulación viva, que permite que los brazos 1282 pivoten con relación a la placa 1284 y el extremo 1290. Los brazos 1282 también pueden tener un reborde o dedo dirigido hacia dentro 1292 que se acoplará con una estructura correspondiente del recipiente, tal como el reborde 1236 del recipiente 1102, ilustrado en las figuras 16 y 17, para

limitar o evitar el movimiento axial entre el recipiente 1102 y la aguja 1108, tal como el que separaría la aguja de recipiente 1108 del recipiente 1102.

En consecuencia, en la figura 23 se ilustra un procedimiento 1300 de ensamblaje de un inyector, como el inyector 1100 ilustrado en las figuras 16-18 y 19. El procedimiento 1300 puede incluir esterilizar un depósito 1146 en el bloque 1302 y cargar un depósito estéril 1146 de un recipiente 1102 con un fluido médico o un producto de fármaco en condiciones estériles en el bloque 1304, estando definido el depósito 1146 por una superficie interior 1122 de una pared 1120 del recipiente 1102. Un sistema estéril de administración de fluido 1106 (por ejemplo, la aguja de recipiente 1108) puede estar conectado o acoplado mecánicamente al recipiente 1102 en condiciones estériles, donde el sistema de administración de fluido 1106 no está en comunicación de fluido con el depósito 1146 en un estado de almacenamiento y en comunicación de fluido con el depósito 1146 en un estado de administración, y ensamblar el resto del inyector 1100 en condiciones de sala blanca. En particular, los pasos de esterilizar y cargar el depósito estéril 1146 pueden seguir al paso de conectar o acoplar mecánicamente el sistema estéril de administración de fluido 1106 al recipiente 1102, como se ilustra en el bloque 1306. El paso de conectar o acoplar mecánicamente el sistema estéril de administración de fluido 1106 al recipiente 1102 puede seguir al paso de cargar el depósito estéril 1146, como se ilustra en el bloque 1308. El paso de conectar o acoplar mecánicamente el sistema estéril de administración de fluido 1106 se puede producir, por ejemplo, dentro de una secuencia de carga/final. El ensamblaje del resto del inyector 1100 también puede incluir unir el sistema de administración de fluido 1106 a un actuador 1180 en condiciones de sala blanca en el bloque 1310, estando adaptado el actuador 1180 para cambiar el estado del sistema de administración de fluido 1106 del estado de almacenamiento al estado de administración.

La conexión de la aguja al recipiente (y de manera específica a la pared/barrera flexible del conjunto de sellado) antes de la esterilización y la carga del recipiente no está limitada a las formas de realización de las figuras 16-22. Se reconocerá que se puede llevar a cabo el procedimiento 1000 descrito con referencia a las figura 15 según el procedimiento descrito en la figura 23. En particular, en lugar de ensamblar la aguja del recipiente con el depósito en el bloque 1006 del procedimiento 1000 de la figura 15, la aguja del recipiente (y la aguja de administración/tubo asociado) se puede ensamblar con el depósito incluso antes del bloque 1002, de modo que se pueda cargar y volver a encajar la aguja de recipiente/el conjunto de recipiente en la cubeta en el bloque 1006. El procedimiento 1000 puede continuar posteriormente tal como se describe con anterioridad.

También se reconocerá que aunque las figuras 16-22 se han descrito con respecto a un sistema en el que se proporciona una combinación de una pared de sellado y una barrera, se puede proporcionar un sistema similar con una conexión o acoplamiento mecánico de la aguja de recipiente y el recipiente utilizando cualquier sistema descrito en las figuras 1-14. Para ilustrar este punto, en la figura 24 se proporciona una forma de realización según la presente invención con un inyector 1330 que incluye un recipiente 1332, un conjunto de sellado 1334 y un sistema de administración de fluido 1336, en el que el sistema de administración de fluido 1336 incluye una aguja de recipiente estéril 1338. El sistema de administración de fluido 1336 puede incluir un tubo flexible estéril conectado en un primer extremo a la aguja de recipiente 1338 y en un segundo extremo a una aguja de inyección estéril que se recibe dentro de una cubierta estéril que cierra la aguja de inyección estéril, como se analiza anteriormente. La aguja de recipiente estéril 1338 está unida a un conector 1340, estando conectado o acoplado mecánicamente el conector 1340 al recipiente 1332 para fijar la aguja de conector estéril 1338 al recipiente 1332.

El recipiente 1332 puede tener una pared del recipiente 1342 con una superficie interior 1344 y un tope (o émbolo) 1346 que se puede mover entre los extremos opuestos 1348, 1350. Aunque el émbolo 1346 cierra un extremo 1350 del recipiente 1332, el otro extremo 1348 del recipiente 1332 está cerrado por el conjunto de sellado 1334. Como se ilustra, el conjunto de sellado 1334 incluye una pared flexible del conjunto de sellado 1352.
La pared flexible del conjunto de sellado 1352 tiene una superficie interior 1354, las superficies interiores 1344, 1354 de la pared del recipiente 1342 y la pared del conjunto de sellado 1352 definen un depósito estéril cerrado 1356. El recipiente 1332 tiene una abertura 1358 en el primer extremo 1348 en comunicación de fluido con el depósito 1356, y la pared flexible del conjunto de sellado 1352 define una división dispuesta en toda la abertura 1358. La aguja 1338 tiene una punta 1360 que se dispone a través de la pared 1352 solo parcialmente en un estado de almacenamiento, como se ilustra en la figura 24, y que se dispone a través de la pared flexible 1352 en el depósito estéril 1356 en un estado de administración.

Como se menciona anteriormente, la aguja de recipiente estéril 1338 está unida a un conector 1340 que está unido mecánicamente al recipiente 1332 para fijar la aguja de recipiente estéril 1338 al recipiente 1332, con la aguja 1338 en el estado de almacenamiento. En particular, un segundo conector 1362 está conectado al recipiente 1332. El conector 1340 tiene un reborde dirigido hacia dentro 1364 que define una superficie 1366 de un par de superficies enfrentadas, un reborde dirigido hacia fuera 1368 unido al recipiente 1332 que define la otra superficie 1370. El contacto de las superficies enfrentadas 1366, 1370 limita o evita la separación una vez que la aguja 1338 y el conector 1340 han avanzado en la dirección del recipiente 1332, de modo que el reborde 1364 se mueva axialmente pasado el reborde 1368 en la dirección de recipiente 1332. También se pueden reconocer ventajas no citadas de manera específica en el presente documento. Por ejemplo, aunque se ha descrito el funcionamiento del actuador con respecto a las formas de realización anteriores como moviendo, la aguja de recipiente de un estado de almacenamiento a un estado de administración, se entenderá que el actuador también puede mover la aguja de recipiente del estado de administración al estado de almacenamiento. Si ha de administrarse una dosis de fluido

médico o de producto de fármaco que es menor que el volumen del depósito (como en el caso en el que el inyector está diseñado para programarse para administrar una dosis ajustable según las necesidades del paciente (por ejemplo, paciente pediátrico frente a adulto)), entonces el actuador puede mover la aguja de recipiente del estado de almacenamiento al estado de administración antes de la administración de la dosis, y del estado de administración al estado de almacenamiento tras la administración de la dosis. En efecto el movimiento del estado de administración al estado de almacenamiento volverá a sellar el recipiente y cerrará el trayecto de fluido hacia el paciente. Esta secuencia de movimiento entre el estado de almacenamiento y el estado de administración puede repetirse. Como se indicó anteriormente, mantener un trayecto de fluido cerrado hasta que se inicia la administración resulta ventajoso porque se reduce la posibilidad de una administración no intencionada del fluido médico o del producto de fármaco al paciente y/o un mezclado del fluido médico o del producto de fármaco con los fluidos corporales del paciente.

Los inyectores según la presente divulgación pueden utilizarse con una diversidad de fluidos médicos o productos de fármaco, que incluyen factores estimulantes de colonias, tales como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Tales agentes G-CSF incluyen, pero no se limitan a, Neupogen® (filgrastim) y Neulasta® (pegfilgastrim). En diversas formas de realización diferentes, el dispositivo de administración de fármaco puede utilizarse con diversos productos farmacéuticos, como un agente de estimulación de eritropoyesis (ESA), que puede estar en forma líquida o liofilizada. Un ESA es cualquier molécula que estimula la eritropoyesis, tal como Epogen® (epoetina alfa), Aranesp® (darbepoetina alfa), Dynepo® (epoetina delta), Mircera® (metioxi poletilenglicol-epoetina beta), Hematide®, MRK-2578, INS-22, Retacrit® (epoetina zeta), Neorecormon® (epoetina beta), Silapo® (epoetina zeta), Binocrit® (epoetina alfa), epoetina alfa Hexal, Abseamed® (epoetina alfa), Ratioepo® (epoetina theta), Eporatio® (epoetina theta), Biopoin® (epoetina theta), epoetina alfa, epoetina beta, epoetina zeta, epoetina theta y epoetina delta, así como las moléculas o variantes o análogos de las mismas tal como se da a conocer en las siguientes patentes o solicitudes de patente: patentes estadounidenses n.os 4.703.008; 5.441.868; 5.547.933; 5.618.698; 5.621.080; 5.756.349; 5.767.078; 5.773.569; 5.955.422; 5.986.047; 6.583.272; 7.084.245; y 7.271.689; y publicaciones PCT n.os WO 91/05867; WO 95/05465; WO 96/40772; WO 00/24893; WO 01/81405; y WO 2007/136752.

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

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

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

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

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

los anticuerpos específicos de receptor IL-4, pepticuerpos y proteínas relacionadas y similares, particularmente aquellos que inhiben las actividades mediadas por la unión de IL-4 y/o IL-13 al receptor, incluyendo aquellos descritos en la publicación PCT n.º WO 2005/047331 o la solicitud PCT n.º PCT/US2004/03742 y en la publicación estadounidense n.º 2005/112694, particularmente en las partes pertinentes a los anticuerpos específicos de receptor IL-4, particularmente tales anticuerpos como se describen en este documento, particularmente y sin limitación aquellos mencionados en este documento: L1H1; L1H2; L1H3; L1H4; L1H5; L1H6; L1H7; L1H8; L1H9; L1H10; L1H11; L2H1; L2H2; L2H3; L2H4; L2H5; L2H6; L2H7; L2H8; L2H9; L2H10; L2H11; L2H12; L2H13; L2H14; L3H1; L4H1; L5H1; L6H1;

los anticuerpos específicos de interleucina 1-receptor 1 (“IL1-R1”), pepticuerpos y proteínas relacionadas y similares, incluyendo pero sin limitarse a los descritos en la publicación estadounidense n.º 2004/097712A1, en partes pertinentes a las proteínas de unión específicas IL1-R1, anticuerpos monoclonales en particular, especialmente sin limitación, aquellos indicados en el mismo: 15CA, 26F5, 27F2, 24E12 y 10H7;

los anticuerpos específicos Ang2, pepticuerpos y proteínas relacionadas y similares, incluyendo pero sin limitarse a los descritos en la publicación PCT n.º WO 03/057134 y la publicación estadounidense n.º 2003/0229023, particularmente en partes pertinentes a anticuerpos específicos Ang2 y pepticuerpos y similares, especialmente aquellos de secuencias descritas en este documento e incluyendo pero sin limitarse a: L1(N); L1(N) WT; L1(N) 1K WT; 2xL1(N); 2xL1(N) WT; Con4 (N), Con4 (N) 1K WT, 2xCon4 (N) 1K; L1C; L1C 1K; 2xL1C; Con4C; Con4C 1K; 2xCon4C 1K; Con4-L1 (N); Con4-L1C; TN-12-9 (N); C17 (N); TN8-8(N); TN8-14 (N); Con 1 (N), también incluyendo anticuerpos anti-Ang 2 y formulaciones tales como las descritas en la publicación PCT n.º WO 2003/030833, particularmente Ab526; Ab528; Ab531; Ab533; Ab535; Ab536; Ab537; Ab540; Ab543; Ab544; Ab545; Ab546; A551; Ab553; Ab555; Ab558; Ab559; Ab565; AbF1AbFD; AbFE; AbFJ; AbFK; AbG1D4; AbGC1E8; AbH1C12; AblAl; AblF; AblK, AblP; y AblP, en sus diversas permutaciones como se describe en el mismo;

los anticuerpos específicos para NGF, pepticuerpos y proteínas relacionadas y similares incluyendo, en particular pero sin limitarse a los descritos en la publicación estadounidense n.º 2005/0074821 y la patente estadounidense n.º 6.919.426, particularmente en cuanto a anticuerpos específicos para NGF y proteínas relacionadas en este sentido, incluyendo en particular, pero sin limitarse a, anticuerpos específicos para NGF indicados en el mismo como 4D4, 4G6, 6H9, 7H2, 14D10 y 14D11;

los anticuerpos específicos de CD22, pepticuerpos y proteínas relacionadas y similares, tales como los descritos en la patente estadounidense n.º 5.789.554, en cuanto a anticuerpos específicos de CD22 y proteínas relacionadas, particularmente anticuerpos específicos de CD22 humano, tales como pero sin limitarse a anticuerpos humanizados y totalmente humanos, incluyendo pero sin limitarse a anticuerpos monoclonales totalmente humanos y humanizados, particularmente incluyendo pero sin limitarse a anticuerpos IgG específicos de CD22 humano, tales como por ejemplo un dímero de un disulfuro de cadena gamma hLL2 monoclonal de humano-ratón vinculado a una cadena kappa hLL2 monoclonal de humano-ratón, incluyendo pero sin limitarse a, por ejemplo, el anticuerpo totalmente humanizado específico de CD22 humano en Epratuzumab, número de registro CAS 501423-23-0;

los anticuerpos específicos de receptor IGF-1, pepticuerpos y proteínas relacionadas y similares, tales como los descritos en la publicación PCT n.º WO 06/069202, en cuanto a anticuerpos específicos de receptor IGF-1 y proteínas relacionadas, incluyendo pero sin limitarse a los anticuerpos específicos IGF-1 en el mismo indicados

como L1H1, L2H2, L3H3, L4H4, L5H5, L6H6, L7H7, L8H8, L9H9, L10H10, L11H11, L12H12, L13H13, L14H14, L15H15, L16H16, L17H17, L18H18, L19H19, L20H20, L21H21, L22H22, L23H23, L24H24, L25H25, L26H26, L27H27, L28H28, L29H29, L30H30, L31H31, L32H32, L33H33, L34H34, L35H35, L36H36, L37H37, L38H38, L39H39, L40H40, L41H41, L42H42, L43H43, L44H44, L45H45, L46H46, L47H47, L48H48, L49H49, L50H50, L51H51, L52H52 y fragmentos de unión de IGF-1R y derivados de los mismos;

también entre otros ejemplos no limitativos de anticuerpos de anti-IGF-1R para su uso en los procedimientos y las composiciones de la presente invención se encuentran todos y cada uno de los descritos en:

(i) la publicación estadounidense n.º 2006/0040358 (publicada el 23 de febrero de 2006), 2005/0008642 (publicada el 13 de enero de 2005), 2004/0228859 (publicada el 18 de noviembre de 2004), incluyendo pero sin limitarse a, por ejemplo, anticuerpo 1A (DSMZ n.º de depósito DSM ACC 2586), anticuerpo 8 (DSMZ n.º de depósito DSM ACC 2589), anticuerpo 23 (DSMZ n.º de depósito DSM ACC 2588) y anticuerpo 18 como se describe en este documento;

(ii) la publicación PCT n.º WO 06/138729 (publicada el 28 de diciembre 2006) y WO 05/016970 (publicada el 24 de febrero de 2005) y Lu *et al.*, 2004, J Biol. Chem. 279: 2856-65, incluyendo pero sin limitarse a anticuerpos 2F8, A12 e IMC-A12 como se describe en este documento;

(iii) la publicación PCT n.º WO 07/012614 (publicada el 1 de febrero de 2007), WO 07/000328 (publicada el 4 de enero de 2007), WO 06/013472 (publicada el 9 de febrero de 2006), WO 05/058967 (publicada el 30 de junio de 2005) y WO 03/059951 (publicada el 24 de julio de 2003);

(iv) la publicación estadounidense n.º 2005/0084906 (publicada el 21 de abril de 2005), incluyendo pero sin limitarse a anticuerpo 7C10, anticuerpo quimérico C7C10, anticuerpo h7C10, anticuerpo 7H2M, anticuerpo quimérico *7C10, anticuerpo GM 607, anticuerpo humanizado 7C10 versión 1, anticuerpo humanizado 7C10 versión 2, anticuerpo humanizado 7C10 versión 3 y anticuerpo 7H2HM, como se describe en el mismo;

(v) las publicaciones estadounidenses n.^{os} 2005/0249728 (publicada el 10 de noviembre de 2005), 2005/0186203 (publicada el 25 de agosto de 2005), 2004/0265307 (publicada el 30 de diciembre de 2004) y 2003/0235582 (publicada el 25 de diciembre de 2003) y Maloney *et al.*, 2003, Cancer Res. 63: 5073-83, incluyendo pero sin limitarse a anticuerpo EM164, EM164 de superficie modificada, EM164 humanizado, huEM164 v1.0, huEM164 v1.1, huEM164 v1.2 y huEM164 v1.3 como se describe en el mismo;

(vi) la patente estadounidense n.º 7.037.498 (presentada el 2 de mayo de 2006), publicaciones estadounidenses n.^{os} 2005/0244408 (publicada el 30 de noviembre de 2005) y 2004/0086503 (publicada el 6 de mayo de 2004), y Cohen, *et al.*, 2005, Clinical Cancer Res. 11: 2063-73, por ejemplo, anticuerpo CP-751,871, incluyendo pero sin limitarse a cada uno de los anticuerpos producidos por los hibridomas que tienen los números de acceso ATCC PTA-2792, PTA-2788, PTA-2790, PTA-2791, PTA-2789, PTA-2793 y anticuerpos 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2 y 4.17.3, como se describe en el mismo;

(vii) las publicaciones estadounidenses n.^{os} 2005/0136063 (publicada el 23 de junio de 2005) y 2004/0018191 (publicada el 29 de enero de 2004), incluyendo pero sin limitarse a anticuerpo 19D12 y un anticuerpo que comprende una cadena pesada codificada por un polinucléotido en plásmido 15H12/19D12 HCA (γ4), depositada en el ATCC con el número PTA-5214 y una cadena ligera codificada por el polinucleótido en plásmido 15H12/19D12 LCF (κ), depositada en el ATCC con el número PTA-5220, como se describe en el mismo; y

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

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

(con secuencias variables de cadena ligera y variables cadena pesada SEQ ID NO: 4 y SEQ ID NO: 12 respectivamente en el mismo);

los anticuerpos específicos IL-15, pepticuerpos y proteínas relacionadas y similares, tales como en particular, anticuerpos monoclonales humanizados, particularmente anticuerpos tales como los dados a conocer en la publicación estadounidense n.º 2003/0138421; 2003/023586; y 2004/0071702; y la patente estadounidense n.º 7.153.507, en cuanto a anticuerpos específicos IL-15 y proteínas relacionadas, incluyendo pepticuerpos, incluyendo particularmente por ejemplo, pero sin limitarse a, anticuerpos HuMax IL-15 y proteínas relacionadas tales como por ejemplo 146B7;

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

los anticuerpos específicos TALL-1, pepticuerpos y las proteínas relacionadas, y similares, y otras proteínas de unión específicas TALL, tales como los descritos en la publicación estadounidense n.º 2003/0195156 y 2006/0135431, en cuanto a proteínas de unión TALL-1, particularmente las moléculas de las tablas 4 y 5B;

los anticuerpos específicos de hormona paratiroidea (“PTH”), pepticuerpos y proteínas relacionadas y similares, tales como los descritos en la patente estadounidense n.º 6.756.480, particularmente en partes pertinentes a proteínas que se unen a PTH;

los anticuerpos específicos de receptor de trombopoyetina (“TPO-R”), pepticuerpos y proteínas relacionadas y similares, tales como las descritos en la patente estadounidense n.º 6.835.809, particularmente en partes pertinentes a proteínas que se unen a TPO-R;

los anticuerpos específicos de factor de crecimiento de hepatocitos (“HGF”), pepticuerpos y proteínas relacionadas y similares incluyendo aquellos que se dirigen al eje HGF/SF:cMet (HGF/SF:c-Met), tales como los anticuerpos monoclonales totalmente humanos que neutralizan el factor de crecimiento de hepatocitos/dispersión (HGF/SF) descritos en la publicación estadounidense n.º 2005/0118643 y la publicación PCT n.º WO 2005/017107, huL2G7 descrito en la patente estadounidense n.º 7.220.410 y OA-5d5 descrito en la patente estadounidense n.º 5.686.292 y 6.468.529 y en la publicación PCT n.º WO 96/38557, particularmente en partes pertinentes a proteínas que se unen a HGF;

los anticuerpos específicos TRAIL-R2, pepticuerpos, proteínas relacionadas y similares, tales como los descritos en la patente estadounidense n.º 7.521.048, particularmente en partes pertinentes a proteínas que se unen a TRAIL-R2;

los anticuerpos específicos de activina A, pepticuerpos, proteínas relacionadas y similares, incluyendo pero sin limitarse a aquellos descritos en la publicación estadounidense n.º 2009/0234106, particularmente en partes pertinentes a proteínas que se unen a activina A;

los anticuerpos específicos TGF-beta, pepticuerpos, proteínas relacionadas y similares, incluyendo pero sin limitarse a los descritos en la patente estadounidense n.º 6.803.453 y publicación estadounidense n.º 2007/0110747, particularmente en partes pertinentes a proteínas que se unen a TGF-beta;

los anticuerpos específicos de proteína beta-amiloide, pepticuerpos, proteínas relacionadas y similares, incluyendo pero sin limitarse a los descritos en la publicación PCT n.º WO 2006/081171, particularmente en partes pertinentes a

proteínas que se unen a proteínas beta-amiloide. Un anticuerpo contemplado es un anticuerpo que tiene una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 8 y una región variable de cadena ligera que tiene SEQ ID NO: 6 como se da a conocer en la publicación internacional;

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

los anticuerpos específicos OX40L, pepticuerpos, proteínas relacionadas y similares, incluyendo pero sin limitarse a los descritos en la solicitud estadounidense n.º 11/086.289, particularmente en partes pertinentes a proteínas que se unen a OX40L y/u otros ligandos del receptor OX40; y

otras proteínas a modo de ejemplo que incluyen Activase® (alteplasa, tPA); Aranesp® (darbepoetina alfa); Epogen® (epoetina alfa, o eritropoyetina); GLP-1, Avonex® (interferón beta-1a); Bexxar® (tositumomab, anticuerpo monoclonal anti-CD22); Betaseron® (interferón-beta); Campath® (alemtuzumab, anticuerpo monoclonal anti-CD52); Dynepo® (epoetina delta); Velcade® (bortezomib); MLN0002 (anti-$\alpha 4\beta 7$ mAb); MLN1202 (mAb receptor de quimiocina anti-CCR2); Enbrel® (etanercept, receptor TNF/proteína de fusión Fc, bloqueador TNF); Eprex® (epoetina alfa); Erbitux® (cetuximab, anti-EGFR / HER1 / c-ErbB-1); Genotropin® (somatropina, hormona del crecimiento humano); Herceptin® (trastuzumab, anti-HER2/neu (erbB2) receptor mAb); Humatrope® (somatropina, hormona del crecimiento humano); Humira® (adalimumab); insulina en solución; Infergen® (interferón alfacon-1); Natrecor® (nesiritida; péptido natriurético de tipo B humano recombinante (hBNP); Kineret® (anakinra); Leukine® (sargamostima, rhuGM-CSF); LymphoCide® (epratuzumab, anti-CD22 mAb); Benlysta™ (lymphostat B, belimumab, anti-BlyS mAb); Metalyse® (tenecteplasa, t-PA análogo); Mircera® (metoxi polietilenglicol-epoetina beta); Mylotarg® (gemtuzumab ozogamicina); Raptiva® (efalizumab); Cimzia® (certolizumab pegol, CDP 870); Soliris™ (eculizumab); pexelizumab (complemento anti-C5); Numax® (MEDI-524); Lucentis® (ranibizumab); Panorex® (17-1A, edrecolomab); Trabio® (lerdelimumab); TheraCim hR3 (nimotuzumab); Omnitarg (pertuzumab, 2C4); Osidem® (IDM-1); OvaRex® (B43.13); Nuvion® (visilizumab); cantuzumab mertansina (huC242-DM1); NeoRecormon® (epoetina beta); Neumega® (oprelvekin, interleucina humana-11); Neulasta® (filgastrim pegilado, G-CSF pegilado, hu-Met-G-CSF pegilado); Neupogen® (filgrastim, G-CSF, hu-MetG-CSF); Orthoclone OKT3® (muromonab-CD3, anticuerpo monoclonal anti-CD3); Procrit® (epoetina alfa); Remicade® (infliximab, anticuerpo monoclonal anti-TNFα); Reopro® (abciximab, anticuerpo monoclonal receptor anti-GP IIb/IIia); Actemra® (receptor anti-IL6 mAb); Avastin® (bevacizumab), HuMax-CD4 (zanolimumab); Rituxan® (rituximab, anti-CD20 mAb); Tarceva® (erlotinib); Roferon- A®-(interferón alfa-2a); Simulect® (basiliximab); Prexige® (lumiracoxib); Synagis® (palivizumab); 146B7-CHO (anticuerpo anti-IL15, véase la patente estadounidense n.º 7.153.507); Tysabri® (natalizumab, anti-$\alpha 4$integrina mAb); Valortim® (MDX-1303, anti-B anthracis antígeno protector mAb); ABthrax™; Vectibix® (panitumumab); Xolair® (omalizumab); ETI211 (anti-MRSA mAb); trampa IL-1 (la parte Fc de IgG1 humano y los dominios extracelulares de ambos componentes receptores IL-1 (el receptor tipo I y la proteína de accesorio de receptor)); trampa VEGF (dominios Ig de VEGFR1 fusionados con IgG1 Fc); Zenapax® (daclizumab); Zenapax® (daclizumab, anti-IL-2Rα mAb); Zevalin® (ibritumomab tiuxetan); Zetia® (ezetimiba); Orencia® (atacicept, TACI-Ig); anticuerpo monoclonal anti-CD80 (galiximab); anti-CD23 mAb (lumiliximab); BR2-Fc (huBR3 / proteína de fusión huFc, antagonista BAFF soluble); CNTO 148 (golimumab, anti-TNFα mAb); HGS-ETR1 (mapatumumab; mAb receptor-1 humano anti-TRAIL); HuMax-CD20 (ocrelizumab, mAb anti-CD20 humano); HuMax-EGFR (zalutumumab); M200 (volociximab, anti-$\alpha 5\beta 1$ integrina mAb); MDX-010 (ipilimumab, anti-CTLA-4 mAb y VEGFR-1 (IMC-18F1); anti-BR3 mAb; anti-C. difficile toxina A y toxina B C mAbs MDX-066 (CDA-1) y MDX-1388); anti-CD22 dsFv-PE38 conjugados (CAT-3888 y CAT-8015); anti-CD25 mAb (HuMax-TAC); anti-CD3 mAb (NI-0401); adecatumumab; anti-CD30 mAb (MDX-060); MDX-1333 (anti-IFNAR); anti-CD38 mAb (HuMax CD38); anti-CD40L mAb; anti-Cripto mAb; anti-CTGF fibrógeno de fase I de fibrosis pulmonar idiopática (FG-3019); anti-CTLA4 mAb; anti-eotaxin1 mAb (CAT-213); anti-FGF8 mAb; anti-ganglioside GD2 mAb; anti-ganglioside GM2 mAb; anti-GDF-8 humano mAb (MYO- 029); anti-GM-CSF receptor mAb (CAM-3001); anti-HepC mAb (HuMax HepC); anti-IFNα mAb (MEDI-545, MDX- 1103); anti-IGF1R mAb; anti-IGF-1R mAb (HuMax-Inflam); anti-IL12 mAb (ABT-874); anti-IL12/IL23 mAb (CNTO 1275); anti-IL13 mAb (CAT-354); anti-IL2Ra mAb (HuMax-TAC); anti-IL5 receptor mAb; receptores anti-integrina mAb (MDX-018, CNTO 95); colitis ulcerosa anti-IP10 mAb (MDX-1100); anticuerpo anti-LLY; BMS-66513; receptor anti-manosa/hCGβ mAb (MDX-1307); conjugado de anti-mesotelina dsFv-PE38 (CAT-5001); anti-PD1mAb (MDX-1106 (ONO-4538)); anticuerpo anti-PDGFRα (IMC-3G3); anti-TGFβ mAb (GC-1008); receptor-2 anti-TRAIL humano mAb (HGS-ETR2); anti-TWEAK mAb; anti-VEGFR/Flt-1 mAb; anti-ZP3 mAb (HuMax-ZP3); anticuerpo NVS n.º 1; y anticuerpo NVS n.º 2.

También se puede incluir un anticuerpo para esclerostina tal como, sin carácter limitante, romosozumab, blosozumab o BPS 804 (Novartis). Se pueden incluir además productos terapéuticos tales como rilotumumab, bixalomer, trebananib, ganitumab, conatumumab, difosfato de motesanib, brodalumab, vidupiprant, panitumumab, denosumab, NPLATE, PROLIA, VECTIBIX o XGEVA. Además, se puede incluir en el dispositivo un anticuerpo monoclonal (IgG) que se una a proporteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), p. ej., los documentos US 8 030 547, US13/469 032, WO2008/057457, WO2008/057458, WO2008/057459, WO2008/063382, WO2008/133647, WO2009/100297, WO2009/100318, WO2011/037791, WO2011/053759, WO2011/053783, WO2008/125623,

WO2011/072263, WO2009/055783, WO2012/0544438, WO2010/029513, WO2011/111007, WO2010/077854, WO2012/088313, WO2012/101251, WO2012/101252, WO2012/101253, WO2012/109530 y WO2001/031007.

También se puede incluir talimogén laherparepvec u otro HSV oncolítico para el tratamiento de melanoma u otros tipos de cáncer. Los ejemplos de HSV oncolíticos incluyen, sin carácter limitante, talimogén laherparepvec ((US 7 223 593 and US 7 537 924); OncoVEXGALV/CD (US 7 981 669); OrienX010 (Lei *et al.*, 2013, *World Journal of Gastroenterology*, 19:5138-5143); G207, 1716; NV1020, NV12023; NV1034 y NV1042 (Vargehes *et al*. 2002, *Cancer Gene Ther*, 2002, 9 (12): 967-978).

También se incluyen los TIMP. Los TIMP son inhibidores tisulares endógenos de metaloproteinasas (TIMP, por sus siglas en inglés) y son importantes en muchos procesos naturales. El TIMP-3 es expresado por varias células o y se encuentra presente en la matriz extracelular; inhibe todas las metaloproteasas que degradan cartílago principales, y pueden desempeñar una función en la función en muchas enfermedades degenerativas del tejido conectivo, que incluyen la artritis reumatoide y la osteoartritis, así como en el cáncer y las afecciones cardiovasculares. La secuencia de aminoácidos de TIMP-3, y la secuencia de ácido nucleico de un ADN que codifica TIMP-3, se divulgan en la Patente de EE. UU. 6 562 596, publicada el 13 de mayo de 2003. Una descripción de las mutaciones de TIMP se puede encontrar en los documentos US 61/782 613, US 61/798 160, US 61/802 988 y US 61/940 67.

También se incluyen los anticuerpos antagonistas para el receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, por sus siglas en inglés) y una molécula de anticuerpo biespecífico que se dirige al receptor de CGRP y otras dianas de las cefaleas. Se puede encontrar información adicional sobre estas moléculas en el documento WO2A0752381A1.

Además, se puede utilizar en el dispositivo un anticuerpo captador de linfocitos T biespecífico (BiTe, por sus siglas en inglés), p. ej., Blinotumomab. Como alternativa, se puede incluir en el dispositivo un agonista de elevado peso molecular de APJ, p. ej., apelina o análogos de esta. Se puede encontrar información relacionada con dichas moléculas en el documento PCT/2013/075773, particularmente en las partes correspondientes a proteínas que se unen a PCSK9.

REIVINDICACIONES

1. Un inyector (1100, 1330) que comprende:
un recipiente (1102, 1332) que incluye una pared del recipiente (1120, 1342) con una superficie interior (1122, 1334), en el que la pared (1120, 1342) del recipiente (1102, 1332) define una perforación (1124), y el recipiente (1102, 1332) comprende además un tope (1126, 1346) que se puede mover a lo largo de la perforación (1124);

un conjunto de sellado (1104, 1334) que incluye una pared flexible del conjunto de sellado (1140, 1352) con una superficie interior (1144, 1354), definiendo las superficies interiores de la pared del recipiente (1120, 1342), el tope (1126, 1346) y la pared del conjunto de sellado (1140, 1352) un depósito estéril cerrado (1146, 1356) que se debe cargar con un fluido médico o un producto de fármaco;

un sistema de administración de fluido (1106, 1336) que comprende una aguja de recipiente estéril (1108, 1338) dispuesta a través de la pared del conjunto de sellado (1140, 1352) en el depósito estéril (1146, 1356) en un estado de administración de modo que la aguja de recipiente estéril (1108, 1338) esté en comunicación de fluido con el depósito

la aguja de recipiente estéril (1103, 1338) unida al conector (1110, 1340), estando acoplado mecánicamente el conector (1120, 1340) al recipiente (1102, 1332) para fijar la aguja de recipiente estéril (1108, 1338) al recipiente (1102, 1332) con la aguja (1108, 1338) en un estado de almacenamiento; y

un actuador (1180) que está adaptado para mover la aguja de recipiente (1108, 1338) del estado de almacenamiento al estado de administración,

caracterizado por que la aguja de recipiente estéril (1108, 1338) tiene una punta (1170, 1360) dispuesta solo parcialmente a través de la pared del conjunto de sellado (1140, 1352) en el estado de almacenamiento, de modo que la aguja de recipiente estéril (1108) no esté en comunicación de fluido con el depósito (1146, 1356).

2. El inyector (1100, 1330) de la reivindicación 1, en el que el conector (1110, 1340) se ajusta a presión en el recipiente (1102, 1332).

3. El inyector (1100, 1330) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el conector (1110, 1340) es un primer conector (1110, 1340) de un par de conectores, estando unido un segundo conector (1210, 1362) del par de conectores al recipiente (1102, 1332), estando acoplados mecánicamente el primer y segundo del par de conectores (1110, 1340, 1210, 1362) para fijar la aguja de recipiente estéril (1108, 1338) al recipiente (1102, 1332) en el estado de almacenamiento.

4. El inyector (1100, 1330) de la reivindicación 3, en el que cada uno del primer y segundo conector (1110, 1340, 1210, 1362) comprende una de un par de superficies enfrentadas (1234, 1366, 1238, 1370), estando en contacto las superficies enfrentadas (1234, 1366, 1238, 1370) para limitar el movimiento del primer y segundo conector (1110, 1340, 1210, 1362) axialmente a lo largo de un eje longitudinal de la aguja de recipiente estéril (1108, 1338).

5. El inyector (1100, 1330) de la reivindicación 4, en el que se ajustan el primer y segundo conector (1110, 1340, 1210, 1362) para acoplar con la rotación permitida el par de conectores (1110, 1340, 1210, 1362) con el fin de fijar la aguja de recipiente estéril (1108, 1338) al recipiente (1102, 1332) en el estado de almacenamiento.

6. El inyector (1100, 1330) de una cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5, en el que el primer y segundo conector (1110, 1340, 1210, 1362) se ajustan mediante enroscado para acoplar el par de conectores (1110, 1340, 1210, 1362) con el fin de fijar la aguja de recipiente estéril (1108, 1338) al recipiente (1102, 1332) en el estado de almacenamiento.

7. El inyector (1100, 1330) de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en el que el recipiente (1102, 1332) comprende un borde (1240) dispuesto en torno a una abertura (1148), el conjunto de sellado (1104, 1334) que está dispuesto sobre la abertura (1148) en el recipiente (1102, 1332), y el segundo conector (1210, 1362) que comprende un borde (1246) y está dispuesto sobre el conjunto de sellado (1104, 1334), comprendiendo además el recipiente (1102, 1332) un anillo de engarce (1250) formado en torno al borde (1240) del recipiente (1102, 1332) y el borde (1246) del segundo conector (1210, 1362), con el conjunto de sellado (1104, 1334) dispuesto entre los bordes (1240, 1246), para fijar el conjunto de sellado (1104, 1334) entre el borde (1240) del recipiente (1102, 1332) y el borde (1246) del segundo conector (1210, 1362).

8. El inyector (1100, 1330) de la reivindicación 7, en el que el segundo conector (1210, 1362) tiene un pasaje (1252) a través de este, estando dispuesta la aguja de recipiente estéril (1108, 1338) a través del pasaje (1252) en el segundo conector (1210, 1362) en el estado de almacenamiento.

9. El inyector (1100, 1330) de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, en el que el primer conector (1110, 1340) comprende un collarín (1220) dispuesto de manera continua en torno a la aguja de conector estéril (1108, 1338).

10. El inyector (1100, 1330) de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 9, en el que el primer conector (1110, 1340) comprende un collarín (1280) dispuesto de manera continua en torno a la aguja de conector estéril (1108, 1338).

11. El inyector (1100, 1330) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la perforación (1124) comprende una abertura (1148) en comunicación de fluido con un primer extremo (1128) de la perforación (1124), y la pared flexible (1140) define una división dispuesta en toda la abertura (1148) y unida de manera fija a la pared del recipiente (1120).

12. El inyector (1100, 1330) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el sistema de administración de fluido (1106, 1336) comprende un tubo flexible estéril (200, 870, 934) conectado en un primer extremo a la aguja de recipiente (1108, 1338) y en un segundo extremo a una aguja de inyección estéril (190, 370, 560, 868, 932) que se recibe dentro de la cubierta estéril que cierra la aguja de inyección estéril (190, 370, 560, 868, 932).

13. El inyector (1100, 1330) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el depósito estéril cerrado se carga con el fluido médico o producto de fármaco, preferentemente fluido médico o producto de fármaco que comprende un volumen de: un agente estimulante de la eritropoyesis, un factor estimulante de colonias de granulocitos, un bloqueante de TNF, un factor estimulante de colonias de granulocitos pegilado, un anticuerpo específico para receptores de interleucinas, anticuerpo específico para el receptor de ITF (receptor del factor de crecimiento insulínico), un anticuerpo específico para TGF, un anticuerpo específico para PCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9).

14. Un procedimiento de ensamblaje del inyector (1100, 1330) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, comprendiendo el método:

cargar el depósito estéril (1146, 1356) del recipiente (1102, 1332) con el fluido médico o producto de fármaco en condiciones estériles, estando definido el depósito (1146, 1356) por la superficie interior (1122, 1334) de la pared (1120, 1342) del recipiente (1102, 1332), el tope (1126, 1346) y el conjunto de sellado (1104, 1334);

acoplar mecánicamente el sistema de administración de fluido (1106, 1336) al recipiente (1102, 1332) en condiciones estériles, no estando el sistema de administración de fluido (1106, 1336) en comunicación de fluido con el depósito (1146, 1356) en el estado de almacenamiento y en comunicación de fluido con el depósito (1146, 1356) en el estado de administración; y

ensamblar el resto del inyector (1100, 1330) en condiciones de sala blanca,

en el que, de manera opcional, el paso de cargar el depósito estéril (1146, 1356) sigue al paso de acoplar mecánicamente el sistema estéril de administración de fluido (1106, 1336) al recipiente (1102, 1332), o al paso de acoplar mecánicamente el sistema estéril de administración de fluido (1106, 1336) al recipiente (1102, 1332) sigue al paso de cargar el depósito estéril (1146, 1356), y

en el que, de manera opcional, el paso de ensamblar el resto del inyector (1100, 1330) comprende unir el sistema de administración de fluido (1106, 1336) al actuador (1180) en condiciones de sala blanca, estando adaptado el actuador (1180) para cambiar el estado del sistema de administración de fluido (1106, 1336) del estado de almacenamiento al estado de administración.

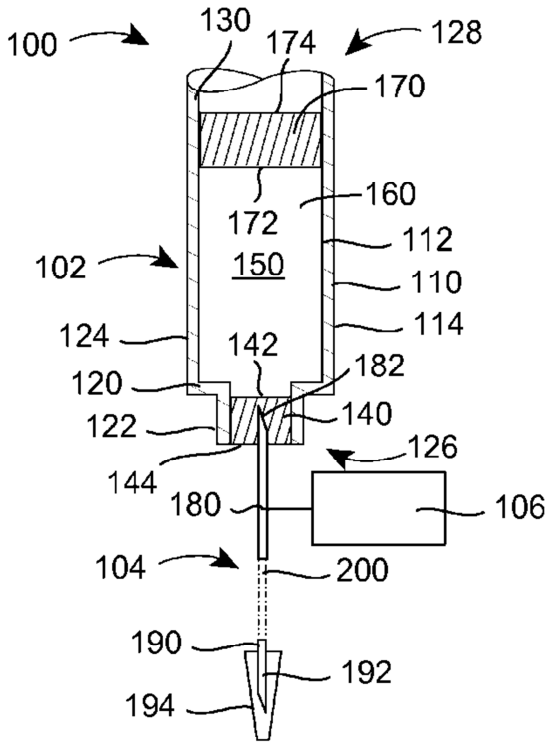


FIG. 1

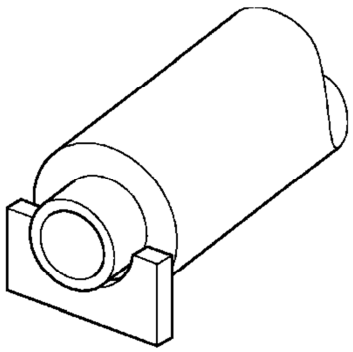


FIG. 2

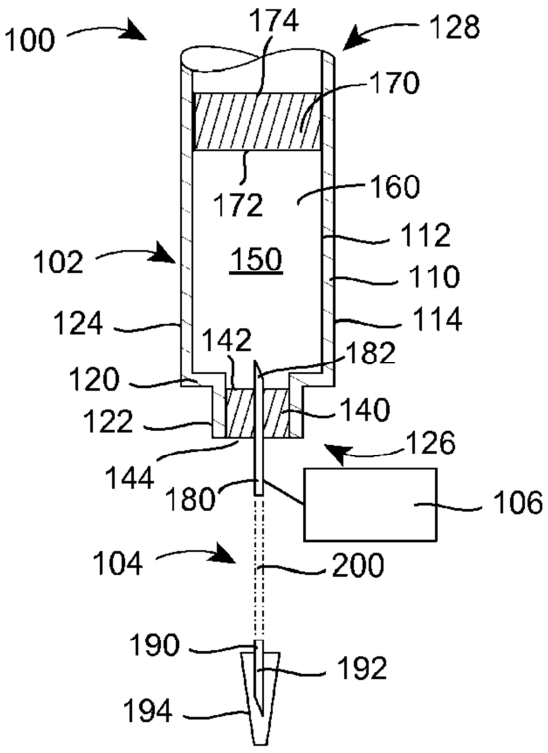


FIG. 3

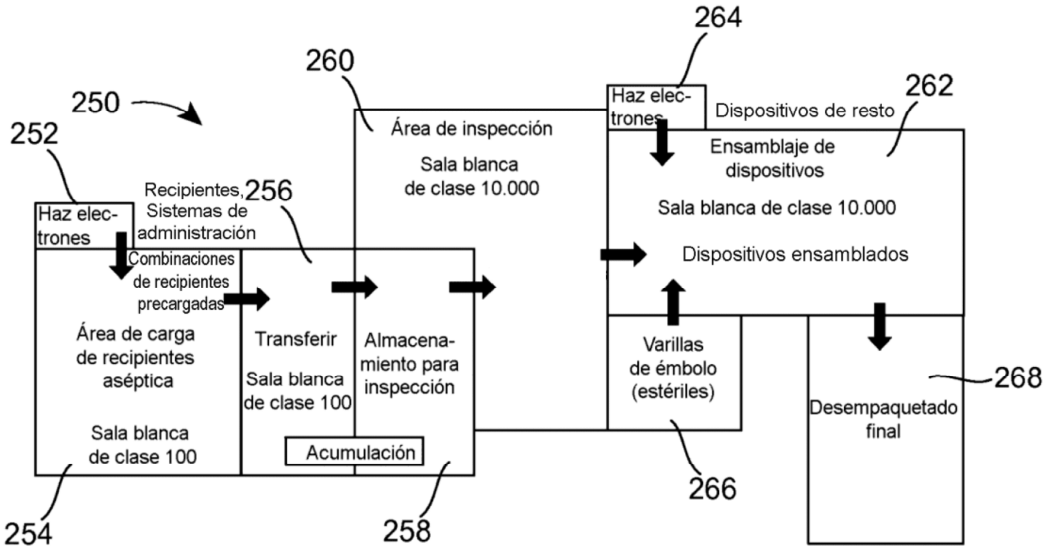


FIG. 4

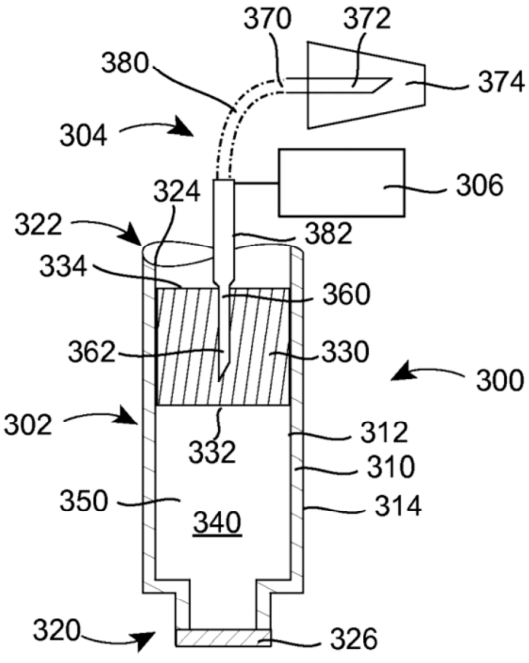


FIG. 5

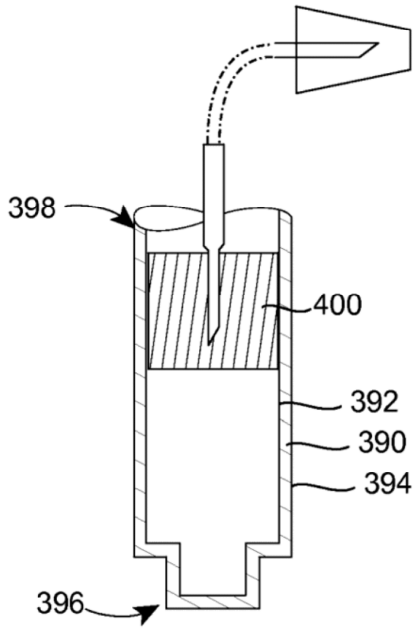


FIG. 6

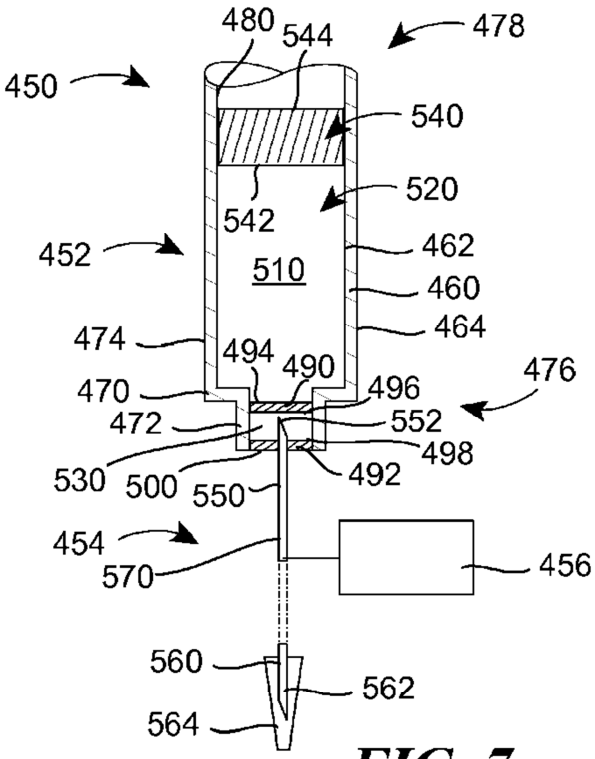


FIG. 7

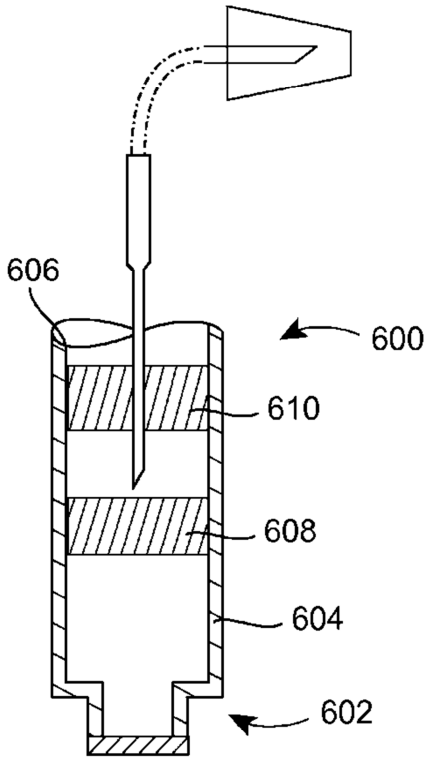


FIG. 8

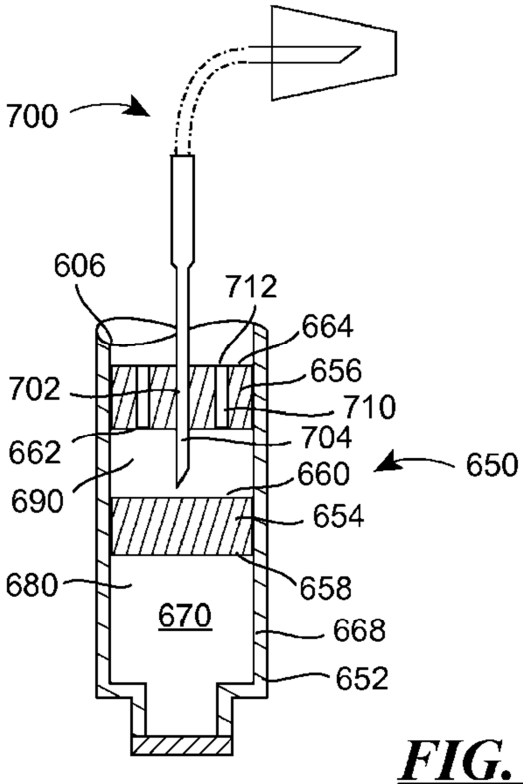


FIG. 9

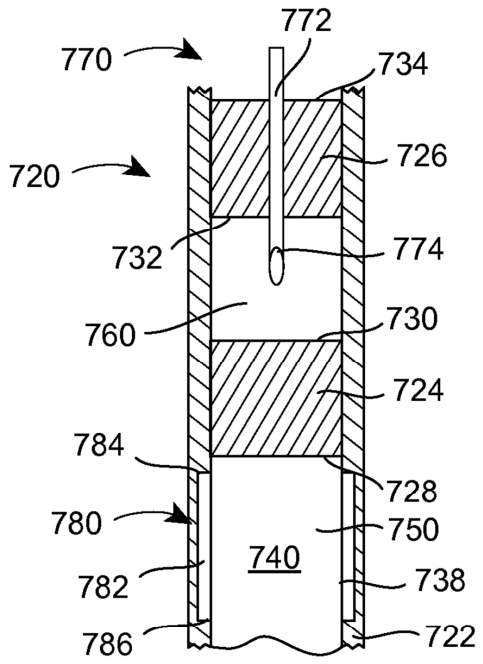

772
770
734
720
726
732
774
760
730
724
784
728
780
750
740
782
738
786
722

FIG. 10

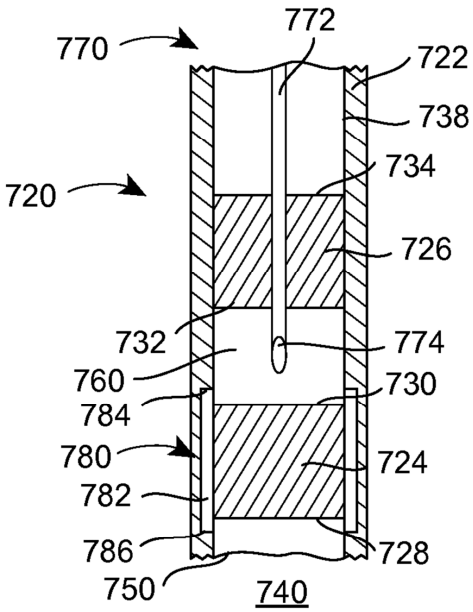

772
770
722
738
720
734
726
732
774
760
730
784
780
724
782
786
728
750
740

FIG. 11

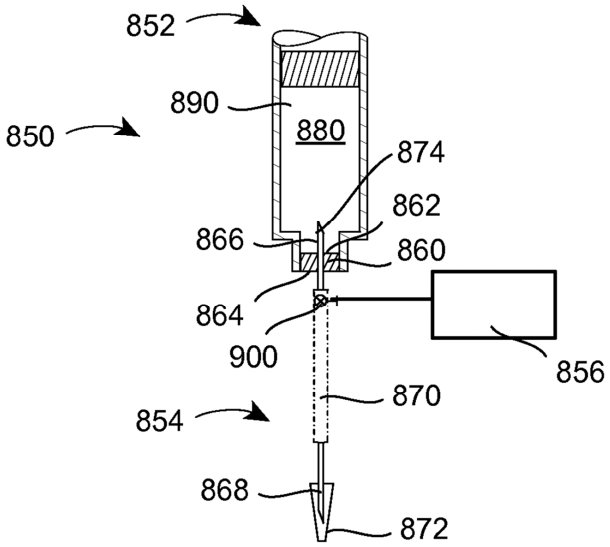


FIG. 12

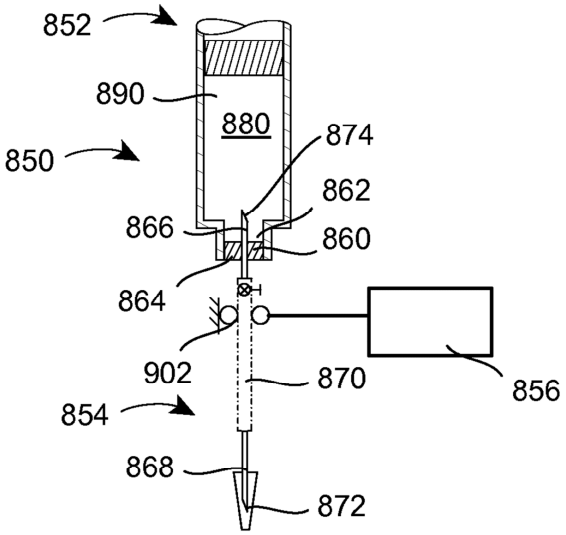


FIG. 13

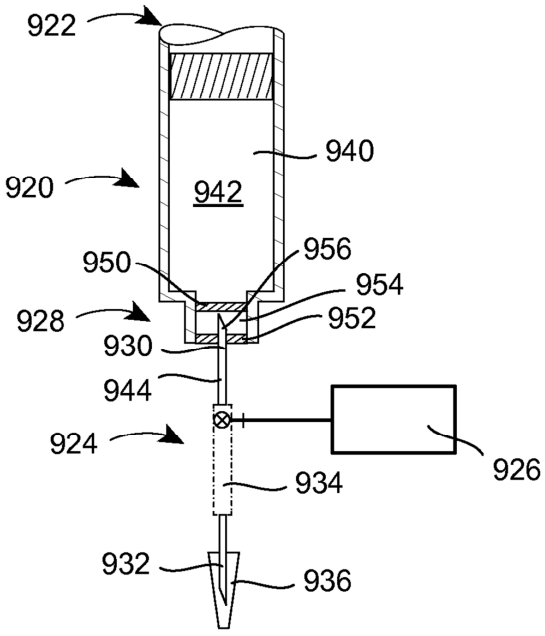


FIG. 14

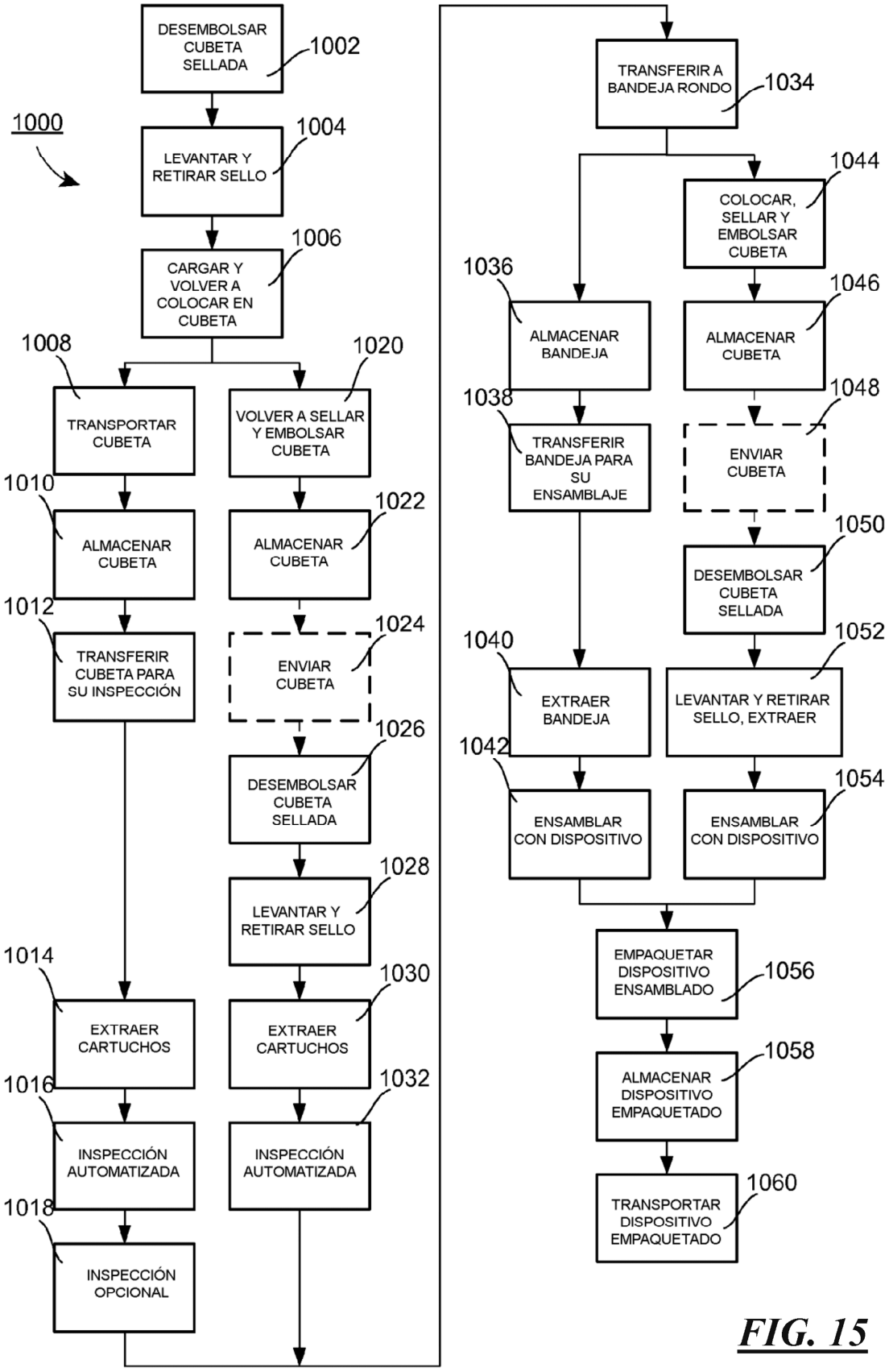

1000
DESEMBOLSAR CUBETA SELLADA
1002
LEVANTAR Y RETIRAR SELLO
1004
CARGAR Y VOLVER A COLOCAR EN CUBETA
1006
TRANSPORTAR CUBETA
1008
ALMACENAR CUBETA
1010
TRANSFERIR CUBETA PARA SU INSPECCIÓN
1012
EXTRAER CARTUCHOS
1014
INSPECCIÓN AUTOMATIZADA
1016
INSPECCIÓN OPCIONAL
1018
VOLVER A SELLAR Y EMBOLSAR CUBETA
1020
ALMACENAR CUBETA
1022
ENVIAR CUBETA
1024
DESEMBOLSAR CUBETA SELLADA
1026
LEVANTAR Y RETIRAR SELLO
1028
EXTRAER CARTUCHOS
1030
INSPECCIÓN AUTOMATIZADA
1032
TRANSFERIR A BANDEJA RONDO
1034
ALMACENAR BANDEJA
1036
TRANSFERIR BANDEJA PARA SU ENSAMBLAJE
1038
EXTRAER BANDEJA
1040
ENSAMBLAR CON DISPOSITIVO
1042
COLOCAR, SELLAR Y EMBOLSAR CUBETA
1044
ALMACENAR CUBETA
1046
ENVIAR CUBETA
1048
DESEMBOLSAR CUBETA SELLADA
1050
LEVANTAR Y RETIRAR SELLO, EXTRAER
1052
ENSAMBLAR CON DISPOSITIVO
1054
EMPAQUETAR DISPOSITIVO ENSAMBLADO
1056
ALMACENAR DISPOSITIVO EMPAQUETADO
1058
TRANSPORTAR DISPOSITIVO EMPAQUETADO
1060

FIG. 15

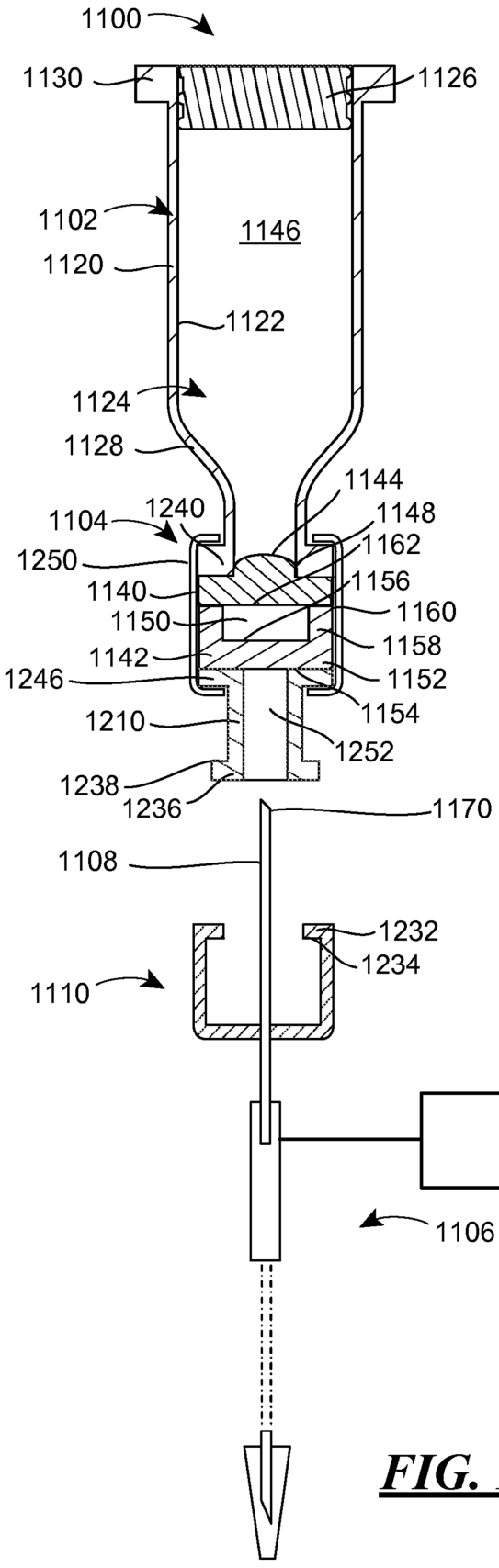

1100
1130
1126
1102
1146
1120
1122
1124
1128
1144
1240
1104
1148
1250
1162
1156
1140
1160
1150
1158
1142
1152
1246
1154
1210
1252
1238
1236
1170
1108
1232
1234
1110
1180
1106

FIG. 16

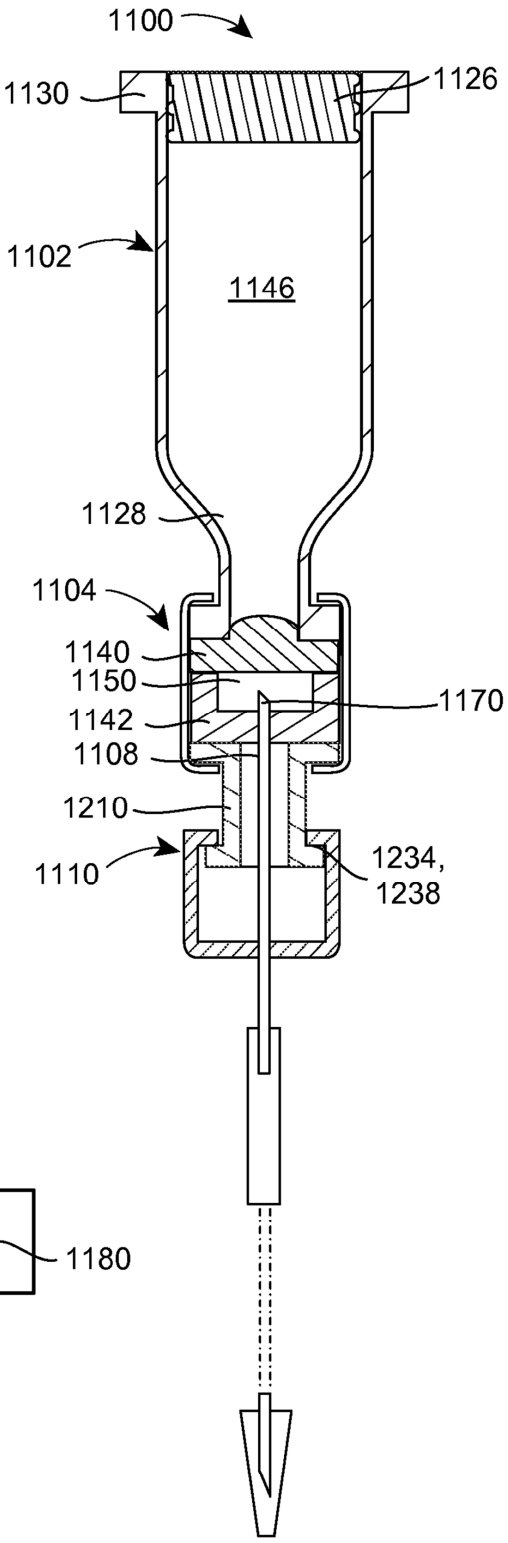

1100
1130
1126
1102
1146
1128
1104
1140
1150
1170
1142
1108
1210
1110
1234,
1238

FIG. 17

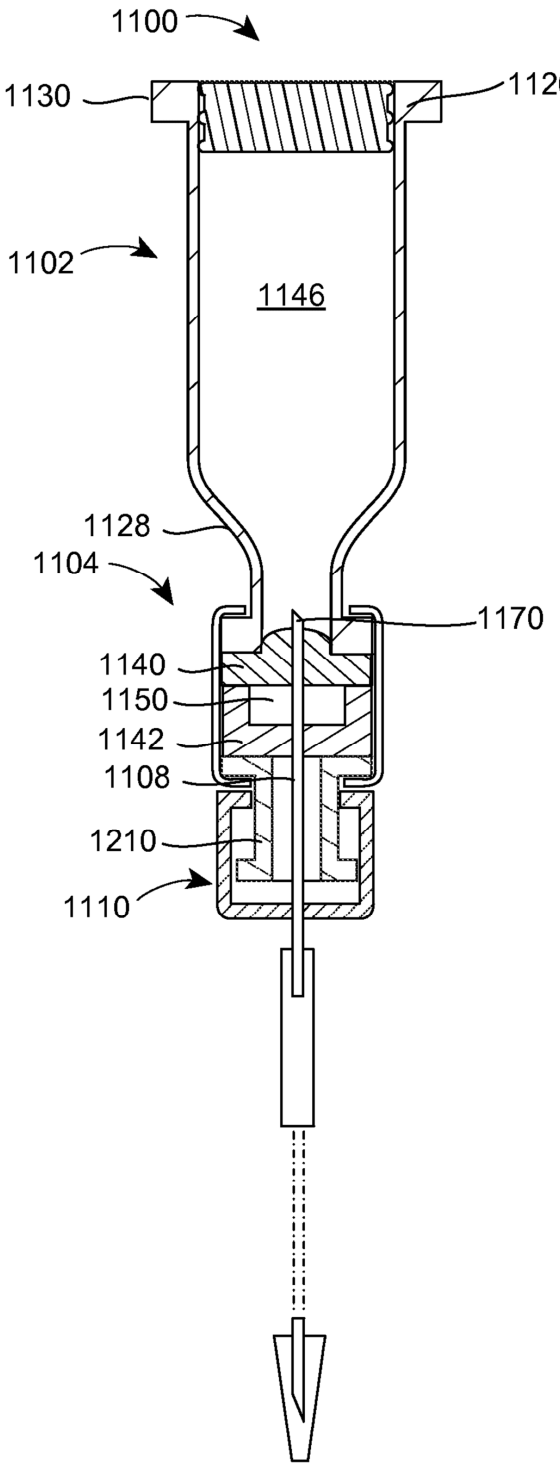

1100
1130
1126
1102
1146
1128
1104
1170
1140
1150
1142
1108
1210
1110

FIG. 18

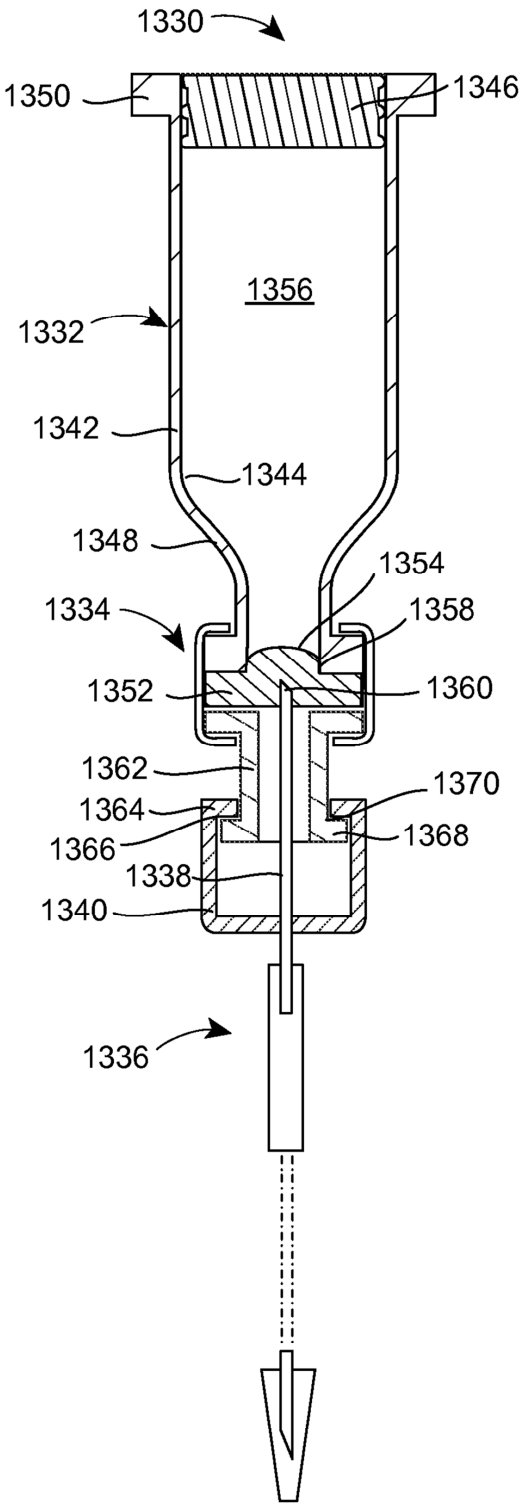

1330
1350
1346
1356
1332
1342
1344
1348
1354
1334
1358
1352
1360
1362
1370
1364
1366
1368
1338
1340
1336

FIG. 24

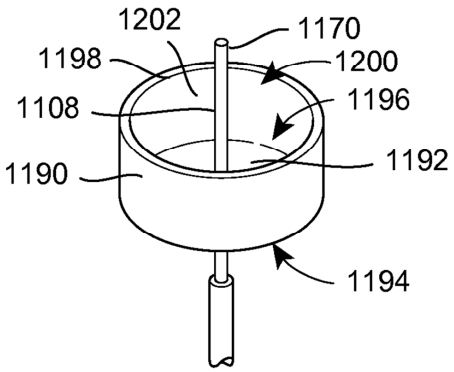


FIG. 19

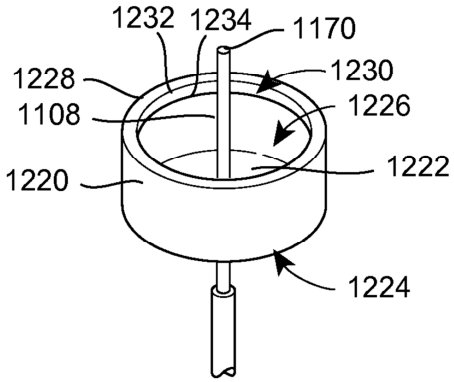


FIG. 20

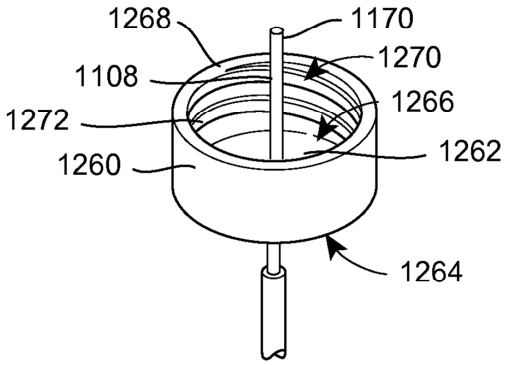


FIG. 21

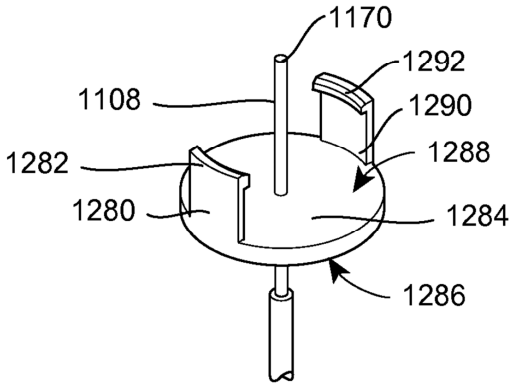


FIG. 22

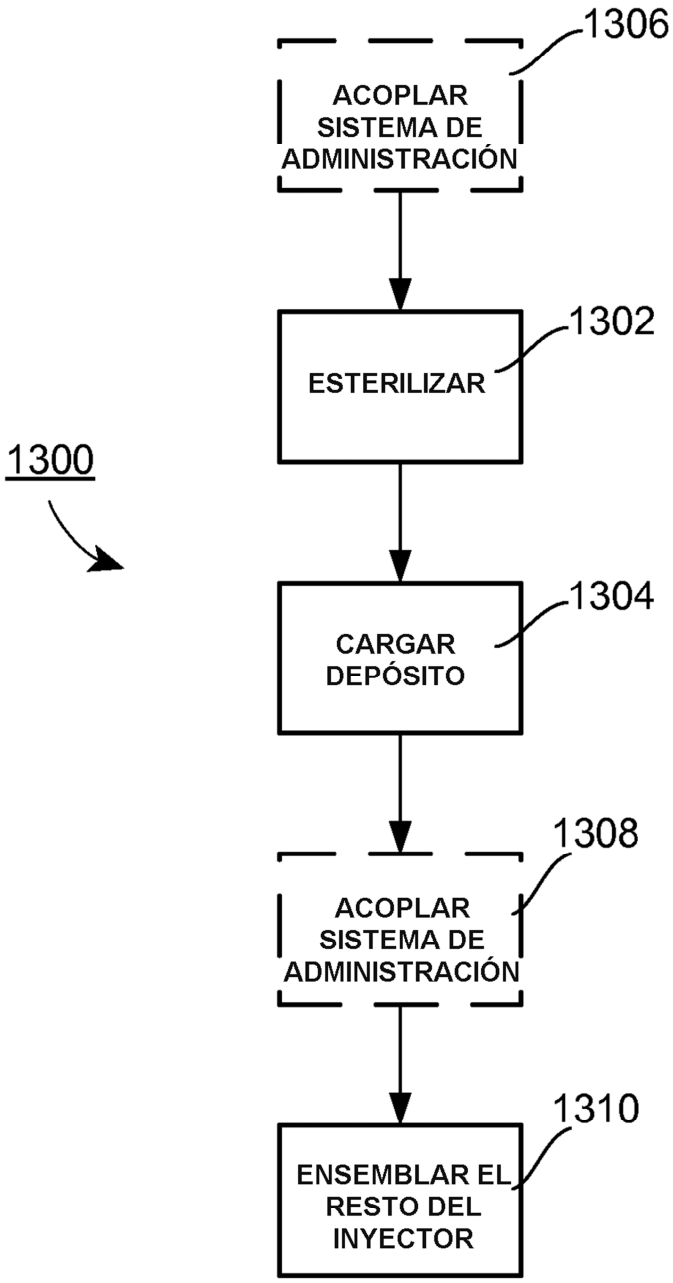

1300
1306
ACOPLAR SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN
1302
ESTERILIZAR
1304
CARGAR DEPÓSITO
1308
ACOPLAR SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN
1310
ENSEMBLAR EL RESTO DEL INYECTOR

FIG. 23