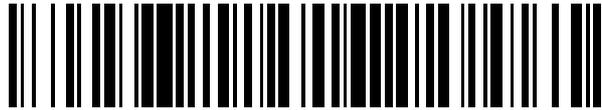


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 175**

51 Int. Cl.:

**A61M 5/315** (2006.01)

**A61M 5/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.10.2010 E 10761032 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013 EP 2485791**

54 Título: **Mecanismo de accionamiento para dispositivos de administración de fármacos**

30 Prioridad:

**08.10.2009 EP 09172507**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.02.2014**

73 Titular/es:

**SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH  
(100.0%)  
Brüningstrasse 50  
65926 Frankfurt am Main, AL**

72 Inventor/es:

**HELMER, MICHAEL;  
MATTHIAS, CLAUDIA;  
NOBER, PETER;  
SHAHBAZFAR, REZA;  
SCHÄFER, BENJAMIN y  
ZEIMETZ, LEO**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 442 175 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Mecanismo de accionamiento para dispositivos de administración de fármacos

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a un mecanismo de accionamiento para un dispositivo de administración de fármacos que permite a un usuario elegir dosis únicas o múltiples de un producto medicinal inyectable y dispensar la dosis establecida del producto y aplicar dicho producto a un paciente, preferiblemente por inyección. En particular, la presente invención está relacionada con tales dispositivos que son manejados por los propios pacientes.

**Antecedentes y técnica anterior**

10 Los dispositivos de administración de fármacos que permiten el suministro múltiple de la dosis necesaria de un producto medicinal líquido, tal como los fármacos líquidos, y además proporcionar la administración del líquido a un paciente, son bien conocidos en la técnica. Generalmente, tales dispositivos tienen sustancialmente la misma finalidad que una jeringa ordinaria.

15 Los dispositivos de administración de fármacos de este tipo tienen que cumplir varios requisitos específicos de los usuarios. Por ejemplo, en el caso de los diabéticos, muchos estarán físicamente enfermos y también pueden tener problemas de visión. Por lo tanto, estos dispositivos deben tener una construcción robusta, pero deben ser fáciles de usar, tanto en cuanto a la manipulación de las piezas, como en cuanto a la comprensión de su funcionamiento por parte del usuario. Además, el establecimiento de la dosis debe ser fácil e inequívoco y cuando el dispositivo va a ser desechable en lugar de reutilizable, el dispositivo debe ser barato de fabricar y fácil de desechar. Para que se cumplan estos requisitos, el número de piezas y etapas necesarias para armar el dispositivo y el número total de tipos de material de los que está hecho el dispositivo se debe reducir al mínimo.

Habitualmente, el producto medicinal que va a ser administrado se proporciona en un cartucho que tiene un pistón o tapón móvil que interacciona mecánicamente con un vástago de pistón de un mecanismo de accionamiento del dispositivo de administración de fármacos. Al aplicar un empuje al pistón en dirección distal, determinada cantidad de fluido medicinal es expelida del cartucho.

25 Debido a las inevitables tolerancias de fabricación puede persistir una holgura axial, por ejemplo entre un pistón del cartucho y el vástago del pistón. Normalmente, antes de un uso principal del dispositivo, un usuario final tiene que realizar lo que se denomina cebado del mecanismo de accionamiento con el fin de garantizar que ya con una etapa inicial de establecimiento de la dosis y una etapa subsiguiente de dispensación de la dosis, se dispensa una cantidad precisa del producto medicinal de una manera predeterminada.

30 Ya que un usuario que se auto-administra puede estar físicamente enfermo, es deseable simplificar o incluso eliminar la necesidad de tal procedimiento de cebado realizado por el usuario.

35 Por ejemplo, el documento US 6,196,999 B1 describe un mecanismo de acoplamiento, en el que un elemento de acoplamiento de émbolo de jeringa que tiene la forma de una extensión cilíndrica que se extiende hacia atrás está situado centralmente en una cara trasera de un émbolo de la jeringa. Este elemento de acoplamiento contiene una cavidad interior con forma de T, en la que las paredes de dicha cavidad son nudosas para ayudar al agarre del mecanismo de acoplamiento. El mecanismo de acoplamiento se encuentra localizado en el extremo delantero de un pistón de accionamiento del émbolo, próximo al émbolo de la jeringa y tiene la forma de dos trinquetes. Estos trinquetes se orientan hacia fuera del eje de simetría del pistón de accionamiento del émbolo por medio de unos resortes. El funcionamiento de un motor hace avanzar el pistón de accionamiento hacia delante, a lo largo de su eje longitudinal, para mover los trinquetes del mecanismo de acoplamiento hacia y entre el acoplamiento con la extensión cilíndrica del émbolo de jeringa.

45 Como los trinquetes en avance inicialmente entran en la cavidad de la extensión del émbolo, los extremos delanteros son forzados uno hacia el otro por las paredes de la cavidad, venciendo la predisposición hacia el exterior de los resortes. Con el fin de eliminar la holgura inicial entre el émbolo y el pistón de accionamiento, los trinquetes tienen que entrar por completo en la cavidad para agarrar la pared nudosa de la cavidad. De ahora en adelante, el émbolo de la jeringa y el pistón de accionamiento se moverán con un movimiento coordinado.

50 El documento W02009/095332 A1 describe además una forma de minimizar una distancia entre unos medios de vástago de pistón y un émbolo, en el que los medios de vástago de pistón comprenden un vástago de pistón y un pie de vástago de pistón. El vástago de pistón está provisto de una serie de salientes que se acoplan con una serie de púas en el pie del vástago de pistón. De esta manera se puede evitar, que el pie del vástago del pistón se separe automáticamente del vástago del pistón. Sin embargo, la posición relativa del pie del vástago del pistón y el vástago del pistón se rige por las posiciones de las púas y los salientes mutuamente correspondientes.

Estas soluciones conocidas poseen los inconvenientes conocidos, que para la eliminación de la holgura axial entre el vástago de pistón y el pistón, el vástago de pistón debe desplazarse axialmente. La eliminación de holgura axial y

desajuste implica llevar el vástago de pistón a una posición de tope directo con el pistón del cartucho. Tal desplazamiento axial del vástago de pistón para el fin de la eliminación de holgura se considera desfavorable, ya que normalmente implica una actuación respectiva de los medios de establecimiento de la dosis o de dispensación de la dosis por parte del usuario.

## 5 Objeto de la invención

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un mecanismo de accionamiento para un dispositivo de administración de fármacos que presenta eliminación facilitada y mejorada de holgura y de tolerancia de fabricación. Un objeto adicional de la invención es hacer superfluo un procedimiento de cebado que es llevado a cabo por el usuario. La invención se centra además en mejoras relacionadas con la seguridad de los pacientes e intenta simplificar el manejo general del dispositivo. Un objetivo adicional de la invención es proporcionar un mecanismo de accionamiento para un dispositivo de administración de fármacos con unos medios de eliminación de holgura que sean baratos de producir y fáciles de armar. Finalmente, un objeto de la invención es proporcionar un método para eliminar la holgura en un mecanismo de accionamiento de un dispositivo de administración de fármacos.

## 15 Sumario de la invención

En un primer aspecto, la invención proporciona un mecanismo de accionamiento para un dispositivo de administración de fármacos para dispensar una dosis de un producto medicinal, normalmente un fluido medicinal, tal como un fármaco fluido, p.ej. insulina o heparina.

El mecanismo de accionamiento comprende un soporte para un cartucho que contiene un producto, en el que el cartucho tiene un pistón que se dispone de manera deslizable en dirección axial. El mecanismo de accionamiento comprende además un vástago de pistón que se acoplará operativamente con el pistón del cartucho para la dispensación de una dosis bien definida del producto medicinal. Con una salida distal, el cartucho se puede acoplar con una aguja, una cánula, un tubo de infusión o dispositivos de suministro similares en una forma de transferencia de fluido. El propio cartucho se puede diseñar como una cápsula, jeringa o ampolla desechable o sustituible. Su pistón es desplazable en sentido distal para purgar o expulsar una dosis predefinida de producto medicinal del cartucho de forma precisa.

El mecanismo de accionamiento comprende además un conjunto de ajuste, que está destinado a eliminar la holgura axial entre el pistón del cartucho y el vástago del pistón del mecanismo de accionamiento. Dicha holgura axial puede surgir debido a tolerancias de fabricación o montaje del mecanismo de accionamiento, el dispositivo de administración de fármacos y sus diversos componentes. El conjunto de ajuste está además destinado a bloquear mutuamente en su posición el pistón y del vástago del pistón, independientemente de su distancia o posición relativas. Por lo tanto, el conjunto de ajuste no solo proporciona eliminación de holgura axial y desajuste sino también interbloqueo mutuo del pistón y el vástago del pistón.

El conjunto de ajuste comprende además al menos un elemento puntiagudo o púa espiniforme que se extiende radialmente. Dicho elemento puntiagudo o púa espiniforme está destinado a establecer una conexión por sujeción o presión al menos entre el conjunto de ajuste y el vástago del pistón. Típicamente, el conjunto de ajuste está dispuesto axialmente entre el pistón y el vástago de pistón.

El conjunto de ajuste globalmente considerado o sus componentes típicamente proporcionan una función compensadora de la holgura, p.ej. por medio de un movimiento axial con respecto al pistón y / o con respecto al vástago del pistón. Dicho movimiento axial del conjunto de ajuste o sus componentes está gobernado predominantemente por la cantidad de holgura que se ha de eliminar, típicamente en el curso del montaje del mecanismo de accionamiento o durante el montaje del dispositivo de administración de fármacos. En cuanto se ha alcanzado una posición de montaje final, sin holgura, típicamente el conjunto de ajuste se inmoviliza con respecto al vástago del pistón y / o con respecto al pistón por medio de al menos un elemento puntiagudo que se extiende radialmente.

Si la posición del pistón y del vástago del pistón están mutuamente bloqueadas por el conjunto de ajuste, cualquier movimiento axial, preferiblemente cualquier movimiento axial, dirigido distalmente, del vástago del pistón es transferido directa e inalteradamente al pistón del cartucho. El movimiento axial del conjunto de ajuste con respecto al pistón y/o con respecto al vástago de pistón puede ser realizado durante o después del montaje del mecanismo de accionamiento o del correspondiente dispositivo de administración de fármacos, respectivamente.

El conjunto de ajuste y / o su al menos un elemento puntiagudo proporciona al menos un acoplamiento al menos unidireccional entre el vástago del pistón y el pistón. De esta manera, se puede proporcionar un movimiento coordinado del pistón y el vástago del pistón, al menos en dirección distal. Generalmente no se requiere que haya un interbloqueo acoplado bidireccionalmente del pistón y el vástago de pistón. En particular, en configuraciones con un mecanismo de accionamiento reutilizable, el conjunto de ajuste y los medios de interbloqueo pueden permitir que el vástago del pistón sea movido en sentido proximal mientras el pistón del cartucho permanece estacionario.

El conjunto de ajuste comprende además un receptáculo destinado a recibir de forma deslizable una sección del extremo distal del vástago del pistón. Dicha sección del extremo distal del vástago del pistón típicamente es de diámetro reducido y comprende una porción de cuello en disminución en su extremo distal. El receptáculo comprende una extensión axial que permite un movimiento relativo compensatorio de la holgura del pistón y el vástago de pistón, en particular durante el montaje del mecanismo de accionamiento o durante el montaje del dispositivo de administración de fármaco, respectivamente. Preferiblemente las dimensiones radiales del receptáculo permiten la inserción del receptáculo en la carcasa cilíndrica del cartucho, p.ej. en el curso de los posteriores procedimientos de dispensación de dosis.

En realizaciones típicas, el receptáculo del conjunto de ajuste se monta previamente en la parte del cuello distal del vástago del pistón. Durante el montaje del mecanismo de accionamiento y / o el dispositivo de administración de fármacos, dicho receptáculo puede hacer tope contra un extremo proximal y empujar la cara receptora del pistón. Gracias a ese tope, el receptáculo puede ser objeto de un desplazamiento axial con respecto al vástago del pistón hasta que la carcasa se acopla operativamente con el soporte del cartucho. Cuando se ha alcanzado esta configuración de montaje final, el receptáculo se inmoviliza activamente con respecto al vástago de pistón del mecanismo de accionamiento, haciendo uso del al menos un elemento puntiagudo. De esta manera, el pistón del cartucho se acopla operativamente con el vástago del pistón.

Por otra parte, el al menos un elemento puntiagudo o la al menos una púa espiniforme está destinado a perforar el vástago del pistón. Alternativa o adicionalmente, dicho elemento puntiagudo o púa espiniforme también puede estar destinado a perforar una pared lateral del receptáculo en dirección radial. Por medio del elemento puntiagudo o púa espiniforme, el vástago del pistón y el receptáculo se pueden bloquear mutuamente casi en cualquier posición arbitraria dentro de ciertos límites axiales que están gobernados por el tamaño del receptáculo.

Por medio del al menos un elemento puntiagudo, preferiblemente por medio de varios elementos puntiagudos, se puede proporcionar un acoplamiento mecánico del vástago del pistón y el pistón que es rígido en compresión, en el que la posición axial relativa y la distancia del pistón y del vástago del pistón pueden variar. Por lo tanto, cualquier tolerancia de fabricación y / o montaje puede ser compensada por el conjunto de ajuste de acuerdo con la presente invención.

De acuerdo con una realización preferida, el receptáculo y el vástago del pistón son mutuamente orientados por un resorte en dirección axial. Preferiblemente, un elemento de resorte está dispuesto entre una cara inferior del receptáculo y una cara del extremo distal del vástago del pistón. Preferiblemente, dicho elemento de resorte es del tipo de resorte de compresión y permite un desplazamiento axial, orientado por el resorte, del receptáculo con respecto al vástago del pistón. Hacer uso de este resorte de compresión es beneficioso durante el montaje final del mecanismo de accionamiento o del dispositivo de administración de fármacos, respectivamente.

En una configuración de pre-montaje, en la que el receptáculo se desplaza de forma deslizable sobre la parte de cuello distal del vástago del pistón, el vástago del pistón y el pistón del cartucho pueden variar de posición uno con respecto al otro durante el procedimiento de montaje final. Por medio del elemento de resorte que está dispuesto entre el vástago del pistón y la cara inferior del receptáculo, se puede alcanzar un movimiento axial de compensación del vástago del pistón y el receptáculo. El elemento de resorte proporciona orientación axial entre el pistón y el vástago del pistón incluso antes de un interbloqueo mutuo del receptáculo y el vástago del pistón. Asimismo, por medio del elemento de resorte, cualquier desplazamiento deslizable no intencionado del receptáculo y el vástago del pistón puede ser compensado eficazmente.

En una realización preferida adicional, la pared lateral del receptáculo comprende ranuras que se extienden axialmente, que dividen la pared lateral en al menos dos secciones de pared lateral flexible. Típicamente, la pared lateral del receptáculo tiene forma tubular o cilíndrica. Dichas ranuras que se extienden axialmente lo hacen hacia una sección terminal proximal del receptáculo. De esta manera, las secciones resultantes de la pared lateral se desacoplan mutuamente en la sección terminal proximal del receptáculo hacia el vástago del pistón y el mecanismo de accionamiento.

En una realización preferida adicional, el conjunto de ajuste comprende un anillo de fijación que rodea o abarca el receptáculo en dirección circunferencial. El anillo de fijación está dispuesto, además, deslizadamente a lo largo de la superficie cilíndrica externa del receptáculo. De esta manera, y en particular desplazando el anillo de fijación en dirección proximal, cualquiera de las secciones de pared lateral flexible de la pared lateral del receptáculo se puede doblar o pivotar radialmente hacia dentro con el fin de activar la inmovilización y la interconexión del vástago del pistón y el receptáculo, respectivamente. Preferiblemente las secciones flexibles de la pared lateral del receptáculo se orientan en una dirección radial hacia afuera, en la que es posible un desplazamiento axial relativo del receptáculo y el vástago del pistón.

Al mover axialmente el anillo de fijación a una posición de bloqueo, la distancia radial de los extremos libres de la sección de pared lateral se estrecha hacia abajo y se reduce y los elementos puntiagudos que se extienden radialmente se acoplan con sus respectivas contrapartes con el fin de proporcionar un interbloqueo del vástago del pistón y el receptáculo.

5 En una realización preferida adicional, el anillo de fijación es movable de manera deslizable a una posición de bloqueo, en la que el al menos un elemento puntiagudo y el anillo de fijación solapan sustancialmente en dirección radial. De esta manera, el receptáculo y el vástago del pistón pueden ser bloqueados entre sí persistentemente. El anillo de fijación sirve como constricción radial para diversas secciones de pared lateral del receptáculo y evita la flexión dirigida radialmente hacia fuera de las secciones de pared lateral, ya que de lo contrario puede provocarse un desacoplamiento del receptáculo y el vástago del pistón.

10 De acuerdo con otra realización preferida de la invención, el al menos un elemento puntiagudo que apunta radialmente hacia dentro o una púa espiniforme equiparable está dispuesto en una cara del extremo proximal del receptáculo. Típicamente, el elemento puntiagudo está dispuesto en una porción del extremo libre de cada sección de pared lateral de la pared lateral del receptáculo. Tras un deslizamiento, dirigido proximalmente, del anillo de fijación a lo largo de las secciones de pared lateral del receptáculo, los extremos libres de las secciones de pared lateral se ven forzados radialmente hacia el interior, de manera que, en efecto, los elementos puntiagudos penetran en el el vástago del pistón.

15 De acuerdo con otra realización preferida de la invención, alternativa o adicionalmente, el al menos un elemento puntiagudo apunta radialmente hacia el exterior y está dispuesto en la circunferencia externa de una porción distal del vástago del pistón. En esta configuración, las secciones de pared lateral de la pared lateral del receptáculo puede comprender una superficie relativamente recta e incluso contorneada. De hecho, se puede conseguir una perforación de interconexión por un movimiento deslizante equivalente, dirigido proximalmente, del anillo de fijación.

20 Si están dispuestos en las secciones de pared lateral del receptáculo, los elementos puntiagudos típicamente apuntan radialmente hacia dentro. Si están dispuestos en el vástago del pistón, dichos elementos puntiagudos apuntan radialmente hacia fuera con el fin de perforar y / o penetrar en las secciones de pared lateral flexible del receptáculo.

25 En una realización adicional, los elementos puntiagudos apuntan radialmente hacia fuera. Además están dispuestos en un anillo de pinchos, que se va a disponer en una ranura anular del vástago del pistón. El anillo de pinchos puede adaptarse, por ejemplo, como collarín de sujeción, en particular para el fin de fijar el anillo de pinchos al vástago del pistón. El anillo de pinchos con sus espigas o pinchos apuntando radialmente hacia fuera puede estar hecho de metal mientras que el receptáculo que ha de ser perforado por los elementos puntiagudos típicamente se diseña y fabrica como un componente de plástico moldeado por inyección.

30 En general, el conjunto de ajuste proporciona interbloqueo mutuo del vástago del pistón y el receptáculo. La sujeción obtenible por el elemento puntiagudo puede ser de tipo reversible o irreversible. Por ejemplo, retirando el anillo de fijación o desplazando y devolviendo el anillo de fijación a su posición distal inicial, se puede reducir o incluso suspender por completo una sujeción radial.

35 En otro aspecto independiente, se proporciona un dispositivo de administración de fármacos para dispensar una dosis previamente definida de un producto medicinal, que comprende un mecanismo de accionamiento como se ha descrito anteriormente. El dispositivo de administración de fármacos está equipado adicionalmente con un cartucho lleno del producto medicinal que se ha de dispensar. El cartucho típicamente comprende un barril cilíndrico lleno de medicamento y se sella en dirección proximal con un pistón deslizable que se va a desplazar en dirección distal para expeler una cantidad predefinida del producto medicinal. El dispositivo puede ser de tipo reutilizable y / o desechable. Preferiblemente el dispositivo está pensado para ser distribuido en el mercado con un cartucho cargado dispuesto fácilmente en su interior.

40 Según otro aspecto independiente, la invención proporciona un método para eliminar la holgura entre un pistón y un vástago de pistón en un mecanismo de accionamiento de un dispositivo de administración de fármacos. El dispositivo de administración de fármacos o el mecanismo de accionamiento comprende un soporte para un cartucho que contiene el producto. El cartucho comprende un pistón que está dispuesto de manera deslizable en su interior en dirección axial. El vástago del pistón del mecanismo de accionamiento está pensado para acoplarse operativamente con el pistón del cartucho para la dispensación de una dosis predefinida del producto medicinal.

45 Dicho método de eliminación de holgura o desajuste durante o después del montaje del mecanismo de accionamiento o del dispositivo de administración de fármacos comprende los pasos de pre-montaje de un receptáculo en forma de copa en un extremo distal de la sección el vástago del pistón. El receptáculo en forma de copa preferiblemente se orienta mediante un resorte con respecto al vástago del pistón y, por lo tanto, está soportado de forma deslizable en la sección del extremo distal del vástago del pistón. En esta configuración de pre-montaje, la carcasa del mecanismo de accionamiento y el soporte del cartucho se montan mutuamente en un procedimiento de montaje final. Típicamente, la carcasa está acoplada operativamente con el mecanismo de accionamiento y el cartucho está ubicado y dispuesto en el soporte del cartucho.

55 En el curso del montaje final, el vástago del pistón es desplazado axialmente en dirección distal al menos hasta que el receptáculo topa contra una cara del extremo proximal del pistón. Típicamente, el elemento de resorte intercalado entre el receptáculo y el vástago del pistón permite una tolerancia que compensa el desplazamiento mutuo del vástago del pistón y pistón. También puede permitir un respectivo desplazamiento mutuo de la carcasa y el soporte

del cartucho del dispositivo de administración de fármacos. Con independencia de su posición relativa y la distancia entre ellos, el receptáculo y el vástago del pistón se bloquean mutuamente en su posición por medio de al menos un elemento puntiagudo que se extiende radialmente. Para el propósito de interbloqueo mutuo, dicho elemento puntiagudo o su contraparte, por ejemplo, una sección de pared lateral flexible del receptáculo, se desplaza y / o pivota en dirección radial, en donde dicho desplazamiento dirigido radialmente está típicamente soportado por un desplazamiento axial y dirigido en dirección proximal de un anillo deslizante.

El término "medicamento" o "producto medicinal", tal como se utiliza en esta memoria, significa una formulación farmacéutica que contiene por lo menos un componente farmacéuticamente activo, en el que una realización del componente farmacéuticamente activo tiene un peso molecular de hasta 1500 Da y/o es un péptido, una proteína, un polisacárido, una vacuna, un ADN o un ARN, un anticuerpo, una enzima, una hormona o un oligonucleótido, o una mezcla de los componentes activos mencionados anteriormente, en los que en una realización adicional el componente farmacéuticamente activo es útil para el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes mellitus o complicaciones asociadas con la diabetes mellitus tal como retinopatía diabética, trastornos tromboembólicos tales como trombosis venosa profunda o tromboembolia pulmonar, síndrome coronario agudo (ACS), angina, infarto de miocardio, cáncer, degeneración macular, inflamación, fiebre de heno, aterosclerosis y/o artritis reumática, en los que una realización adicional del componente farmacéuticamente activo comprende por lo menos un péptido para el tratamiento y/o la profilaxis de la diabetes mellitus o complicaciones asociadas con la diabetes mellitus tales como retinopatía diabética, en la que una realización adicional del componente farmacéuticamente activo comprende por lo menos una insulina humana o un análogo o derivado de la insulina humana, péptido similar al glucagón (GLP-1) o un análogo o derivado del mismo, o exedina-3 o exedina-4 o un análogo o derivado de la exedina-3 o la exedina-4.

Análogos de la insulina son por ejemplo la insulina humana Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32); insulina humana Lys(B3), Glu(B29); la insulina humana Lys(B28), Pro(B29); la insulina humana Asp(B28); insulina humana, en la que la prolina en la posición B28 se reemplaza por Asp, Lys, Leu, Val o Ala y en la que la posición B29 la Lys está reemplazada por Pro; insulina humana Ala(B26); insulina humana Des(B28-B30); insulina humana Des(B27) e insulina humana Des(B30).

Derivados de la insulina son por ejemplo, la insulina humana B29-N-miristoil-des(B30); insulina humana B29-N-palmitoil-des(B30); B29-N-miristoil insulina humana; la insulina humana B29-N-palmitoil; la insulina humana B28-N-miristoil LysB28ProB29; la insulina humana B28-N-palmitoil LysB28ProB29; la insulina humana B30-N-miristoil-ThrB29LysB30; insulina humana B30-N-palmitoil-ThrB29LysB30; insulina humana B29-N-(N-palmitoil-Y-glutamil)-des(B30); insulina humana B29-N-(N-litocolil-Y-glutamil)-des(B30); insulina humana B29-N-( $\omega$ -carboxiheptadecanoil)-des(B30) e insulina humana B29-N-( $\omega$ -carboxiheptadecanoil).

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

Derivados del Exendina-4 se seleccionan por ejemplo, de la siguiente lista de componentes:

H-(Lys)4- des Pro36 des Pro37 Exendina-4(1-39)-NH<sub>2</sub>  
 H-(Lys)5- des Pro36 des Pro37 Exendina-4(1-39)-NH<sub>2</sub>  
 des Pro36 [Asp28] Exendina-4(1-39),  
 des Pro36 [IsoAsp28] Exendina-4(1-39),  
 des Pro36 [Met(O)14, Asp28] Exendina-4(1-39),  
 des Pro36 [Met(O)14, IsoAsp28] Exendina-4(1-39),  
 des Pro36 [Trp(O)25, Asp28] Exendina-4(1-39),  
 des Pro36 [Trp(O)25, IsoAsp28] Exendina-4(1-39),  
 des Pro36 [Met(O)14 Trp(O)25, Asp28] Exendina-4(1-39),  
 des Pro36 [Met(O)14 Trp(O)25, IsoAsp28] Exendina-4(1-39); o  
 des Pro36 [Asp28] Exendina-4(1-39),  
 des Pro36 [IsoAsp28] Exendina-4(1-39),  
 des Pro36 [Met(O)14, Asp28] Exendina-4(1-39),  
 des Pro36 [Met(O)14, IsoAsp28] Exendina-4(1-39),  
 des Pro36 [Trp(O)25, Asp28] Exendina-4(1-39),  
 des Pro36 [Trp(O)25 IsoAsp28] Exendina-4(1-39),  
 des Pro36 [Met(O)14 Trp(O)25, Asp28] Exeridina-4(1-39),  
 des Pro36 [Met(O)14 Trp(O)25, IsoAsp28] Exendina-4(1-39),

en donde el grupo -Lys6-NH<sub>2</sub> se puede unir al término C del derivado de la Exendina-4;

o un derivado de la Exendina-4 de la secuencia

H-(Lys)6-des Pro36 [Asp28] Exendina-4(1-39)-Lys6-NH<sub>2</sub>,  
 des Asp28 Pro36, Pro37, Pro38 Exendina-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
 H-(Lys)6-des Pro36, Pro38 [Asp28] Exendina-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
 H-Asn-(Glu)5des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendina-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,

- des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH<sub>2</sub>,  
 H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH<sub>2</sub>,  
 H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH<sub>2</sub>,  
 H-(Lys)6-des Pro36 [Trp(O)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-Lys6-NH<sub>2</sub>,  
 5 H-des Asp28 Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O)25] Exendina-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
 H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O)25, Asp28], Exendina-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
 H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
 des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH<sub>2</sub>,  
 H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH<sub>2</sub>,  
 10 H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH<sub>2</sub>,  
 H-(Lys)6-des Pro36 [Met(O)14, Asp28] Exendina-4(1-39)-Lys6-NH<sub>2</sub>,  
 des Met(O)14 Asp28 Pro36, Pro37, Pro38 Exendina-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
 H-(Lys)6-des Pro36 Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] Exendina-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
 H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Pro28] Exendina-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
 15 des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH<sub>2</sub>,  
 H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH<sub>2</sub>,  
 H-Asn-(Glu)5 des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH<sub>2</sub>,  
 H-Lys6-des Pro36 [Met(O)14, Trp(O)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-Lys6-NH<sub>2</sub>,  
 H-des Asp28 Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Trp(O)25] Exendina-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
 20 H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Asp28] Pro38 Exendina-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
 H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Trp(O)25, Asp28] exendina-4(1-39)-NH<sub>2</sub>,  
 des Pro36, Pro37, Pro38 [met(0)14, Trp(O)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH<sub>2</sub>, H-(Lys)6-des Pro36,  
 Pro37, Pro38 [Met(O)14, Trp(O)25, Asp28] Exendina-4(S1-39)-(Lys)6-NH<sub>2</sub>,  
 H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(O)14, Trp(O)25, Asp28] Exendina-4(1-39)-(Lys)6-NH<sub>2</sub>;
- 25 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los derivados de la Exendina-4 antes mencionados.

Las hormonas son por ejemplo hormonas hipofisarias u hormonas hipotalámicas o péptidos activos reguladores y sus antagonistas tal como se enumeran en el documento Rote Liste, ed. 2008, capítulo 50, tal como la  
 30 Gonadotropina (Folitropina, Lutropina, Gonadotropina coriónica, Menotropina), Somatotropina (Somatotropin),  
 Desmopresina, Terlipresina, Gonadorelina, Triptorelina, Leuprorelina, Buserelina, Nafarelina, Goserelina.

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

Salas farmacéuticamente aceptables son por ejemplo las sales de adición de ácidos y las sales básicas. Sales de  
 adición de ácidos son, por ejemplo, sales de HCl o HBr. Sales básicas son, por ejemplo, sales que tienen un catión  
 seleccionado de un ión de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo, Na<sup>+</sup>, o K<sup>+</sup>, o Ca<sup>2+</sup>, o un ión de amonio  
 N<sup>+</sup>(R1)(R2)(R3)(R4), en el que R1 a R4 significan independientemente unos de otros: hidrógeno, un grupo alquilo  
 40 C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alqueno C2-C6 opcionalmente sustituido, un grupo arilo C6-C10  
 opcionalmente sustituido, o un grupo heteroarilo C6-C10 opcionalmente sustituido. Ejemplos adicionales de sales  
 farmacéuticamente aceptables se describen en el documento "Remington's Pharmaceutical Sciences" 17. ed.  
 Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company, Easton, Pa., U.S.A., 1985 y en Encyclopedia of  
 Pharmaceutical Technology.

45 Solvatos farmacéuticamente aceptables son, por ejemplo, los hidratos.

Será claro para los expertos en la técnica, que se pueden hacer diversas modificaciones y variaciones de la  
 presente invención sin apartarse de su espíritu y alcance. Además, cabe señalar que cualquier símbolo de referencia  
 utilizado en las reivindicaciones adjuntas no se debe considerar como limitante del alcance de la presente invención.

### Breve descripción de los dibujos

50 Sin limitación, la presente invención se explicará con mayor detalle en lo sucesivo en relación con realizaciones  
 preferidas y haciendo referencia a los dibujos, en los que:

La figura 1 muestra una ilustración de una vista lateral en sección transversal en perspectiva de un mecanismo de  
 accionamiento de acuerdo con la presente invención,

La figura 2 ilustra el mecanismo de accionamiento según la figura 1 en una vista en despiece,

55 La figura 3 muestra el interbloqueo mutuo del receptáculo y el vástago del pistón según la figuras 1 y 2 en una  
 ilustración ampliada,

La figura 4 muestra una ilustración en sección transversal y en perspectiva de una segunda realización de la presente invención,

La figura 5 muestra el mecanismo de accionamiento según la figura 4 en una vista en despiece, y

5 La figura 6 representa de forma esquemática el interbloqueo mutuo del vástago del pistón y el receptáculo según la figuras 4 y 5 en una ilustración ampliada.

### Descripción detallada

10 En las figuras 1 a 3, se ilustra una primera realización del mecanismo de accionamiento 16 de un dispositivo de administración de fármacos 10 de la presente invención. El dispositivo de administración de fármacos de tipo pluma de inyección comprende un soporte 12 de cartucho en su sección del extremo distal y una carcasa 14 en su sección del extremo proximal. El soporte 12 del cartucho recibe un cartucho 18 desechable o reponible colocado dentro del soporte 12 del cartucho como se representa en la figura 1. En las Figuras 1 y 2, en su lado proximal, a mano derecha, el cartucho 18 tiene un pistón 20 dispuesto de manera axialmente deslizable, que - bajo un impacto de un movimiento dirigido distalmente de un vástago 22 de pistón accionado - se mueve escalonadamente en dirección distal con el fin de expeler o purgar una cantidad predefinida del producto medicinal contenido en el cartucho 18.

15 El soporte 12 del cartucho y el componente 14 de la carcasa se disponen de una manera intercalada, en donde una porción de cuello en disminución de uno cualquiera del soporte del cartucho o de la carcasa es recibida en un receptáculo correspondiente de la carcasa o del soporte del cartucho, respectivamente.

20 Un conjunto 30 de ajuste que compensa la tolerancia y la holgura proporciona un acoplamiento al menos unidireccional del vástago 22 del pistón y el pistón 20. Como se ilustra en la figura 3 en detalle, el vástago 22 del pistón comprende una porción de cuello en disminución en su extremo distal, que es recibida por un receptáculo 36 correspondiente. En una configuración de pre-montaje, el receptáculo 36 está unido de manera deslizable a la sección del extremo distal del vástago 22 del pistón. Como se ilustra en la figura 2, el receptáculo 36 comprende además cierto número de secciones 40 de pared lateral flexible separadas por ranuras axiales. De esta manera, la pared lateral del receptáculo 36 es radialmente expandible en dirección proximal con objeto de recibir elementos puntiagudos 34 que apuntan radialmente hacia fuera dispuestos en la circunferencia exterior de la sección del extremo distal del vástago 22 del pistón.

30 Una cara del extremo distal del vástago 22 del pistón y una cara inferior interna del receptáculo 36 son mutuamente orientadas por un elemento 32 de resorte de compresión. De esta manera, el receptáculo 36 puede ser ajustado y alineado axialmente en el curso de un procedimiento de montaje final. El receptáculo 36 cilíndrico y sus secciones 40 de pared lateral flexible radialmente hacia fuera están abarcadas por un anillo 38 de fijación, que está dispuesto de manera deslizable en la circunferencia exterior del receptáculo 36.

35 En el curso de un procedimiento de montaje final, nada más alcanzarse una posición de tope del receptáculo 36 y la cara del extremo del pistón 20 que recibe el empuje, que está p.ej. acompañada de una compresión respectiva del elemento 32 de resorte, el anillo de fijación 38 se mueve en dirección proximal, forzando así las secciones 40 de pared lateral flexibles del receptáculo 36 radialmente hacia dentro, de manera que las secciones 40 de pared lateral son atravesadas por los elementos puntiagudos 34 que sobresalen radialmente hacia fuera del vástago 22 del pistón. El anillo de fijación 38 en su posición final de montaje que se representa en la figura 3 solapa sustancialmente con los elementos puntiagudos 34 en dirección radial, con lo que se impide el desmontaje no intencionado del receptáculo 36 y el vástago 22 del pistón.

40 Como se ilustra adicionalmente en las figuras 2 y 3, el anillo puntiagudo 34 está dispuesto en una ranura anular 24 del vástago 22 del pistón. De esta manera, se puede conseguir una fijación fiable y fácil de armar del anillo puntiagudo 34 y el vástago 22 del pistón.

45 En las Figs. 4 a 6 se ilustra una realización adicional de la invención. Asimismo este dispositivo 50 de administración de fármacos comprende un mecanismo de accionamiento 66 que caracteriza a un dispositivo 68 de ajuste para compensar tolerancias. En comparación con la realización según la figuras 1 a 3, los elementos puntiagudos 56 que se extienden radialmente están dispuestos en secciones del extremo libre de las secciones 60 de pared lateral flexible del receptáculo 54. Asimismo aquí, una porción distal de cuello en disminución del vástago 52 del pistón es recibida de manera deslizable en el receptáculo 54. Más aún, la porción inferior del receptáculo 54 y una cara del extremo distal del vástago 52 del pistón son empujadas por un elemento 62 de resorte.

50 En la figura 6, se ilustra una posición intermedia de las secciones 60 de pared lateral flexibles y el anillo 58 de fijación. Desplazando el anillo 58 de fijación en dirección proximal hacia el vástago 52 del pistón, la sección 60 de pared lateral se doblará de forma adicional radialmente hacia dentro, conduciendo así a una penetración adicional del vástago 52 del pistón por los elementos puntiagudos 56 que sobresalen radialmente hacia dentro. Desplazando el anillo 58 de fijación en la dirección opuesta, y por tanto distal, las diversas secciones 60 de pared lateral del receptáculo 54 pueden ensancharse radialmente y, por tanto, pueden liberar el vástago del pistón 52.

**Números de referencia**

	10	dispositivo de administración de fármacos
	12	soporte de cartucho
	14	carcasa
5	16	mecanismo de accionamiento
	18	cartucho
	20	pistón
	22	vástago de pistón
	24	ranura anular
10	30	conjunto de ajuste
	32	elemento de resorte
	34	anillo puntiagudo
	36	receptáculo
	38	anillo de fijación
15	40	sección de pared
	50	dispositivo de administración de fármacos
	52	vástago de pistón
	54	receptáculo
	56	espiga
20	58	anillo de fijación
	60	sección de pared
	62	elemento de resorte
	66	mecanismo de accionamiento
	68	conjunto de ajuste
25		

## REIVINDICACIONES

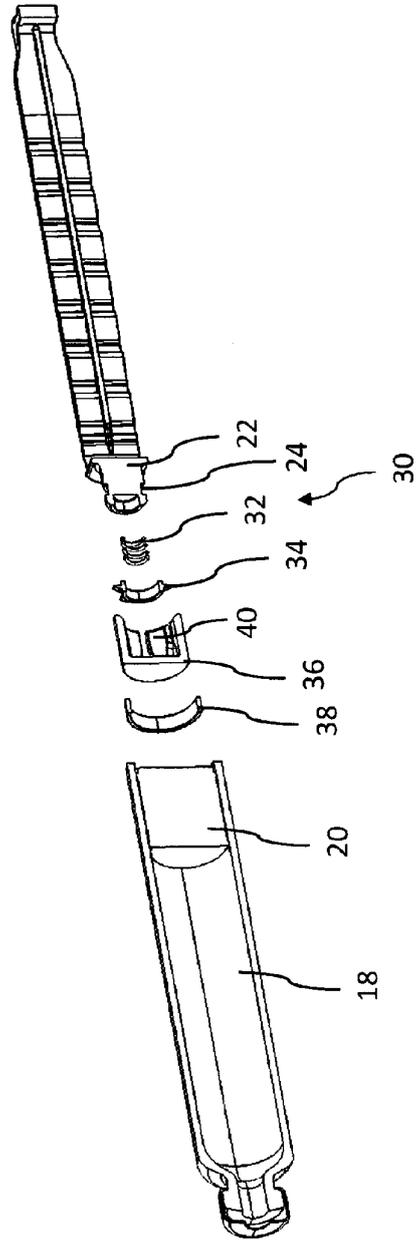
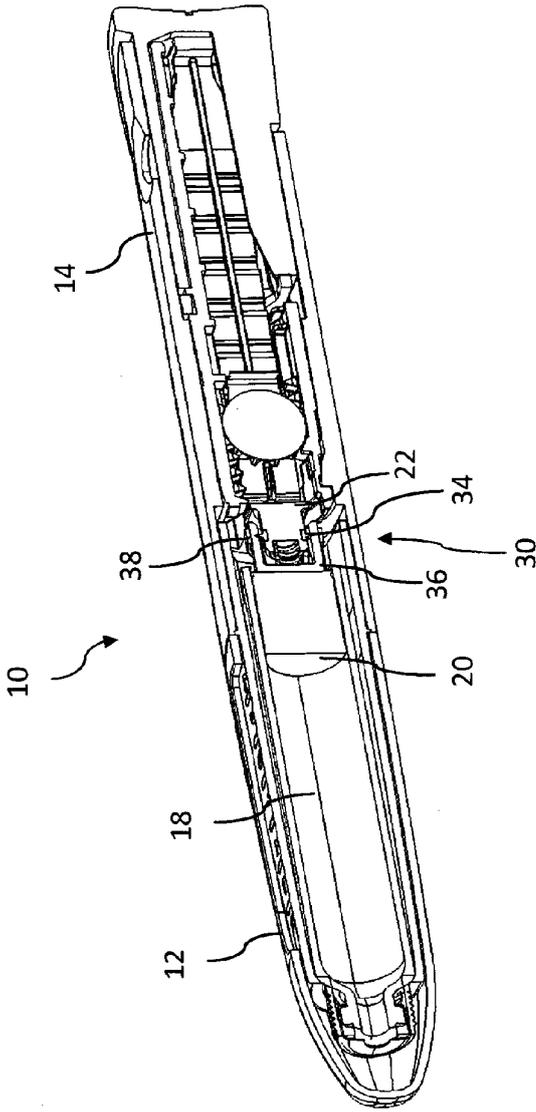
1. Mecanismo de accionamiento para un dispositivo de administración de fármacos para la dispensación de una dosis de un producto medicinal, que comprende:
- 5 - un soporte (12) para un cartucho (18) que contiene producto, teniendo el cartucho (18) un pistón (20) dispuesto de manera deslizable dentro del mismo en una dirección axial,
- un vástago (22; 52) de pistón para ser acoplado operativamente con el pistón del cartucho (18) para dispensar una dosis del producto medicinal,
- 10 - un conjunto de ajuste (30; 68) destinado a eliminar la holgura axial entre el pistón (20) y el vástago (22; 52) del pistón, caracterizado por que el conjunto (30; 68) de ajuste comprende un receptáculo (36; 54) destinado a recibir de manera deslizable una sección de extremo distal del vástago (22; 52) del pistón y comprende además al menos un elemento puntiagudo (34; 56) que se extiende radialmente destinado a perforar el vástago (52) del pistón y / o a perforar una pared lateral (40) del receptáculo (36; 54) para bloquear mutuamente en su posición el pistón (20) y el vástago (22; 52) del pistón independientemente de la distancia relativa entre el pistón (20) y el vástago (22; 52) del pistón.
- 15 2. El mecanismo de accionamiento según la reivindicación 1, en donde el receptáculo (36; 54), en una combinación de montaje final, topa contra una superficie proximal, que recibe empuje, del pistón (20).
3. El mecanismo de accionamiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el receptáculo (36; 54) y el vástago (22, 52) del pistón se orientan mutuamente mediante un resorte en dirección distal.
- 20 4. El mecanismo de accionamiento según la reivindicación 3, en donde un elemento de resorte (32; 62) está dispuesto entre una cara inferior del receptáculo (36; 54) y una cara del extremo distal del vástago (22; 52) del pistón.
5. El mecanismo de accionamiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la pared lateral del receptáculo (36; 54) comprende ranuras que se extienden radialmente que dividen la pared lateral en al menos dos secciones de pared lateral flexible (40; 60).
- 25 6. El mecanismo de accionamiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 2 a 6, en donde un anillo de fijación (38; 58) que abarca el receptáculo (36; 54) en dirección circunferencial está dispuesto de manera deslizable a lo largo de la superficie cilíndrica externa del receptáculo.
- 30 7. El mecanismo de accionamiento según la reivindicación 7, en donde, para bloquear mutuamente en su posición el receptáculo (20) y el vástago (22; 52) del pistón, el anillo de fijación (38; 58) es movable de manera deslizable a una posición de bloqueo, en la que el al menos un elemento puntiagudo (34; 56) y el anillo de fijación (38; 58) solapan sustancialmente en dirección radial.
8. El mecanismo de accionamiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde al menos un elemento puntiagudo (56) que apunta radialmente hacia dentro está dispuesto en una cara del extremo proximal del receptáculo (36; 54).
- 35 9. El mecanismo de accionamiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde al menos un elemento puntiagudo (34) que apunta radialmente hacia dentro está dispuesto en la circunferencia externa de una porción distal del vástago (22) del pistón.
- 40 10. El mecanismo de accionamiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde un anillo puntiagudo (34) que comprende numerosos elementos puntiagudos que apuntan radialmente hacia fuera está dispuesto en una ranura anular del vástago del pistón (22).
11. Un dispositivo de administración de fármacos que dispensa una dosis pre-definida de un producto medicinal, que comprende un mecanismo de accionamiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes y que comprende además un cartucho cargado con el producto medicinal que se ha de dispensar.
- 45 12. Un método de eliminación de la holgura entre un pistón (20) y un vástago (22; 52) de pistón en un mecanismo de accionamiento (16; 66) de un dispositivo (10; 50) de administración de fármacos que comprende un soporte (12) para un cartucho que contiene producto (18) que tiene un pistón (20) dispuesto de manera deslizable en el mismo en una dirección axial, en donde el vástago (22; 52) del pistón está destinado a ser operativamente acoplado con el pistón (20) del cartucho para dispensar una dosis del producto medicinal, cuyo método de eliminación de dicha holgura durante o después del montaje del mecanismo de accionamiento (16; 66) se caracteriza por las etapas de:
- 50 - pre-armar un receptáculo (36; 54) en forma de copa sobre una sección del extremo distal del vástago (22; 52) del pistón,

## ES 2 442 175 T3

- mover axialmente el vástago (22; 52) del pistón en dirección distal hasta que el receptáculo (36; 54) topa contra una cara del extremo proximal del pistón (20),

- bloquear mutuamente en su posición el vástago (22; 52) del pistón y el receptáculo (36; 54) perforando el vástago del pistón (52) y / o perforando una pared lateral (40) del receptáculo (36; 54) por medio de al menos un elemento puntiagudo (34; 56) que se extiende radialmente.

5



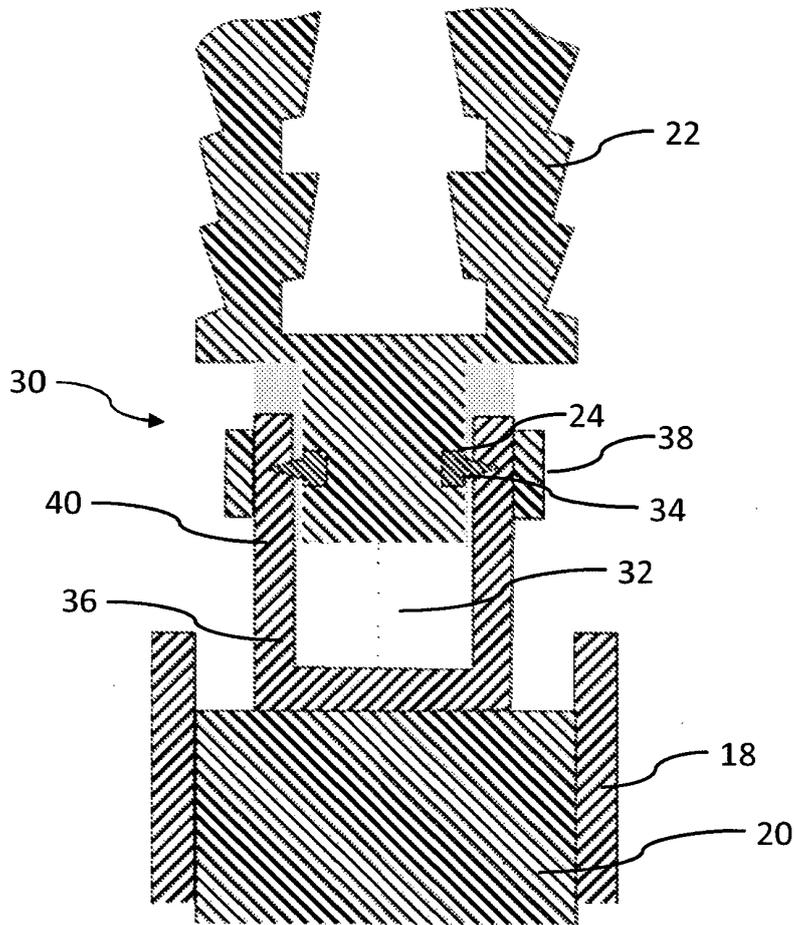


Fig. 1

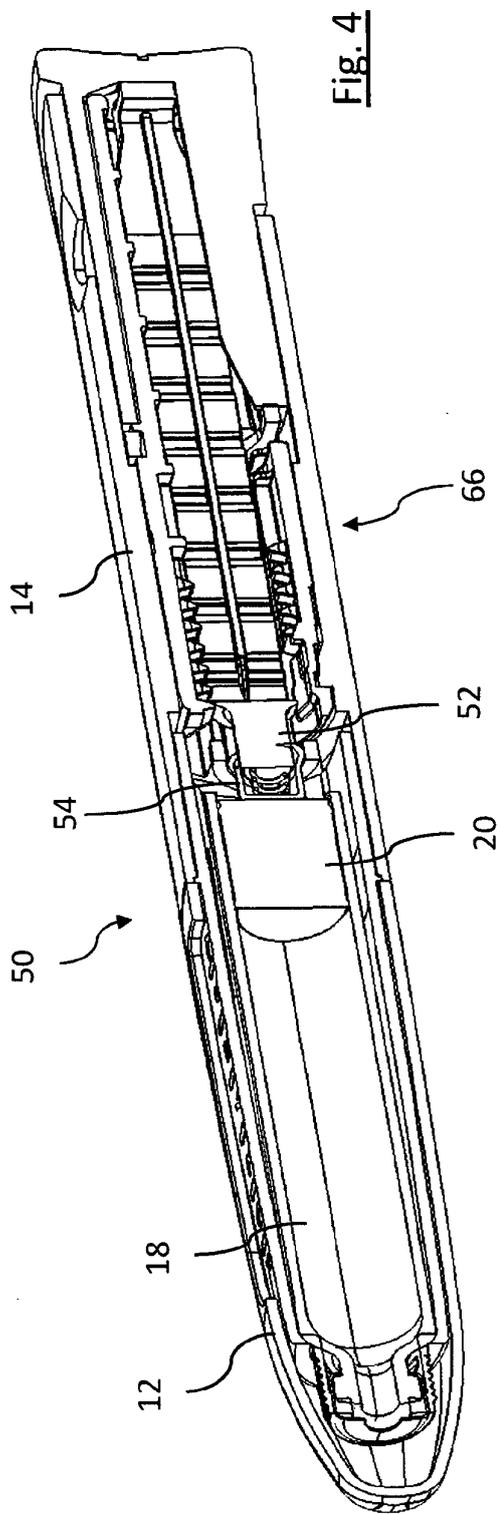


Fig. 4

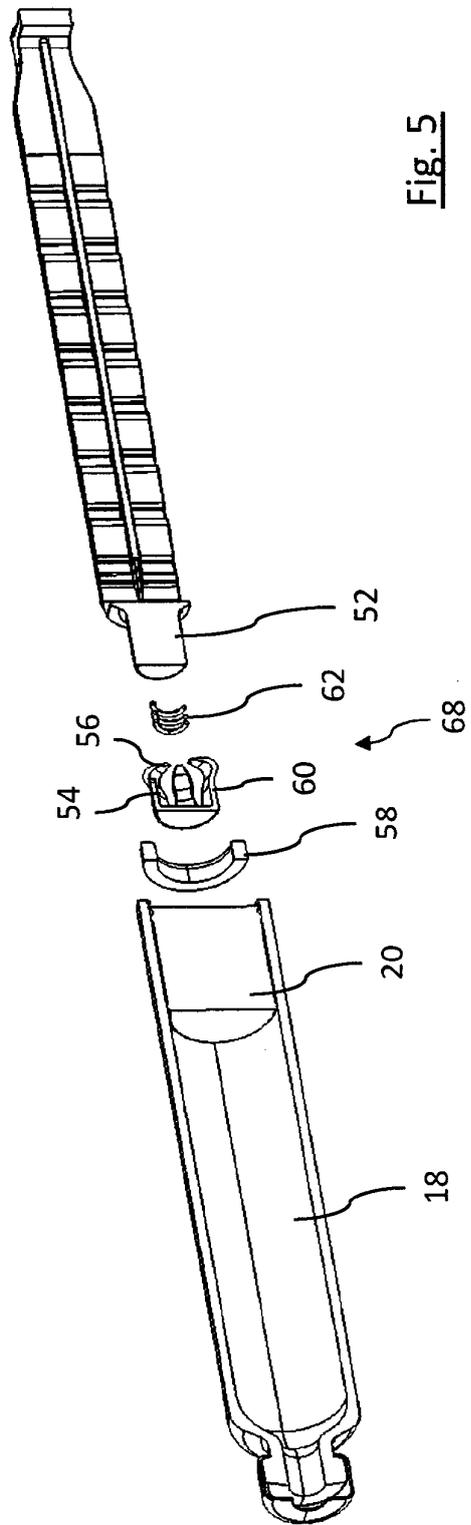


Fig. 5

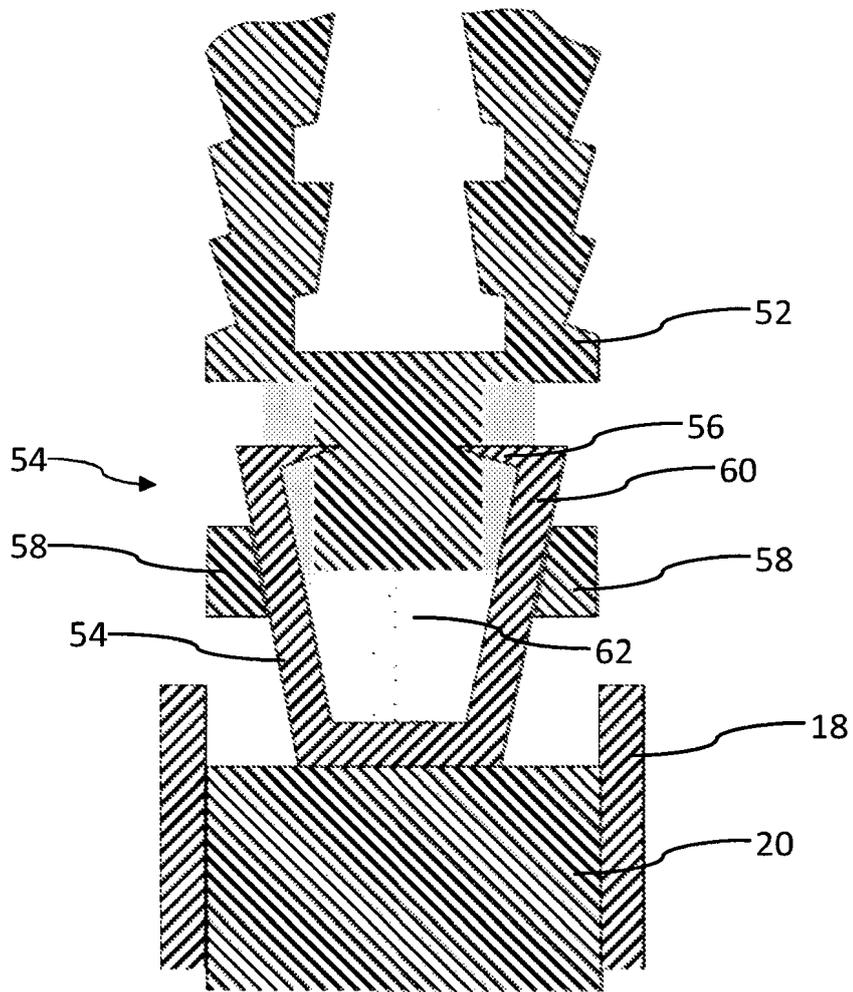


Fig. 6