

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 503**

51 Int. Cl.:

A61M 5/24 (2006.01)

A61M 5/315 (2006.01)

A61M 5/31 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2012 E 12762612 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 2760507**

54 Título: **Dispositivo de administración de fármaco y método para un dispositivo de administración de fármaco**

30 Prioridad:

29.09.2011 EP 11183300

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

06.09.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HELMER, MICHAEL;
EISENGARTHEN, CHRISTOPH;
HUTHMACHER, WINFRIED y
MOSEBACH, CARSTEN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 581 503 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

Dispositivo de administración de fármaco y método para un dispositivo de administración de fármaco

Esta descripción se refiere a un dispositivo de administración de fármaco y a un método para ensamblar un dispositivo de administración de fármaco.

5 En un dispositivo de administración de fármaco, a menudo, un tapón dentro de un cartucho que contiene una pluralidad de dosis de un fármaco es desplazado por un vástago de pistón. Por ello, una dosis del fármaco es expulsada desde el cartucho.

Un dispositivo de administración de fármaco está descrito en el documento WO 2008/058666 A1, por ejemplo.

10 El documento WO 2010/063707 A1 describe un dispositivo de administración de medicación que comprende un alojamiento, un cartucho para contener una medicación, un pistón móvil retenido dentro del cartucho, un miembro de accionamiento móvil en una dirección proximal, con respecto al alojamiento para ajustar una dosis de medicación que ha de ser administrada en la dirección distal para administrar la dosis, un vástago de pistón adaptado para accionar el pistón en la dirección distal con respecto al cartucho para administrar la dosis, y un miembro de resorte, que está previsto para mover el miembro de afianzamiento en la dirección proximal después de la administración de la dosis, reduciendo por
15 ello la presión del vástago de pistón sobre el pistón.

20 El documento WO 2011/051365 A2 describe un método de ensamblar dispositivo de administración de fármaco, en el que un subconjunto de soporte del cartucho con un cartucho que contiene el producto, en el que está previsto un pistón móvil, y una unidad de accionamiento en un subconjunto de alojamiento, que puede ser conectado al subconjunto del soporte del cartucho. Después de la determinación del tamaño de una holgura o espacio axial entre el vástago de pistón y el pistón, un separador de distancia dimensionado de manera correspondiente es fijado al vástago de pistón o al pistón antes de que los subconjuntos sean interconectados.

Es un objeto de la presente invención simplificar la manipulación de un dispositivo de administración de fármaco en un estado inicial. Además, es un objeto de la presente invención proporcionar un método para ensamblar un dispositivo de administración de fármaco para una manipulación simplificada en un estado inicial.

25 Este objeto es conseguido por el sujeto de las reivindicaciones independientes. Realizaciones y refinamientos ventajosos son objeto de las reivindicaciones dependientes.

30 Un aspecto se refiere a un conjunto para un dispositivo de administración de fármaco. El conjunto comprende un alojamiento. El alojamiento que comprende una extremidad distal y una extremidad proximal. El conjunto comprende además un cartucho. El cartucho está adaptado y previsto para contener al menos una dosis de un fármaco, preferiblemente una pluralidad de dosis del fármaco. Un tapón está previsto de manera que se pueda mover dentro del cartucho. En un estado inicial del dispositivo, el tapón está previsto en una posición de extremidad proximal con respecto al cartucho. El cartucho puede estar completamente lleno en el estado inicial, por ejemplo no se ha dispensado aún ningún fármaco desde el cartucho. El estado inicial del dispositivo puede ser el estado de antes de ajustar y de dispensar una primera dosis de fármaco desde el cartucho. El estado inicial puede ser el estado del dispositivo cuando es
35 suministrado desde el fabricante. El conjunto comprende además un vástago de pistón. El vástago de pistón está adaptado y previsto para mover el tapón en la dirección distal con respecto al cartucho para administrar una dosis del fármaco. El conjunto comprende un mecanismo. Dicho mecanismo es accionable de tal manera que, después de haber completado una operación de administración de dosis, el vástago de pistón es movido, preferiblemente de forma automática, a la dirección proximal con respecto al tapón o alejado del tapón en una estancia de retroceso. Por ello, la presión del vástago de pistón sobre el tapón puede ser reducida. En el estado inicial, una distancia entre una extremidad distal del vástago de pistón y una extremidad proximal del tapón es mayor de cero. La distancia entre el vástago de pistón y el tapón en el estado inicial es definida por la distancia de retroceso.

45 El mecanismo asegura que, después de haber completado una operación de administración de dosis, el vástago de pistón es posicionado a la distancia de retroceso, desde el tapón. La presión sobre el tapón, que puede conducir a gotitas puede así ser reducida o incluso evitada. En particular, el tapón deformado puede ser dejado que se relaje en la dirección proximal después de que se haya completado la operación de administración de dosis. La relajación incontrolada del tapón en la dirección distal que puede dar como resultado un desperdicio no intencionado del fármaco desde el cartucho puede ser evitada de esta manera.

50 El mecanismo puede ser además configurado de tal manera que, en el estado inicial, el vástago de pistón y el tapón están separados en una distancia inicial predeterminada. La distancia inicial predeterminada puede ser igual a la distancia de retroceso o puede ser menor que la distancia de retroceso. En particular, el mecanismo puede definir que la distancia inicial predeterminada entre el vástago de pistón y el tapón en el estado inicial ascienda a un valor inicial predefinido que depende del valor de la distancia de retroceso. El valor inicial predefinido puede ser del orden de 0,1 mm a 1,0 mm. El valor inicial predefinido puede ser de 0,2 mm, por ejemplo. Las operaciones de ajuste o de cebado del usuario, para disponer el vástago de pistón a una distancia predeterminada del tapón antes de ajustar y dispensar una primera dosis desde el dispositivo pueden ser redundantes. Puede impedirse de este modo una sub-dosificación. En
55

particular, si un usuario se ha saltado una operación de cebado necesaria y ha inyectado el volumen de cebado en su lugar, esto daría como resultado una sub-dosis significativa. Haciendo la operación de cebado redundante, esta dosis puede ser impedida y, así, puede ser aumentada la precisión de la dosis. Además, esto puede ayudar a reducir el riesgo de operación errónea por usuarios no experimentados y, así, también el gasto de fármaco. También, algunos usuarios excesivamente precavidos que tienden a llevar a cabo una operación de cebado antes de cada dosis, no sólo desperdiciarían la primera dosis de fármaco, sino que vaciarían innecesariamente el cartucho, de manera que el dispositivo no pueda administrar el número de dosis requerido. Hacer redundante la operación de cebado puede ayudar a evitar la totalidad de estos problemas.

En el estado inicial, hay una distancia entre el vástago de pistón y el tapón, el cartucho no está presurizado. Por consiguiente, si se monta una aguja en el cartucho, no hay gotitas de fármaco que emergen desde la aguja debido a la presión en el cartucho. Algunos fármacos puede ser perjudiciales para el usuario, si entran en contacto con la piel del usuario. El riesgo de exponer la piel al fármaco a causa de las gotitas puede ser reducido o incluso evitado por la distancia entre el vástago de pistón y el tapón en el estado inicial.

Otro aspecto se refiere a un método para ensamblar un dispositivo de administración de fármaco. El dispositivo es el dispositivo como se ha descrito anteriormente. En una primera operación, hay prevista una unidad de cartucho. La unidad de cartucho puede comprender un soporte de cartucho. La unidad de cartucho comprende un cartucho. El cartucho puede ser retenido en el soporte del cartucho. El cartucho contiene al menos una dosis de un fármaco, preferiblemente una pluralidad de dosis del fármaco. Un tapón está dispuesto de manera que se puede mover dentro del cartucho. Preferiblemente, el tapón está previsto en una posición de extremidad proximal dentro del cartucho. En particular, el cartucho puede estar en un estado completamente lleno. En una siguiente operación, hay prevista una unidad de accionamiento. La unidad de accionamiento puede ser conectada de manera que se puede separar o no de la unidad de cartucho. La unidad de accionamiento comprende un vástago de pistón. La unidad de accionamiento comprende además un mecanismo. El mecanismo está configurado para mover el vástago de pistón en una distancia de retroceso cuando el mecanismo cambia desde un estado activado a un estado desactivado. En una siguiente operación, el mecanismo es activado. En una siguiente operación la posición de la extremidad proximal del tapón con respecto a un punto de referencia predeterminado en la unidad de cartucho, por ejemplo una marca en el soporte del cartucho en el que el cartucho es retenido, es medida, en particular cuando el mecanismo es activado. En una siguiente operación, la posición de la extremidad distal del vástago de pistón con respecto a un punto de referencia predeterminado sobre la unidad de accionamiento, por ejemplo una marca sobre un alojamiento, es medida. En una siguiente operación, la información indicativa para una posición relativa de la extremidad distal del vástago de pistón y la extremidad proximal del tapón es derivada a partir de los resultados de las mediciones previas. En una siguiente operación, el mecanismo es desactivado de tal manera que el vástago de pistón es desplazado en la distancia de retroceso. En una siguiente operación, la unidad de cartucho y la unidad de accionamiento están conectadas entre sí de tal manera que el vástago de pistón y el tapón están dispuestos a una distancia inicial uno del otro cuando el mecanismo es desactivado.

En una realización, derivar la información comprende determinar a partir de los resultados de las mediciones una posición de conexión para una conexión de la unidad de cartucho y la unidad de accionamiento de tal manera que si las unidades están conectadas en una posición de conexión, el vástago de pistón y el tapón están dispuestos a la distancia inicial uno del otro cuando el mecanismo está desactivado. En este caso, la unidad de cartucho y la unidad de accionamiento pueden ser conectadas entre sí mediante una soldadura. Por ello, la unidad de cartucho y la unidad de accionamiento pueden ser llevadas a posiciones relativas variables para conectar la unidad de cartucho y la unidad de accionamiento entre sí. En particular, ni la unidad de cartucho ni la unidad de accionamiento pueden comprender un medio de conexión que tenga una posición fija con respecto a la unidad respectiva para conectar la unidad de cartucho y la unidad de accionamiento entre sí.

De acuerdo con otra realización, derivar la información comprende determinar a partir de los resultados de las mediciones una posición relativa de la extremidad proximal del tapón y de la extremidad distal del vástago de pistón si la unidad del cartucho y la unidad de accionamiento estaban conectadas por medios de conexión previstos en la unidad de cartucho y en la unidad de accionamiento. En esta realización, la unidad de cartucho la unidad de accionamiento pueden conectarse entre sí mediante una conexión de fijación por salto elástico o un roscado. En este caso, la unidad de cartucho y la unidad de almacenamiento pueden comprender cada una un medio de conexión que tiene una posición con respecto a la unidad respectiva para conectar la unidad de cartucho a la unidad de accionamiento. Los medios de conexión de la unidad de cartucho pueden comprender una espiga, por ejemplo. Los medios de conexión de la unidad de accionamiento pueden comprender una hendidura por ejemplo. Alternativamente, la unidad de cartucho puede comprender una hendidura y la unidad de accionamiento puede comprender una espiga para establecer la conexión de fijación por salto elástico entre la unidad de cartucho y la unidad de accionamiento. Alternativamente, la unidad de cartucho puede comprender una rosca y la unidad de accionamiento puede comprender una rosca que se pueden acoplar.

El mecanismo previamente descrito puede estar configurado de tal manera que, cuando el mecanismo está en el estado activado y el dispositivo está completamente ensamblado, la extremidad distal del vástago de pistón hace tope con la extremidad proximal del pistón o está dispuesto a una distancia con respecto a la extremidad proximal. El mecanismo puede estar configurado de tal modo que, cuando el mecanismo está en el estado activado, el tapón puede no ser

deformado o comprimido como puede ser sólo ligeramente comprimido por el vástago de pistón. El mecanismo puede estar configurado de tal modo que, cuando el mecanismo está en el estado activado, el tope mutuo del tapón y del vástago de pistón puede ser tal que el vástago de pistón no aplique aún una presión o empuje sustancial al tapón con el fin de impedir la generación de gotitas. Las gotitas pueden ocurrir si el fármaco en el cartucho está presurizado y una unidad de aguja es conectada a la unidad del cartucho, estableciendo por ello una comunicación de fluido entre la unidad de cartucho y el medio ambiente.

Cuando el mecanismo está en el estado activado, la holgura entre elementos de la unidad de accionamiento puede ser reducida a un mínimo, por ejemplo debido a que todos los componentes son empujados distalmente con respecto al alojamiento. Por consiguiente, la medición es muy fiable ya que todos los componentes comprenden una posición bien definida o cargada durante la medición. Por consiguiente, las posiciones relativas de los componentes después de que el montaje haya sido completado también estarán bien definidas. Adicionalmente, las operaciones de cebado accionadas por el usuario pueden ser redundantes ya que la distancia inicial entre el vástago de pistón y el tapón puede ser ajustada de manera muy precisa durante el proceso de ensamblaje.

Cuando el dispositivo está totalmente ensamblado y en el estado inicial estando desactivado el mecanismo, no puede haber tope entre el vástago de pistón y el tapón. En particular, el tapón y el vástago de pistón pueden estar dispuestos a una distancia inicial predeterminada uno del otro. La distancia inicial predeterminada puede ser menor o igual a la distancia de retroceso. Disponiendo el vástago de pistón a la distancia inicial predeterminada, una operación de cebado realizada por el usuario con el fin de asegurar, que el tapón y el vástago de pistón están situados en una posición predeterminada uno con respecto al otro, asegurando así, que con una primera operación de ajuste de dosis y una operación de dispensación de dosis subsiguiente, una cantidad predefinida del fármaco es dispensada, puede ser redundante. La precisión de la dosis del dispositivo puede ser incrementada.

De acuerdo con una realización preferida se ha proporcionado un dispositivo de administración del fármaco que comprende:

- un alojamiento que comprende una extremidad distal y una extremidad proximal,
- un cartucho adaptado y previsto para contener al menos una dosis de un fármaco, estando dispuesto un tapón de manera que se puede mover dentro del cartucho, en el que en un estado inicial del dispositivo, el tapón está dispuesto en una posición de extremidad proximal con respecto al cartucho,
- un vástago de pistón adaptado y previsto para mover el tapón en la dirección distal con respecto al cartucho para administrar una dosis del fármaco.

El dispositivo comprende además un mecanismo accionable de tal manera que, después de haber completado una operación de administración de dosis, el vástago de pistón es movido en la dirección proximal con respecto al tapón en una distancia de retroceso, y en el que el estado inicial, una distancia entre una extremidad distal del vástago de pistón y una extremidad proximal del tapón es mayor de cero, estando definida la distancia entre el vástago de pistón y el tapón en el estado inicial por la distancia de retroceso.

De acuerdo con una realización preferida, se ha proporcionado un método para ensamblar un dispositivo de administración de fármaco, comprendiendo el método las siguientes operaciones:

A) proporcionar una unidad de cartuchos que comprende un cartucho que contiene al menos una dosis de un fármaco, pudiendo moverse un tapón dentro del cartucho,

B) proporcionar una unidad de accionamiento que puede ser conectada a la unidad de cartucho, comprendiendo la unidad de accionamiento un vástago de pistón y un mecanismo, en el que el mecanismo está configurado para mover el vástago de pistón en una distancia de retroceso cuando el mecanismo cambia desde un estado activado a un estado desactivado.

C) activar el mecanismo,

D) medir la posición de la extremidad proximal del tapón con respecto a un punto de referencia predeterminado en la unidad del cartucho,

E) medir la posición de la extremidad distal del vástago de pistón con respecto a un punto de referencia predeterminado en la unidad de accionamiento,

F) derivar, a partir de los resultados de las mediciones realizadas en las operaciones D) y E), información indicativa para una posición relativa de la extremidad distal del vástago de pistón y de la extremidad proximal del tapón,

G) desactivar el mecanismo de tal manera que el vástago de pistón esté desplazado en la distancia de retroceso,

H) conectar la unidad de cartucho y la unidad de accionamiento entre sí de tal manera que el vástago de pistón y el tapón estén dispuestos a una distancia inicial uno del otro cuando el mecanismo está desactivado.

5 Por medio del mecanismo activado, puede ser eliminada la holgura entre componentes móviles del dispositivo. Por consiguiente, se permite una medición muy fiable que da como resultado un dispositivo de elevada precisión de dosis sin una operación de cebado que ha de ser realizada por el usuario.

Desde luego, las características descritas anteriormente en conexión con diferentes aspectos y realizaciones pueden ser combinadas entre sí y con características descritas a continuación.

Otras características y refinamientos resultan evidentes a partir de la siguiente descripción de las realizaciones ejemplares en conexión con las figuras adjuntas.

10 La fig. 1 muestra esquemáticamente una vista lateral en sección de un dispositivo de administración de fármaco.

La fig. 2 muestra esquemáticamente una vista lateral en sección del dispositivo de administración de fármaco de la fig. 1 después de haber realizado una operación de ajuste de dosis.

La fig. 3 muestra esquemáticamente una vista lateral en sección del dispositivo de administración de fármaco de la fig. 1 durante el ensamblaje.

15 La fig. 4 muestra esquemáticamente el dispositivo de administración de fármaco de la fig. 3 después de haber completado el ensamblaje.

La fig. 5 muestra esquemáticamente una vista lateral en perspectiva del dispositivo de administración de fármaco de la fig. 5.

20 Las figs. 6A a 6C muestran esquemáticamente una vista lateral en sección de partes del dispositivo de administración de fármaco de la fig. 1 en diferentes estados de funcionamiento.

Las figs. 7A y 7B muestran esquemáticamente una vista lateral en perspectiva de partes del dispositivo de administración de fármaco de la fig. 1.

La fig. 7C muestra esquemáticamente una vista lateral en sección de las partes del dispositivo de administración de fármaco mostrado en las figs. 7A y 7B.

25 La fig. 7D muestra esquemáticamente una vista inferior de las partes del dispositivo de administración de fármacos mostrado en las figs. 7A a 7C.

Elementos similares, elementos de la misma clase y elementos que actúan de manera idéntica pueden estar provistos con los mismos números de referencia en las figuras.

30 En las figs. 1 y 2 se ha mostrado un dispositivo 1 de administración de fármaco. El dispositivo 1 de administración de fármaco comprende un alojamiento 4. El dispositivo 1 de administración de fármaco y el alojamiento 4 tienen una extremidad distal y una extremidad proximal. La extremidad distal está indicada por la flecha 17. La extremidad proximal está indicada por la flecha 18. El término "extremidad distal" designa la extremidad del dispositivo 1 de administración de fármaco o un componente del mismo que está previsto o ha de ser previsto más próximo a una extremidad de dispensación del dispositivo 1 de administración de fármaco. El término "extremidad proximal" designa la extremidad del dispositivo 1 o un componente del mismo que está previsto o ha de ser previsto más alejado de la extremidad de dispensación del dispositivo 1. La extremidad distal y la extremidad proximal están separadas entre sí en la dirección de un eje. El eje puede ser el eje longitudinal del dispositivo 1.

35 El dispositivo 1 de administración de fármaco comprende un soporte 2 de cartucho. El dispositivo 1 de administración de fármaco comprende un cartucho 3. El cartucho 3 es retenido dentro del soporte 2 de cartucho. El soporte 2 de cartucho estabiliza la posición del cartucho 3 mecánicamente. El soporte 2 de cartucho puede ser conectado, mediante una aplicación roscada, mediante una soldadura o mediante una fijación por salto elástico al alojamiento 4. El soporte 2 del cartucho y el alojamiento 4 están conectados de manera que no se pueden separar uno del otro. Un capuchón 6 puede ser asegurado al dispositivo 1 de administración de fármaco para proteger el dispositivo 1, y en particular, el soporte 2 de cartucho o el cartucho 3 de influencias medioambientales, por ejemplo cuando el dispositivo 1 no es utilizado.

45 El cartucho 3 contiene un fármaco 16, preferiblemente una pluralidad de dosis del fármaco 16. El término "fármaco", como es usado aquí, quiere decir una formulación farmacéutica que contiene al menos un compuesto farmacéuticamente activo,

50 en el que en una realización el compuesto farmacéuticamente activo tiene un peso molecular de hasta 1500 Da y/o es un péptido, una proteína, un polisacárido, una vacuna, un ADN, un ARN, una enzima, un anti-alojamiento o un fragmento del mismo, una hormona o un oligonucleótido, o una mezcla de los compuestos farmacéuticamente activos antes mencionados,

en el que en otra realización el compuesto farmacéutico agente activo es útil para el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes mellitus o complicaciones asociadas con la diabetes mellitus tales como retinopatía diabética, desordenes tromboembolismo tal como un tromboembolismo venoso o pulmonar profundo, síndrome coronario agudo (ACS), angina, infarto de miocardio, cáncer, degeneración macular, inflamación, fiebre del heno, arterioesclerosis y/o artritis reumatoide,

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

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

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

- 15 Los derivados de insulina son por ejemplo insulina humana B29-N-miristoil-des(B30); insulina humana B29-N-palmitoil-des(B30); insulina humana B29-N-miristoil; insulina humana B29-N-palmitoil; insulina humana B28-N-miristoil LysB28ProB29; insulina humana B28-N-palmitoil LysB28ProB29; insulina humana B30-N-miristoil-ThrB29LysB30; insulina humana B30-N-palmitoil-ThrB29LysB30; insulina humana B29-N-(N-palmitoil-Y-glutamil)-des(B30); insulina humana B29-N-(N-litocolil-Y-glutamil)-des(B30); insulina humana B29-N-(ω -carboxiheptadecanoil)-des(B30) e insulina humana B29-N-(ω -carboxiheptadecanoil).

- 20 Exendin-4 por ejemplo significa Exendin-4(1-39), un péptido de la secuencia H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂.

Los derivados de Exendin- 4 son por ejemplo seleccionados de la siguiente lista de compuestos:

- H-(Lys)4-des Pro 36, des Pro37, Exendin-4(1-39)-NH₂,
- 25 H-(Lys)5-des Pro 36, des Pro37, Exendin-4(1-39)-NH₂,
des Pro36 Exendin-4(1-39),
des Pro36 [Asp28] Exendin-4(1-39),
des Pro36 [IsoAsp28] Exendin-4(1-39),
des Pro36 [Met(0)14, Asp28] Exendin-4(1-39),
- 30 des Pro36 [Met(0)14, IsoAsp28] Exendin-4(1-39),
des Pro36 [Trp(02)25, Asp28] Exendin-4(1-39),
des Pro36 [Trp(02)25, IsoAsp28] Exendin-4(1-39),
des Pro36 [Met(0)14, Trp(02)25, Asp28] Exendin-4(1-39),
des Pro36 [Met(0)14, Trp(02)25, IsoAsp28] Exendin-4(1-39),
- 35 des Pro36 [Asp28] Exendin-4(1-39),
des Pro36 [IsoAsp28] Exendin-4(1-39),
des Pro36 [Met(0)14, Asp28] Exendin-4(1-39),
des Pro36 [Met(0)14, IsoAsp28] Exendin-4(1-39),
des Pro36 [Trp(02)25, Asp28] Exendin-4(1-39),
- 40 des Pro36 [Trp(02)25, IsoAsp28] Exendin-4(1-39),
des Pro36 [Met(0)14, Trp(02)25, Asp28] Exendin-4(1-39),
des Pro36 [Met(0)14, Trp(02)25, IsoAsp28] Exendin-4(1-39),

en los que el grupo -Lys6-NH₂ puede ser unido al término C del derivado del Exendin-4:

- o un derivado de Exendin-4 de la secuencia
 des Pro36 Exendin-4(1-39)-Lys6-NH2 (AVE0010),
 H-(Lys)6-des Pro36 [Asp28] Exendin-4(1-39)- Lys6-NH2,
 des Asp28 Pro36, Pro37, Pro38Exendin-4(1-39)-NH2,
 5 H-(Lys)6-des Pro36, Pro38 [Asp28] Exendin-4(1-39)-NH2,
 H-Asn-(Glu)5des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendin-4(1-39)-NH2,
 des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
 H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
 H-Asn-(Glu)5des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
 10 H-(Lys)6-des Pro36, [Trp(02)25, Asp28] Exendin-4(1-39)-Lys6-NH2,
 H-des Asp28, Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(02)25] Exendin-4(1-39)-NH2,
 H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(02)25, Asp28] Exendin-4(1-39)-NH2,
 H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(02)25, Asp28] Exendin-4(1-39)-NH2,
 des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(02)25, Asp28] Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
 15 H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(02)25, Asp28] Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
 H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(02)25, Asp28] Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
 H-(Lys)6-des Pro36, [Met(0)14, Asp28] Exendin-4(1-39)-Lys6-NH2,
 des Met(0)14 Asp28, Pro36, Pro37, Pro38 Exendin-4(1-39)-NH2,
 H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(0)14, Asp28] Exendin-4(1-39)-NH2,
 20 H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(0)14, Asp28] Exendin-4(1-39)-NH2,
 des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(0)14, Asp28] Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
 H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(0)14, Asp28] Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
 H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(0)14, Asp28] Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
 H-(Lys)6-des Pro36 [Met(0)14, Trp(02)25, Asp28] Exendin-4(1-39)-Lys6-NH2,
 25 H-des Asp28, Pro36, Pro37, Pro38 [Met(0)14, Trp(02)25] Exendin-4(1-39)-NH2,
 H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(0)14, Asp28] Exendin-4(1-39)-NH2,
 H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(0)14, Trp(02)25, Asp28] Exendin-4(1-39)-NH2,
 des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(0)14, Trp(0)25, Asp28] Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH2,
 H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(0)14, Trp(0)25, Asp28] Exendin-4(S1-39)-(Lys)6-NH2,
 30 H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met(0)14, Trp(02)25, Asp28] Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH2;

o bien una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los derivados de Exendin-4 antes mencionados.

Las hormonas son por ejemplo hormonas de la hipófisis u hormonas del hipotálamo o péptidos activos regulatorios y sus antagonistas como es recogido en la Lista Rote ed. 2008, Capítulo 50, tal como Gonadotropina (Folitropina, Lutropina, Coriongonadotropina, Menotropina), Somatropina (Somatropin), Desmopresina, Terlipresina, Gonadorrelina, Triptorrelina, Leuprorrelina, Buserrelina, Nafarrelina, Goserrelina.

Un polisacárido es por ejemplo un glucosaminoglicano, un ácido hialurónico, una heparina, una heparina de bajo peso molecular, o una heparina de peso molecular ultra bajo o un derivado de las mismas, o un sulfatado, por ejemplo una forma poli-sulfatada de los polisacáridos antes mencionados, y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

Anticuerpos son proteínas de plasma globular (~150kDa) que son también conocidas como inmunoglobulinas que comparten una estructura básica. Cuando tienen cadenas de azúcar añadidas a residuos aminoácidos, son glicoproteínas. La unidad funcional básica de cada anti-alojamiento es un monómero de inmunoglobulina (Ig) (que contiene solo una unidad de Ig), anticuerpos secretados pueden también ser diméricos con dos unidades de Ig como con IgA, tetraméricos con cuatro unidades de Ig como el IgM de pescado teleosteo, o pentaméricos con cinco unidades de Ig, como el IgM de mamíferos.

El monómero Ig es una molécula en forma de "Y" que consiste de cuatro cadenas de polipéptidos, dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas conectadas por enlaces de disulfuro entre residuos de cisteína. Cada cadena pesada es de aproximadamente 440 aminoácidos de largo, cada cadena ligera es de aproximadamente 220 aminoácidos de largo. Las cadenas pesadas y ligeras contienen cada una enlaces de disulfuro entre cadenas que estabilizan su plegado. Cada cadena está compuesta de dominios estructurales llamados dominios de Ig. Estos dominios contiene aproximadamente 70-110 aminoácidos y están clasificados en diferentes categorías (por ejemplo, variable o V, y constante o C) de acuerdo con su tamaño y su función. Tienen un pliegue de inmunoglobulina característico en el que dos láminas β crean un forma de "sándwich", mantenidas juntas por interacciones entre cisteínas conservadas y otros aminoácidos cargados.

Hay cinco tipos de cadena pesada de Ig de mamífero denominadas por α , δ , ϵ , γ , y μ . El tipo de cadena pesada presente define el isotipo de anti-alojamiento; estas cadenas son encontradas en anticuerpos IgA, IgD, IgE, IgG, e IgM, respectivamente.

Las distintas cadenas pesadas difieren de tamaño y composición; α y γ contienen aproximadamente 450 aminoácidos y δ aproximadamente 500 aminoácidos, mientras que μ y ϵ tienen aproximadamente 550 aminoácidos. Cada cadena pesada tiene dos regiones, la región constante (C) y la región variable (V). En una especie, la región constante es esencialmente idéntica en todos los anticuerpos del mismo isotipo, pero difiere en anticuerpos de diferentes isotipos. Las cadenas pesadas γ , α y δ tienen una región constante compuesta de tres dominios Ig diferentes en tándem, y una región de articulación para flexibilidad añadida; las cadenas pesadas μ y ϵ tienen una región constante compuesta de cuatro dominios de inmunoglobulina. La región variable de la cadena pesada difiere en anticuerpos producidos por diferentes células B, pero es la misma para todos los anticuerpos producidos por una sola célula B o un clon de célula B. La región variable de cada cadena pesada es aproximadamente de 110 aminoácidos de largo y está compuesta de un único dominio Ig.

En los mamíferos, hay dos tipos de cadena ligera de inmunoglobulina denominados por λ y κ . Una cadena ligera tiene dos dominios sucesivos: un dominio constante (CL) y un dominio variable (VL). La longitud aproximada de una cadena ligera es de 211 a 217 aminoácidos. Cada anti-alojamiento contiene dos cadenas ligeras que son siempre idénticas; solo un tipo de cadena ligera, κ y λ , está presente por anti-alojamiento en los mamíferos.

Aunque la estructura general de todos los anticuerpos es muy similar, la única propiedad de un anti-alojamiento dado viene determinada por las regiones variables (V), como se ha detallado anteriormente. Más específicamente, bucles variables, tres de cada una de las cadenas ligera (VL) y tres de las cadenas pesadas (VH), son responsables de unirse al antígeno, es decir para su especificidad antigénica. Debido a los CDR procedentes tanto de VH como de VL, los dominios contribuyen a la zona de unión antigénica, es la combinación de las cadenas pesada y ligera, y no una en solitario, lo que determina la especificidad antigénica final.

Un "fragmento anti-alojamiento" contiene al menos un fragmento de unión antigénica como se ha definido anteriormente, y exhibe esencialmente la misma función y especificidad que el anti-alojamiento completo del que es derivado el fragmento. La digestión proteolítica limitada con papaína divide el prototipo Ig en tres fragmentos. Dos fragmentos terminales de aminoácido idénticos, conteniendo cada uno una cadena L entera y aproximadamente la mitad de una cadena H, son los fragmentos de unión antigénica (Fab). El tercer fragmento, similar de tamaño pero que contiene la mitad del terminal carboxilo de ambas cadenas pesadas con su enlace de disulfuro entre cadenas, es el fragmento cristizable (Fc). El Fc contiene carbohidratos, aglutinante de complemento, y zonas de aglutinante de FcR. La digestión limitada de pepsina produce un único fragmento $F(ab')_2$ que contiene tanto las piezas de Fab como la región de articulación, incluyendo el enlace de disulfuro entre cadenas H-H. El $F(ab')_2$ es divalente para unión antigénica. El enlace de disulfuro de $F(ab')_2$ puede ser dividido con el fin de obtener Fab'. Además, las regiones variables de las cadenas pesada y ligera pueden ser fundidas juntas para formar un único fragmento variable de cadena (scFv).

Las sales farmacéuticamente aceptables son por ejemplo sales de adición ácidas y sales básicas. Las sales de adición ácidas son por ejemplo sales de HCl o HBr. Las sales básicas son por ejemplo sales que tienen un catión seleccionado a partir de álcali o alcalino, por ejemplo, Na^+ , o K^+ , o Ca^{2+} , o un ión amonio $N^+(R1)(R2)(R3)(R4)$, en que R1 a R4 independientemente entre sí significan: hidrógeno, un grupo C1-C6-alquilo opcionalmente sustituido, un grupo C2-C6-alqueno opcionalmente sustituido, un grupo C6-C10-arilo opcionalmente sustituido, o un grupo C6-C10-heteroarilo opcionalmente sustituido. Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables están descritos en "Remington's Pharmaceutical Sciences" 17. ed. Alfonso R. Gennaro (Ed.) Mark Publishing Company, Easton, Pa., Estados Unidos de

Norteamérica, 1985 y en la Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.

Solvatos farmacéuticamente aceptables son por ejemplo los hidratos.

5 Un tapón 5 es retenido deslizablemente dentro del cartucho 3. El tapón 5 cierra herméticamente el cartucho 3 de manera proximal. El movimiento del tapón 5 en la dirección distal con respecto al cartucho 3 hace que el fármaco 16 sea dispensado desde el cartucho 3. En un estado inicial del dispositivo 1, es decir el estado en el que es suministrado desde el fabricante antes de ajustar y dispensar una primera dosis, el tapón 5 está dispuesto en una posición de extremidad proximal con respecto al cartucho 3. El cartucho 3 puede estar completamente lleno en el estado inicial, por ejemplo no se ha dispensado fármaco 16 aún desde el cartucho 3.

10 El dispositivo 1 de administración de fármaco puede ser un dispositivo del tipo pluma, en particular un inyector de tipo pluma. El dispositivo 1 está configurado preferiblemente para dispensar dosis fijas del fármaco 16, es decir dosis que no pueden ser variadas por un usuario. El dispositivo 1 es un dispositivo reutilizable, lo que significa que el cartucho 3 puede ser reemplazado. En particular durante una operación de reposición, por el reemplazamiento de un cartucho para dispensar una pluralidad de dosis desde el cartucho de reemplazamiento. Alternativamente, el dispositivo 1 puede ser un dispositivo 1 desechable lo que significa que el cartucho 3 está conectado de modo que no se puede separar del soporte 2 del cartucho.

15 El dispositivo 1 comprende un mecanismo de accionamiento 7A, 7B, 13, 14. El mecanismo de accionamiento es utilizado para ajustar y dispensar una dosis del fármaco 16. Para detalles del mecanismo de accionamiento, se hace referencia al documento WO 2008/058666 A1 previamente mencionado.

20 El dispositivo 1 comprende un vástago 9 de pistón. El vástago 9 de pistón está configurado para operar a través del alojamiento 4 del dispositivo 1.

25 En una realización (véanse las figs. 1, 2 y 7A a 7D) del dispositivo 1, la longitud del vástago 9 de pistón puede ser variada. Esto puede conseguirse por medio de un miembro de ajuste 10. El miembro de ajuste de 10 puede ser parte del vástago 9 de pistón. El miembro de ajuste 10 puede estar dispuesto desplazablemente sobre el vástago 9 de pistón. El miembro de ajuste 10 puede estar dispuesto en la extremidad distal del vástago 9 de pistón. El miembro de ajuste 10 puede estar conectado al vástago 9 de pistón y puede ser desplazado con respecto al vástago 9 de pistón, preferiblemente a lo largo del eje longitudinal del vástago de pistón, por ejemplo en dirección axial para aumentar o reducir la longitud del vástago 9 de pistón antes del montaje final del dispositivo 1, que es descrito posteriormente con más detalle. En una realización alternativa, la longitud del vástago 9 de pistón es fija (véase la realización de la fig. 5).

30 En la realización en las que la longitud del vástago 9 de pistón es variable, el miembro de ajuste 10 está interconectado con una sección de extremidad distal del vástago 9 de pistón que mira hacia el tapón 5. Consecuentemente, al menos el miembro de ajuste 10 ha de estar dispuesto entre el vástago 9 de pistón y el tapón 5. El miembro de ajuste 10 sirve por ello como una especie de miembro de interfaz destinado a compensar variaciones de la distancia y/o posición relativa mutuas del vástago 9 de pistón y del tapón 5 que puede ocurrir, por ejemplo, debido a tolerancias de fabricación y/o de montaje. El vástago 9 de pistón puede además comprender al menos un medio de interbloqueo. El medio de interbloqueo está adaptado para interactuar con el miembro de ajuste 10 y/o con el vástago 9 de pistón para bloquear mutuamente en posición el miembro de ajuste 10 y el vástago 9 de pistón en una posición relativa arbitraria entre sí. En particular, la posición axial del miembro de ajuste 10 con relación al vástago 9 de pistón puede ser modificada continuamente, preferiblemente para eliminar dichas tolerancias de fabricación y montaje. Una vez que el miembro del ajuste 10 ha sido posicionado en una configuración de eliminación de tolerancias con el vástago 9 de pistón, su posición relativa al vástago 9 de pistón puede ser bloqueada bien permanentemente o de modo que se puede separar por medio de al menos un medio de interbloqueo. Durante un procedimiento de eliminación de tolerancias, por ejemplo durante el proceso de montaje como se ha descrito a continuación, el miembro de ajuste 10 y el vástago 9 de pistón son mutuamente desplazables uno con respecto al otro. En otras palabras, pueden ser desplazables telescópicamente en dirección axial. Una vez que se ha alcanzado la configuración de eliminación de tolerancias, el miembro de ajuste 10 y el vástago 9 de pistón pueden ser bloqueados entre ellos mutuamente de tal manera que, el vástago 9 de pistón es dejado que transfiera un empuje o fuerza respectivo al tapón 5 requerido para desplazar el tapón 5 en dirección distal. Teniendo el vástago 9 de pistón y el miembro de ajuste 10 fijado o conectado de manera desplazable al mismo, la dimensión y extensión axial total del vástago 9 de pistón resulta variable, en particular para el propósito de eliminación de tolerancias.

35 40 45 50 55 En otra realización preferida (véanse las figs. 7A a 7C), el miembro de ajuste 10 y el vástago 9 de pistón están aplicados por roscado con el fin de desplazar parcialmente el vástago 9 de pistón y el miembro de ajuste 10 relativamente entre sí. El miembro de ajuste 10 y el vástago 9 de pistón están aplicados mediante roscado por cooperación mecánica de una rosca interna 23 del miembro de ajuste (véase la fig. 7C) y un fileteado exterior 12 del vástago de pistón (véanse las figs. 7A y 7C). La rosca es preferiblemente auto-bloqueante. Por medio de la aplicación por roscado del miembro de ajuste 10 y del vástago 9 de pistón, las dimensiones axiales totales del vástago 9 de pistón pueden ser modificadas de un modo continuo. Aquí, el medio de interbloqueo está además adaptado para inhibir una rotación relativa auto-activable del vástago 9 de pistón y del miembro de ajuste 10. Por tanto, el medio de interbloqueo impide, que el miembro de ajuste 10 gire de manera autónoma con respecto al vástago 9 de pistón y viceversa. Por medio de la aplicación por roscado, pueden ser transferidas fuerzas y empuje dirigidos axialmente, por ejemplo desde el mecanismo de accionamiento a

través del vástago 9 de pistón al miembro de ajuste 10 y finalmente al tapón 5.

Como el medio de interbloqueo está diseñado para impedir la rotación relativa auto-activable del vástago 9 de pistón y del miembro de ajuste 10, el propio medio de interbloqueo puede no tener que soportar esas fuerzas o empuje respectivos axiales relativamente grandes, que se requieren para desplazar el tapón 5 en la dirección distal.

- 5 En otro aspecto preferido (véase la fig. 7C), el miembro de ajuste 10 comprende un receptáculo roscado, que está adaptado para recibir una parte de base distal roscada del vástago 9 de pistón.

10 En una realización alternativa (no mostrada explícitamente), el vástago 9 de pistón comprende un receptáculo roscado en su sección de extremidad distal, que está adaptado para recibir una parte de base proximal roscada de manera correspondiente del miembro de ajuste 10. Por tanto, la aplicación por roscado del vástago 9 de pistón y del miembro de ajuste 10 puede ser implementada en general de cualquier forma.

15 En otro aspecto preferido (véase la fig. 7D), el medio de interbloqueo comprende al menos un miembro de lengüeta 24 cargado elásticamente que está adaptado para aplicarse con una parte 25 de superficie corrugada del miembro de ajuste 10 o del vástago 9 de pistón. Preferiblemente, el medio de interbloqueo puede aplicarse positivamente con una pared lateral del receptáculo bien del miembro de ajuste 10 o bien del vástago 9 de pistón. Adicionalmente, el medio de interbloqueo está dispuesto preferiblemente sobre esa parte o componente que comprende la parte de base.

20 En otra realización preferida, el miembro de lengüeta 24 está dispuesto lateralmente desplazado con respecto a la parte de base. Con respecto al plano transversal del vástago 9 de pistón que se extiende perpendicular al eje longitudinal del vástago de pistón, la parte de base que sobresale axialmente está típicamente dispuesta en el centro del miembro de ajuste 10. Aquí, el miembro de lengüeta 24 cargado elásticamente está dispuesto y desplazado con un desplazamiento lateral o radial con respecto a la parte de base. Por tanto, la disposición mutua de la parte de base del miembro de lengüeta 24 es tal que se forma un espacio allí entre ellos adaptado para recibir una sección de pared lateral del receptáculo.

25 En otra realización preferida, la sección de pared lateral que mira hacia adentro radialmente del receptáculo está roscada con el fin de proporcionar una aplicación por roscado con la parte de base roscada de manera correspondiente. La sección de pared lateral del receptáculo en su lado que mira hacia fuera está preferiblemente corrugada o comprende una estructura con nervios, por medio de la cual puede establecerse una especie de aplicación positiva o por fricción del receptáculo y del miembro de lengüeta con el fin de impedir la rotación relativa auto-activable del receptáculo con relación a la parte de base.

30 En una realización alternativa también se puede concebir, que una sección de pared lateral del receptáculo que mira hacia afuera esté roscada y en la que una sección de pared lateral de dicho receptáculo que mira hacia adentro está corrugada o comprende una estructura superficial con nervios. En tales realizaciones, los miembros de lengüeta cargados elásticamente están dispuestos de manera preferible radialmente hacia adentro con respecto a la aplicación roscada del miembro de ajuste 10 y del vástago 9 de pistón.

35 La aplicación e interacción mutuas de los miembros de lengüeta cargados elásticamente y de la superficie corrugada proporcionan una especie de característica de fijación por salto elástico. Dependiendo del número total de nervios u ondulaciones que se extienden longitudinalmente y del paso de la rosca puede conseguirse un ajuste fino del vástago de pistón y del miembro de ajuste 10 del orden de sub-milímetros, preferiblemente del orden de 1/10 mm, incluso 1/100 mm.

40 En otra realización preferida (no mostrada explícitamente), las secciones de pared lateral roscadas y corrugadas del receptáculo están previstas al menos parcialmente desplazadas una con respecto a otra en dirección axial. Además, las ondulaciones o los nervios de dicha sección de pared comprenden una extensión axial sustancialmente correspondiente con una extensión axial total de las roscas mutuamente correspondientes de receptáculo y parte de base.

45 En otra realización preferida (no mostrada explícitamente), el vástago 9 de pistón comprende al menos dos miembros de lengüeta dispuestos en el vástago 9 de pistón y que son desplazados axialmente en dirección proximal con respecto a la sección de extremidad distal del vástago de pistón. Aquí, los miembros de lengüeta, que están preferiblemente dispuestos en oposición entre sí en el plano transversal comprenden partes de orejeta que apuntan radialmente hacia adentro que están adaptadas para aplicarse con la sección de pared lateral corrugada o con nervios de una extremidad proximal del miembro de ajuste 10 que comprende un receptáculo en forma de copa.

50 En otro aspecto (véanse las figs. 1 y 2), se pretende, que el miembro de ajuste 10 comprende una superficie de contacto en su sección de extremidad distal que mira hacia una sección de extremidad proximal del tapón 5 si el dispositivo 1 de administración de fármaco está en el estado inicial. La superficie de contacto o de tope es de forma sustancialmente plana y se extiende preferiblemente en el plano transversal, por tanto perpendicular a la extensión axial o longitudinal del vástago de pistón. Preferiblemente, la superficie exterior que mira distalmente del receptáculo en forma de copa del miembro de ajuste 10 sirve como una superficie de contacto.

55 A continuación, con un tope del vástago 9 de pistón y del tapón 5, puede quererse decir que el miembro de ajuste 10 hace tope con el tapón 5.

Las realizaciones previamente descritas del vástago 9 de pistón, el miembro de ajuste 10 y/o el medio de interbloqueo dan como resultado un vástago de pistón con longitud ajustable, que puede ser utilizado para compensar tolerancias de fabricación como se ha descrito más adelante. Como ya se ha descrito anteriormente además, en una realización alternativa del dispositivo 1, la longitud del vástago de pistón 9 puede ser fija. En este caso, las realizaciones previamente descritas pueden ser redundantes y las tolerancias pueden ser compensadas ajustando la posición de una conexión entre el soporte 2 del cartucho y el alojamiento 4. La eliminación de tolerancias da como resultado una posición inicial definida del vástago 9 de pistón con relación al tapón 5 después de que la conexión del soporte 2 de cartucho y del alojamiento 4 haya sido completada y antes de que la primera dosis de fármaco sea dispensada desde el cartucho 3.

El dispositivo 1 comprende un mecanismo, en particular un mecanismo de retroceso. El mecanismo comprende un miembro de resorte 15, por ejemplo un resorte helicoidal. El miembro de resorte 15, está axialmente asegurado dentro del alojamiento 4. El miembro de resorte 15 está montado de manera flexible dentro del alojamiento. El miembro de resorte 15 es flexible en la dirección axial. El miembro de resorte 15 está formado unitariamente con el alojamiento 4 o con una parte 7A del mecanismo de accionamiento o con una inserción del alojamiento. Por medio del mecanismo de retroceso, el vástago 9 de pistón es movido proximalmente en una distancia D de retroceso después de que se haya realizado una operación de administración de dosis, lo que es descrito posteriormente o con más detalle. La distancia D de retroceso puede ser menor de 1,0 mm. Preferiblemente, la distancia D de retroceso es menor de 0,5 mm. La distancia D de retroceso puede ser mayor de 0,1 mm. La distancia D de retroceso preferiblemente asciende a 0,3 mm, por ejemplo.

En el estado inicial del dispositivo, la extremidad distal del vástago 9 de pistón está prevista a una distancia inicial predeterminada de la extremidad proximal del tapón 5. La distancia inicial predeterminada es igual o menor que la distancia D de retroceso. En particular, la distancia inicial predeterminada puede ser definida por la distancia D de retroceso, que está descrita en conexión con el proceso de montaje del dispositivo 1. La distancia inicial predeterminada asciende a 0,2 mm, por ejemplo. Consecuentemente, en el estado inicial del dispositivo 1, el vástago 9 de pistón y el tapón 5 están dispuestos en una posición inicial predeterminada respectivamente entre sí. Las operaciones llevadas a cabo por el usuario, por ejemplo operaciones de cebado, para disponer el vástago 9 de pistón y el tapón 5 en una posición relativa predeterminada son redundantes.

El dispositivo 1 comprende un miembro de activación 14. El miembro de activación 14 está previsto al menos parcialmente dentro del alojamiento 4 del dispositivo 1. El miembro de activación 14 puede comprender un botón de dosis. El miembro de activación 14 puede comprender un miembro de accionamiento. El miembro de activación 14 es desplazable con respecto al alojamiento 4. El miembro de activación 14 puede estar posicionado en una primera posición (véase la fig. 6A) con respecto al alojamiento 4. La primera posición puede ser la posición más distal del miembro de activación 14 con respecto al alojamiento 4. Alternativamente, el miembro de activación 14 puede estar posicionado en una segunda posición con respecto al alojamiento 4 (véase la fig. 6B). La segunda posición del miembro de activación 14 puede ser una posición de retroceso o inicial. Alternativamente, el miembro de activación 14 puede estar posicionado en una tercera posición (véase la fig. 6C) con respecto al alojamiento 4. La tercera posición puede ser la posición más proximal del miembro de activación 14 con respecto al alojamiento 4. La segunda posición está prevista más proximal con respecto al alojamiento 4 que la primera posición. La tercera posición está prevista más proximalmente con respecto al alojamiento 4 que la segunda posición.

El miembro de activación 14 es posicionado en la primera posición después de que una operación de administración de dosis haya sido completada totalmente (véase la fig. 1). Cuando el miembro de activación 14 está en la primera posición, el mecanismo está activado. El miembro de activación 14 está posicionado en la segunda posición antes de que se inicie una operación de ajuste de dosis, por ejemplo en el estado inicial (véase la fig. 2). Cuando el miembro de activación 14 está en la segunda posición, el mecanismo está desactivado. El miembro de activación 14 es posicionado en la tercera posición después de que se haya completado una operación de ajuste de dosis. Cuando el miembro de activación 14 está en la tercera posición, el mecanismo está desactivado.

El miembro de activación 14 puede moverse desde la segunda o la tercera posición a la primera posición para activar el mecanismo del dispositivo 1. El miembro de activación 14 puede moverse desde la tercera posición a la primera posición para administrar una dosis ajustada del fármaco 16. El movimiento del miembro de activación 14 desde la tercera posición a la primera posición es transferido al vástago 9 de pistón por cooperación mecánica del miembro de activación 14 y del vástago 9 de pistón.

El miembro de activación 14 puede moverse desde la primera posición, es decir, la posición más distal, a la segunda posición, es decir la posición de retroceso o inicial, para desactivar el mecanismo del dispositivo 1. El movimiento del miembro de activación 14 para ser desplazado desde la primera posición a la segunda posición es transferido al vástago 9 de pistón para desplazar el vástago 9 de pistón en la distancia D de retroceso, lo que es descrito posteriormente o con más detalle.

El miembro de activación 14 puede ser movido además desde la segunda posición a la tercera posición para ajustar una dosis del fármaco 16. El movimiento del miembro de activación 14 para ser desplazado desde la segunda posición a la tercera posición se impide que sea transferido al vástago 9 de pistón por cooperación mecánica del alojamiento 4 y del vástago 9 de pistón.

La operación del mecanismo de retroceso es descrita a continuación en conexión con el ensamblaje y la operación del dispositivo 1.

Para ensamblar el dispositivo 1, se realizan las siguientes operaciones. Las operaciones pueden ser realizadas, pero no necesariamente en el orden dado a continuación. Obsérvese que las operaciones descritas subsiguientemente se aplican para el caso en que la longitud del vástago de pistón es ajustable. Ésta es a continuación denominada como la realización "A". El caso en que la posición de una conexión entre el alojamiento 4 y el soporte 2 de cartucho puede ser variada para compensar tolerancias que no requiere un vástago 9 de pistón con longitud ajustable es en lo que sigue denominado como realización "B" y está descrito posteriormente.

A.1) En una primera operación, es proporcionado el soporte 2 de cartucho que contiene el cartucho 3. El cartucho 3 está en un estado completamente lleno, En particular, el tapón 5 está dispuesto en la posición de extremidad proximal con respecto al cartucho 3.

A.2) En una segunda operación, es proporcionado el alojamiento 4 con el miembro de activación 14, el miembro de resorte 15 y el vástago 9 de pistón que está retenido en él. El miembro de activación 14 está en la segunda posición, estando así desactivado el mecanismo. En particular, el resorte 15 está en estado relajado. El alojamiento 4 no está aún conectado al soporte 2 del cartucho.

A.3) En una siguiente operación, el mecanismo de retroceso mencionado previamente es activado. Esto se consigue moviendo el miembro de activación 14 distalmente desde la segunda posición a la primera posición. La distancia en la que el miembro de activación 14 es movido de manera distal asciende a 0,6 mm, por ejemplo. La distancia puede ser mayor de 0,1 mm. La distancia puede ser menor de 2,0 mm. El miembro de activación 14 es movido contra una fuerza dirigida proximalmente proporcionada por el miembro de resorte 15. Por consiguiente, el miembro de resorte 15 es cargado cuando el miembro de activación 14 es movido distalmente. Cuando el miembro de activación 14 es movido a la primera posición, el vástago 9 de pistón es movido distalmente también. El vástago 9 de pistón es movido distalmente la mitad de la distancia por lo que el miembro de activación 14 es movido distalmente, por ejemplo. El vástago 9 de pistón es movido distalmente en 0,3 mm por ejemplo. Por consiguiente, la ventaja mecánica del dispositivo 1 asciende a 2:1 (véanse realizaciones de "cremallera y piñón" en el documento WO 2008/058666 A1). Cuando el miembro de activación 14 es posicionado en la primera posición, el mecanismo de retroceso es completamente activado.

A.4) En una siguiente operación, se mide la posición de la extremidad proximal del tapón 5 con respecto a un punto de referencia predeterminado en la unidad del cartucho. El punto de referencia puede estar situado en el cartucho 3 o en el soporte 2 del cartucho, por ejemplo (véase la fig. 3).

A.5) En una siguiente operación, se mide la posición de la extremidad distal del vástago 9 de pistón con respecto a un punto 19 de referencia predeterminado en el alojamiento 4 (véase la fig. 3).

A.6) En una siguiente operación, la posición relativa que tendrían la extremidad proximal del tapón 5 y la extremidad distal del vástago 9 de pistón cuando el soporte 2 del cartucho y el alojamiento 4 estuvieran conectados, estando activado el mecanismo es calculada a partir de los resultados de las mediciones realizadas en las dos operaciones previas (operaciones (A.4) y A.5)), por ejemplo basándose en las dimensiones conocidas y fiables del soporte 2 del cartucho y del alojamiento 4, los valores medidos y la posición de las marcas en el soporte 2 del cartucho y del alojamiento 4. Esta posición relativa es preferiblemente tal que, cuando el mecanismo es activado y el dispositivo 1 está completamente ensamblado, el tapón 5 no es comprimido o es sólo mínimamente comprimido por el vástago 9 de pistón. La posición relativa es preferible tal que, cuando el mecanismo es activado y el dispositivo 1 está completamente ensamblado, el tapón 5 y el vástago 9 de pistón hacen tope justo uno con otro, o hay una pequeña distancia entre ellos.

A.7) En una siguiente operación, el mecanismo es desactivado. Esto se consigue liberando el miembro de activación 14. Una vez liberado, el miembro de activación 14 es movido automáticamente desde la primera posición a la segunda posición debido a la fuerza dirigida proximalmente ejercida sobre el miembro de activación 14 por el miembro de resorte 15. El movimiento del miembro de activación 14 desde la primera posición a la segunda posición es transferido al vástago 9 de pistón de tal modo que el vástago 9 de pistón es desplazado en la distancia D de retroceso. El vástago 9 de pistón es desplazado en una distancia D de retroceso que asciende a 0,3 mm por ejemplo. Cuando el miembro de activación 14 está en la segunda posición, el mecanismo está completamente desactivado.

A.8) En una siguiente operación, se comprueba si la posición relativa calculada en la operación A.6) corresponde a una posición relativa predeterminada. La posición relativa predeterminada puede ser elegida de tal manera que, cuando el mecanismo es activado y el dispositivo 1 está totalmente ensamblado, el tapón 5 no es comprimido o es sólo ligeramente comprimido por el vástago 9 de pistón. Por tanto, la posición relativa predeterminada debería ser elegida de tal manera que el tope mutuo del tapón 5 y del vástago 9 de pistón sea tal que el vástago 9 de pistón no aplique aún una presión o empuje sustancial al tapón 5 con el fin de impedir la generación de gotita.

A.9) Si la posición relativa que fue calculada en la operación A.6) no corresponde a la posición relativa predeterminada (véase la operación 8)), la longitud del vástago 9 de pistón puede ser variada como se ha descrito anteriormente.

Si la posición relativa que fue calculada en la operación A.6) es tal que habría un espacio entre la extremidad distal del

vástago 9 de pistón y la extremidad proximal del tapón 5 cuando el mecanismo es activado y el dispositivo 1 está completamente ensamblado, la longitud del vástago 9 de pistón es agrandada roscando el miembro de ajuste 10 en la dirección distal con respecto al vástago 9 de pistón. De otro modo podría ocurrir una sub-dosificación, que podría tener consecuencias letales o incluso fatales para el usuario.

5 Si, por otro lado, la posición relativa que fue calculada en la operación A.6) es tal que la distancia entre la extremidad proximal del tapón 5 y la extremidad distal del vástago 9 de pistón era demasiado pequeña cuando el dispositivo 1 está ensamblado, el vástago 9 de pistón comprimiría fuertemente el tapón 5. Esto podría conducir a gotitas del fármaco 16 o incluso a una sobredosificación. Por consiguiente, en este caso la longitud del vástago 9 del pistón es reducida roscando el miembro de ajuste 10 en la dirección proximal con respecto al vástago 9 de pistón.

10 Después de ajustar la longitud del vástago 9 de pistón, se repiten las operaciones A.3) a A.8). Si entonces, de nuevo, la posición relativa que fue calculada en la operación A.6) no corresponde a la posición relativa predeterminada, se repite de nuevo la operación A.8).

A.10) Si, después de haber realizado la operación A.8) y, opcionalmente, la operación A.9) la posición relativa que fue calculada en la operación A.6) corresponde a la posición relativa predeterminada, el soporte 2 del cartucho y el alojamiento 4 son movidos uno hacia otro (flecha 21 en la fig. 4) y conectados entre sí (véase la fig. 4). Por ello, el soporte 2 del cartucho y el alojamiento 4 son conectados de manera que no se pueden separar mediante roscado o fijación por salto elástico del soporte 2 del cartucho y del alojamiento 4 entre sí. Por ello, los medios de conexión, por ejemplo dos roscas que se acoplan o dos elementos de fijación por asalto elástico que se acoplan, están previstos en una posición fija con respecto al alojamiento 4 y al soporte 2 del cartucho.

20 A continuación, se han descrito las operaciones para ensamblar el dispositivo 1 de acuerdo con la realización "B". En la realización "B", la longitud del vástago 9 de pistón puede ser fija y el vástago 9 de pistón puede no ser utilizado para compensar las tolerancias.

Con relación a las operaciones B.1) a B.5) se hace referencia a las operaciones A.1) a A.5), que también se aplican para el caso en que la longitud del vástago 9 de pistón no es ajustable.

25 B.6) En una siguiente operación, una posición de conexión para una conexión del soporte 2 del cartucho y del alojamiento 4 es determinada a partir de los resultados de las mediciones realizadas en las operaciones B.4) y B.5), por ejemplo basándose en las dimensiones conocidas y fiables del soporte 2 del cartucho y del alojamiento 4, los valores medidos y la posición de las marcas en el soporte 2 del cartucho y en el alojamiento 4. Por ello, la posición de conexión es elegida de tal manera que si el alojamiento 4 y el soporte 2 del cartucho son conectados en la posición de conexión, el vástago 9 de pistón y el tapón 5 están dispuestos a una distancia inicial predeterminada uno del otro cuando el mecanismo está desactivado. En particular, se calcula a partir de las mediciones realizadas en las operaciones B.4) y B.5) qué posición de conexión deberían tener el soporte 2 del cartucho y el alojamiento 4 para conseguir la distancia inicial entre el tapón 5 y el vástago 9 de pistón cuando el dispositivo 1 está completamente ensamblado. Esta distancia es preferiblemente tal que, cuando el mecanismo es activado y el dispositivo 1 está completamente ensamblado, el tapón 5 no es comprimido o sólo es mínimamente comprimido por el vástago 9 de pistón. La distancia entre el vástago 9 de pistón y el tapón 5, cuando el mecanismo es activado, puede ser cero o mayor de cero. La distancia es preferiblemente tal que, cuando el mecanismo es activado y el dispositivo 1 está completamente ensamblado, el tapón 5 y el vástago 9 de pistón hacen tope uno con otro, o hay una pequeña distancia entre ellos.

40 B.7) En una siguiente operación, el mecanismo es desactivado. Con relación a la operación B.7) se hace referencia a la operación A.7) que se aplica también para la realización en la que la longitud del vástago 9 de pistón no es necesariamente ajustable.

B.8) En una siguiente operación, el soporte 2 del cartucho y el alojamiento 4 son movidos uno hacia el otro y conectados entre sí. Por ello, el soporte 2 del cartucho y el alojamiento 4 están conectados de manera que no se pueden separar mediante una soldadura, por ejemplo, lo que se ha mostrado en la fig. 5. El soporte 2 del cartucho y el alojamiento 4 son soldados entre sí mediante un láser, por ejemplo. El soporte 2 del cartucho y el alojamiento 4 son soldados entre sí a través de una superficie de soldadura 22, por ejemplo (fig. 5). Esto tiene la ventaja de que el soporte 2 del cartucho y el alojamiento 4 pueden ser llevados a posiciones relativas variables cuando se conectan el soporte 2 del cartucho y el alojamiento 4 entre sí. Por consiguiente, el vástago 9 de pistón y el tapón 5 pueden ser llevados a posiciones iniciales relativas variables. En particular, soldando el soporte 2 del cartucho y el alojamiento 4 entre sí, pueden establecerse distancias iniciales predeterminadas variables entre el vástago 9 de pistón y el tapón 4. Esto es posible ya que la superficie de soldadura 22 puede ser aplicada a distintos lugares sobre la superficie exterior del alojamiento 4 y del soporte 2 del cartucho. Por consiguiente, en este caso, el ajuste de la longitud del vástago 9 de pistón es redundante.

55 Cuando el soporte 2 del cartucho y el alojamiento 4 son conectados, en particular después de haber realizado la operación A.10) para la realización "A", o la operación B.8) para la realización "B", del dispositivo 1 está completamente ensamblado. A continuación, el dispositivo 1 está en el estado inicial previamente descrito. La distancia inicial entre la extremidad distal del vástago 9 de pistón y la extremidad proximal del tapón 5 es mayor de cero. La distancia inicial es definida por la distancia D de retroceso en que el vástago 9 de pistón ha sido movido proximalmente cuando el miembro

de activación 14 ha sido movido desde la primera posición a la segunda posición durante el proceso de ensamblaje. La distancia en el estado inicial puede corresponder a la distancia D de retroceso.

El dispositivo 1 es suministrado al usuario en el estado inicial. Para hacer funcionar el dispositivo 1 se realizan las siguientes operaciones:

- 5 Para ajustar una dosis del fármaco 16, el usuario mueve el miembro de activación 14 desde la segunda posición a la tercera posición (véase la fig. 2). El vástago 9 de pistón es mantenido en su posición por cooperación mecánica con el alojamiento 4. El vástago 9 de pistón está previsto a la distancia inicial predeterminada del tapón 5, que, en la fig. 2 corresponde a la distancia de retroceso.
- 10 Para administrar la dosis, el usuario mueve el miembro de activación 14 desde la tercera posición a la primera posición. El movimiento del miembro de activación 14 es transferido por ello al vástago 9 de pistón para dispensar la dosis. Cuando el miembro de activación 14 es movido distalmente, el miembro de resorte 15 es cargado, siendo así activado el mecanismo. Cuando el miembro de activación 14 está en la primera posición, el mecanismo está activado. La operación de administración de dosis es completada cuando el miembro de activación 14 está en la primera posición. Este estado está representado en la fig. 1.
- 15 El usuario libera ahora el miembro de activación 14. El miembro de activación 14 es movido automáticamente desde la primera a la segunda posición por el miembro de resorte 15. Por ello, el mecanismo es desactivado cuando el miembro de activación 14 es movido a la segunda posición, el vástago 9 de pistón es movido proximalmente en la distancia D de retroceso. La distancia D de retroceso es menor que la distancia en la que el vástago 9 de pistón es movido distalmente durante una operación de administración de dosis, es decir cuando el miembro de activación 14 es movido desde la tercera posición a la primera posición. La distancia D de retroceso asciende preferiblemente a menos del 30% de la distancia en la que el vástago 9 de pistón es movido distalmente durante una operación de administración de dosis. A continuación, el dispositivo 1 está listo para ajustar y dispensar otra dosis del fármaco 16.
- 20

Números de referencia

	1	Dispositivo de administración de fármaco
	2	Soporte de cartucho
	3	Cartucho
5	4	Alojamiento
	5	Tapón
	6	Capuchón
	7A	inserción
	7B	Mecanismo de accionamiento
10	9	Vástago de pistón
	10	Miembro de ajuste
	11	Superficie de soporte
	12	Rosca
	13	Mecanismo de accionamiento
15	14	Mecanismo de activación
	15	Miembro de resorte
	16	Fármaco
	17	Extremidad distal
	18	Extremidad proximal
20	19	Punto de referencia
	20	Distancia
	22	Plano de soldadura
	D	Distancia de retroceso
	23	Rosca interna
25	24	Miembro de lengüeta
	25	Parte de superficie

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo (1) de administración de fármaco que comprende:

- un alojamiento (4) que comprende una extremidad distal y una extremidad proximal,
- un cartucho (3) adaptado y previsto para contener al menos una dosis de un fármaco (16), estando un tapón (5) previsto de manera que se pueda mover dentro del cartucho (3), en el que en un estado inicial del dispositivo (1), el tapón (5) está previsto en una posición de extremidad proximal con respecto al cartucho (3),
- un vástago (9) de pistón adaptado y previsto para mover el tapón (5) en la dirección distal con respecto al cartucho (3) para administrar una dosis del fármaco (16),

en el que el dispositivo (1) comprende un mecanismo accionable de tal manera que, después de que se haya completado una operación de administración de dosis, el vástago (9) de pistón es movido a la dirección proximal con respecto al tapón (5) en una distancia (D) de retroceso,

caracterizado por que

en el estado inicial, una distancia entre una extremidad distal del vástago (9) de pistón y una extremidad proximal del tapón (5) es mayor de cero, estando definida la distancia entre el vástago (9) de pistón y el tapón (5) en el estado inicial por la distancia (D) de retroceso.

2. El dispositivo según la reivindicación 1, que comprende además un miembro de activación (14) que puede ser movido con respecto al alojamiento (4), en el que, el miembro de activación (14) puede ser movido entre una primera posición y una segunda posición, y en el que el movimiento del miembro de activación (14) para ser desplazado desde la primera posición a la segunda posición es transferido al vástago (9) de pistón para desplazar el vástago (9) de pistón en la distancia (D) de retroceso.

3. El dispositivo según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la distancia (D) de retroceso es mayor o igual a la distancia entre la extremidad distal del vástago (9) de pistón y la extremidad proximal del tapón (5) en el estado inicial.

4. El dispositivo según la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en el que el miembro de activación (14) puede además ser movido entre la segunda posición y una tercera posición, en el que el miembro de activación (14) es posicionado después de haber completado una operación de ajuste de dosis, en el que la tercera posición está prevista más proximalmente con respecto al alojamiento (4) que la segunda posición.

5. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, que comprende un miembro de resorte (15) que está montado dentro del alojamiento (4), en el que el miembro de resorte (15) está configurado y previsto para ejercer una fuerza sobre el miembro de activación (14) para mover el miembro de activación (14) desde la primera posición a la segunda posición, moviendo por ello el vástago (9) de pistón proximalmente en la distancia (D) de retroceso.

6. El dispositivo según la reivindicación 5, en el que la distancia (D) de retroceso es del orden de 0,1 a 1,0 mm.

7. El dispositivo según la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en el que la distancia (D) de retroceso es menor que la distancia en la que el vástago (9) de pistón es movido distalmente durante una operación de administración de dosis.

8. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones previas, en el que el vástago (9) de pistón está configurado de tal modo que la dimensión axial del vástago (9) de pistón puede ser variada.

9. Un método para ensamblar un dispositivo (1) de administración de fármaco, comprendiendo el método las siguientes operaciones:

A) Proporcionar una unidad de cartucho que comprende un cartucho (3) que contiene al menos una dosis de un fármaco (16), estando previsto un tapón (5) de manera que pueda moverse dentro del cartucho (3),

B) proporcionar una unidad de accionamiento que puede ser conectada a la unidad de cartucho, comprendiendo la unidad de accionamiento un vástago (9) de pistón y un mecanismo, en el que el mecanismo está configurado para mover el vástago (9) de pistón en una distancia (D) de retroceso cuando el mecanismo cambia desde un estado activado a un estado desactivado.

C) activar el mecanismo,

caracterizado por que se realizan las siguientes operaciones:

D) medir la posición de la extremidad proximal del tapón (5) con respecto a un punto de referencia predeterminado en la unidad del cartucho,

- E) medir la posición de la extremidad distal del vástago (9) de pistón con respecto a un punto de referencia predeterminado en la unidad de accionamiento,
- F) derivar, a partir de los resultados de las mediciones realizadas en las operaciones D) y E), información indicativa para una posición relativa de la extremidad distal del vástago (9) de pistón y de la extremidad proximal del tapón (5) cuando el soporte de cartucho y el alojamiento están conectados,
- 5 G) desactivar el mecanismo de tal manera que el vástago (9) de pistón sea desplazado en la distancia (D) de retroceso,
- H) conectar la unidad de cartucho y la unidad de accionamiento entre sí de tal manera que el vástago (9) de pistón y el tapón (5) estén dispuestos a una distancia inicial uno del otro cuando el mecanismo está desactivado.
- 10 10. El método según la reivindicación 9, en el que derivar la información comprende determinar a partir de los resultados de las mediciones una posición de conexión para una conexión de la unidad de cartucho y de la unidad de accionamiento de tal manera que si las unidades están conectadas por la conexión en la posición de conexión, el vástago (9) de pistón y el tapón (5) están dispuestos a la distancia inicial uno del otro cuando el mecanismo es desactivado.
11. El método según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en el que la conexión es una soldadura.
- 15 12. El método según la reivindicación 9, en el que, derivar la información comprende determinar a partir de los resultados de las mediciones una posición relativa de la extremidad proximal del tapón (5) y de la extremidad distal del vástago (9) de pistón si la unidad del cartucho y la unidad de accionamiento estuvieron conectadas por medios de conexión previstos en la unidad de cartucho y en la unidad de accionamiento.
- 20 13. El método según la reivindicación 12, que comprende además la operación de comprobar si la posición relativa de la extremidad proximal del tapón (5) y de la extremidad distal del vástago (9) de pistón corresponde a una posición relativa predeterminada de la extremidad proximal del tapón (5) y de la extremidad distal del vástago (9) de pistón.
14. El método según la reivindicación 13, en el que si la posición relativa no corresponde a la posición relativa predeterminada, modificar la dimensión axial del vástago (9) de pistón de tal manera que la posición relativa corresponda a la posición relativa predeterminada.
- 25 15. El método según la reivindicación 13 o la reivindicación 14, en el que la posición relativa predeterminada es elegida de tal manera que la distancia inicial entre la extremidad proximal del tapón (5) y la extremidad distal del vástago (9) de pistón es igual o ligeramente mayor de cero cuando el dispositivo (1) ha sido ensamblado y el mecanismo es activado.

FIG 2

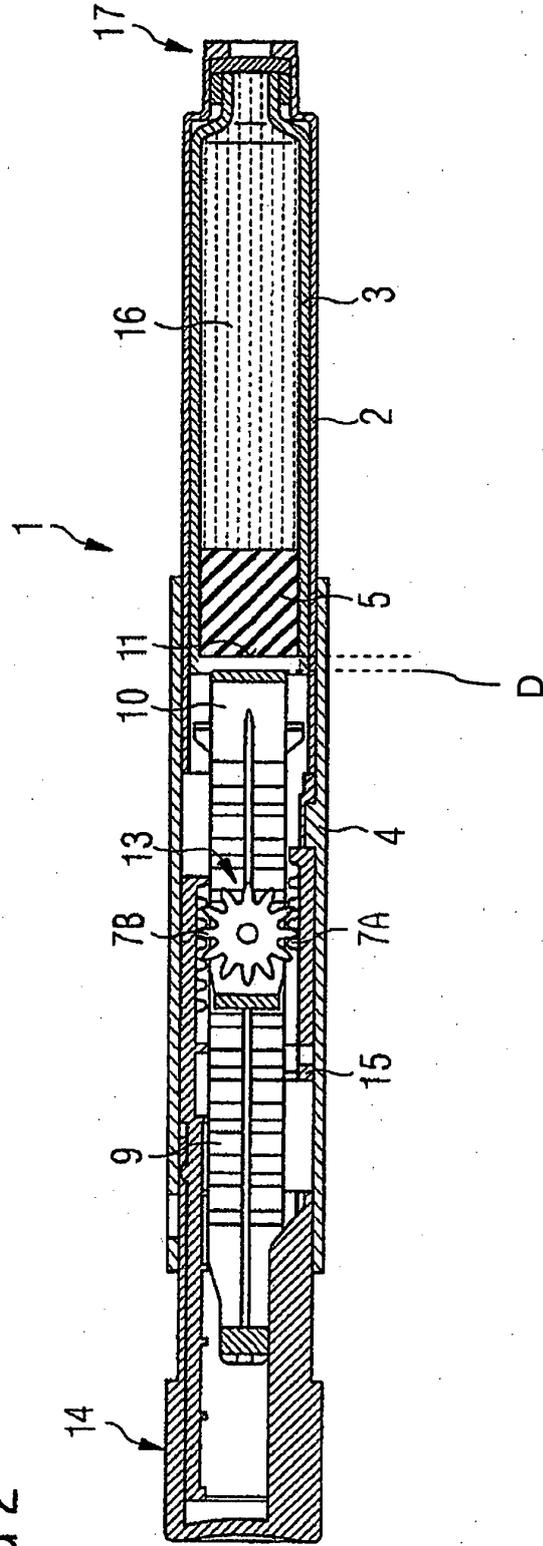
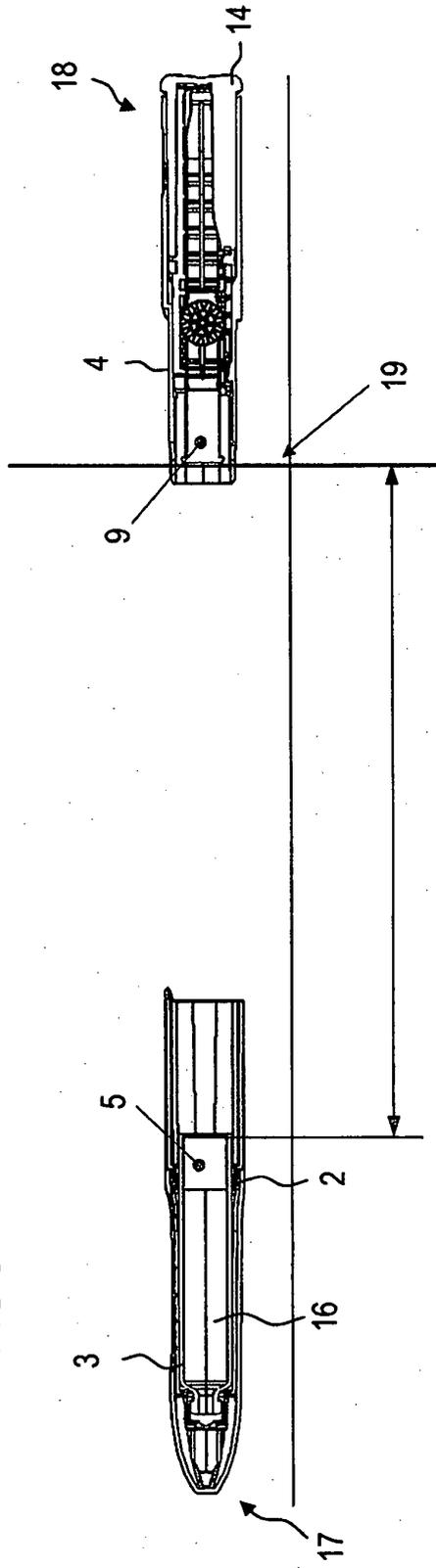
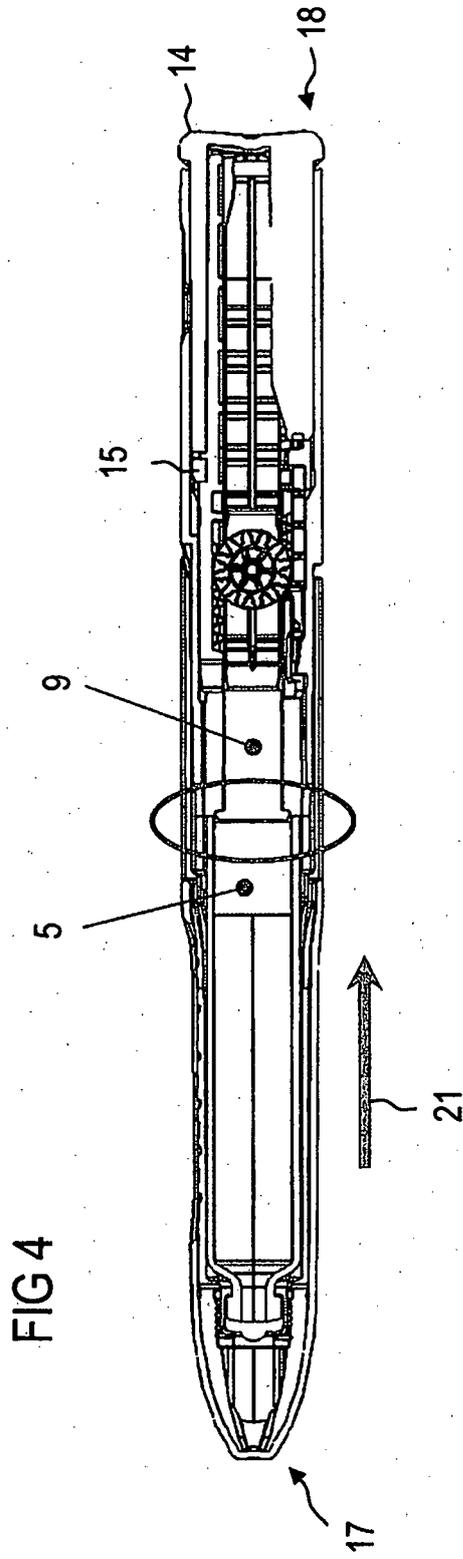


FIG 3





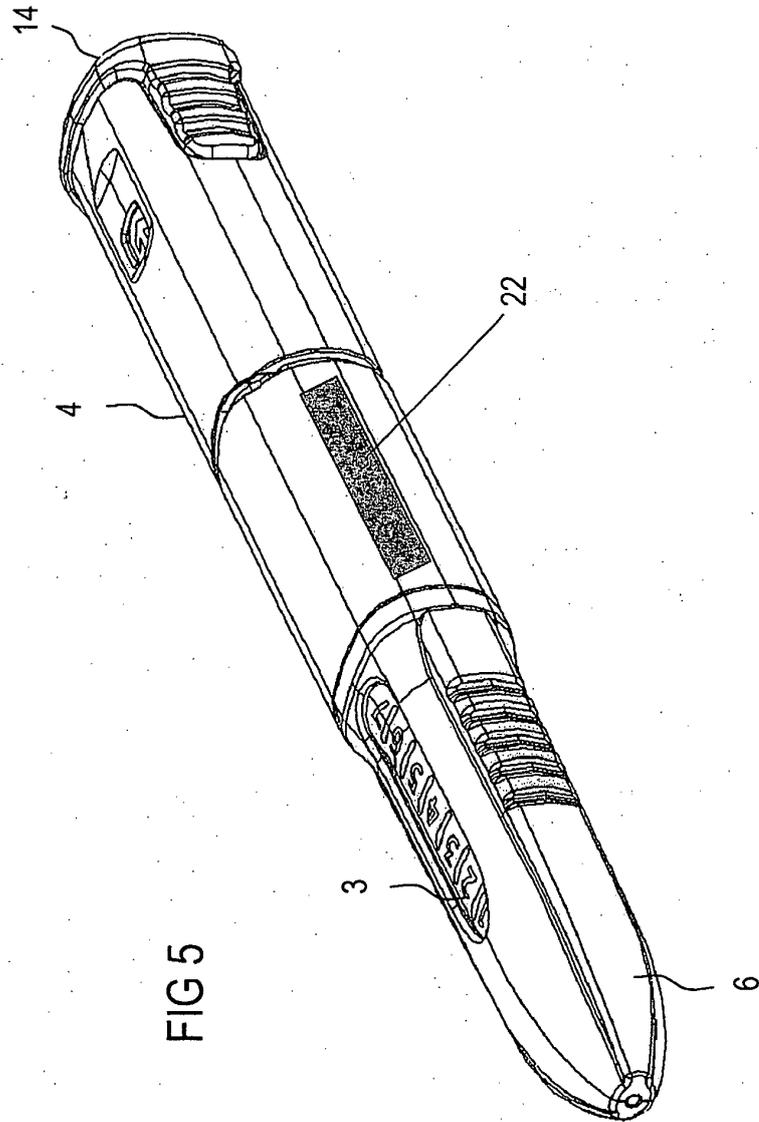
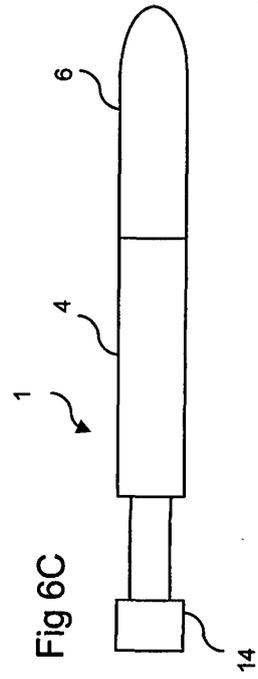
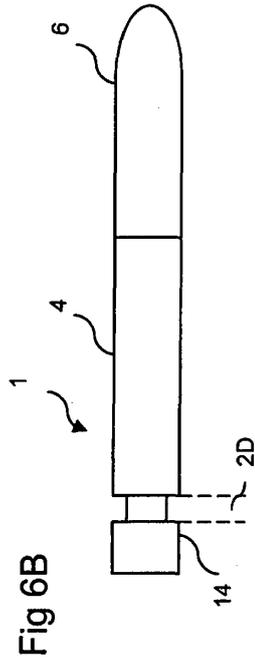
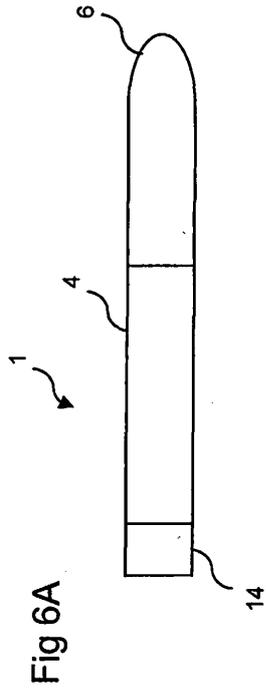


FIG 5



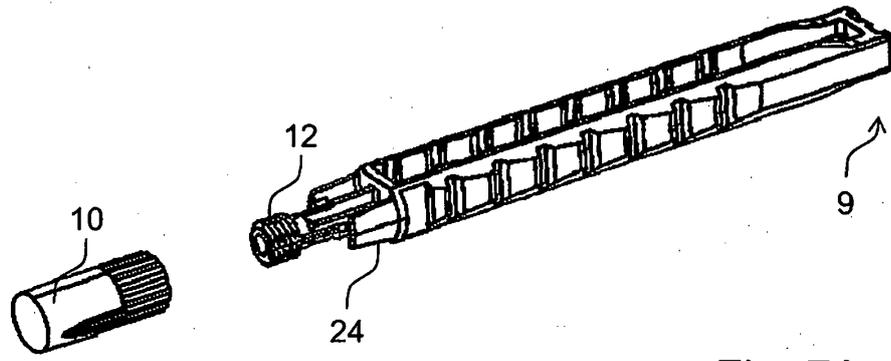


Fig. 7A

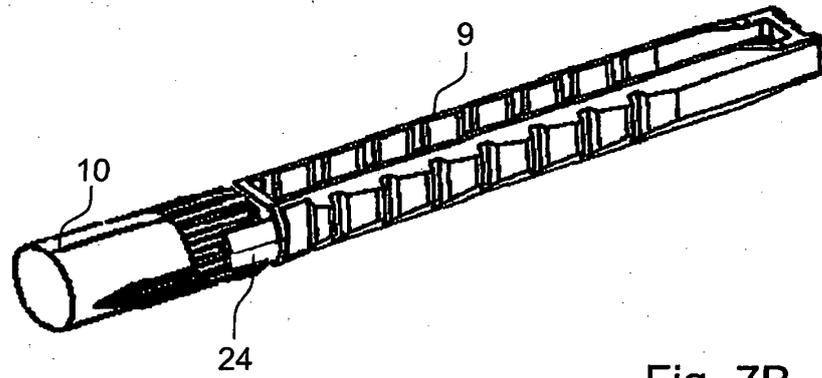


Fig. 7B

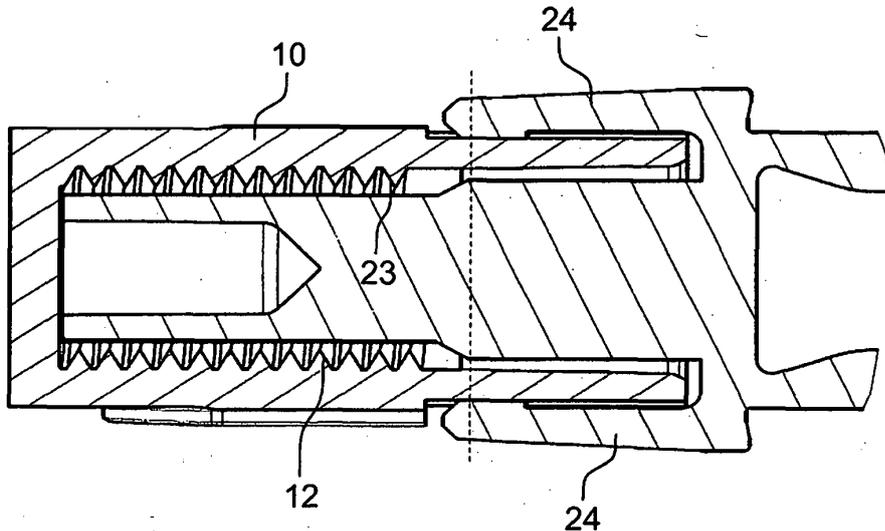


Fig. 7C

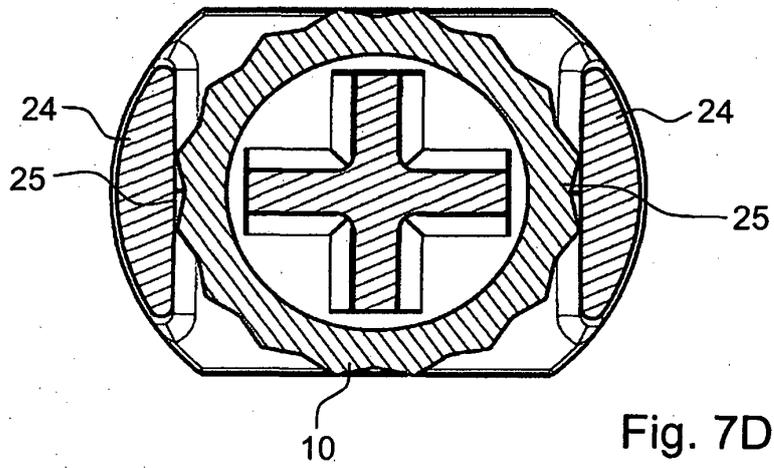


Fig. 7D