

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 408 259**

51 Int. Cl.:

B01F 9/00 (2006.01)

B65D 1/09 (2006.01)

A61J 1/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2006 E 06755651 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013 EP 1907107**

54 Título: **Contenedor para resuspender un medicamento sedimentado**

30 Prioridad:

01.07.2005 GB 0513581

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

19.06.2013

73 Titular/es:

**NORTON HEALTHCARE LIMITED (100.0%)
Regent House 5-7 Broadhurst Gardens Swiss
Cottage
London NW6 3RZ, GB**

72 Inventor/es:

OLIVER, MARTIN, IVAX

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 408 259 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

Contenedor para resuspender un medicamento sedimentado.

Campo Técnico de la Invención

5 La presente invención se refiere a un contenedor para almacenar y dispensar una suspensión. En particular la suspensión es una suspensión de un medicamento, por ejemplo, un glucocorticoesteroide.

Antecedentes de la Invención

Muchos medicamentos adoptan la forma de una suspensión de partículas en un líquido portador. Típicamente el tamaño de una partícula de medicamento es menor de 10 micrómetros. Un ejemplo de una partícula de este tipo es una partícula de glucocorticoesteroide.

10 A menudo estas suspensiones son estériles y se almacenan en contenedores fabricados de materiales poliméricos con propiedades termoplásticas que permiten que sean moldeados fácilmente para darles formas apropiadas para contenedores de almacenamiento.

15 Típicamente el contenedor de almacenamiento está conformado para permitir la dispensación fácil del medicamento desde el contenedor estrujando dicho contenedor. La dispensación del medicamento se suele conseguir estrujando manualmente el contenedor de tal manera que dicho contenedor se deforme. La mayor presión en el contenedor fuerza al líquido a salir del contenedor a través de una abertura.

20 La Patente EP1133969 presenta un contenedor para sustancias líquida o pastosas o polvos, suspensiones o preparados liposomiales, para medicamentos, sistemas de diagnóstico, cosméticos o similares, encerrados en una placa de material plástico, que comprende dos semicontenedores con cuerpos y cuellos, cercanos unos a los otros y paralelos. Se proporcionan líneas precortadas y al menos algunas de estas líneas afectan a la parte superior de dichos cuellos, de tal manera que hacer una separación a lo largo de estas líneas precortadas provoca la apertura selectiva de un citado semicontenedor, o de ambos, y por lo tanto la dispensación de media dosis o de la dosis completa del producto del contenedor. También se describe un conjunto de contenedores, que comprende una pluralidad de contenedores unidos entre sí a lo largo de líneas de juntas rompibles y que permiten su separación en el momento de su uso.

25 La Patente WO2004/039369 se refiere a un contenedor de un único uso para un medicamento o agente cosmético de aplicación tópica, que comprende una única dosis de melatonina o de derivado de la melatonina, lo cual corresponde a una dosis localmente efectiva pero que no tiene ningún efecto sistémico.

30 La Patente EP0743057 presenta una cápsula de gelatina blanda que contiene un medicamento y que comprende una carcasa hueca flexible que tiene un bulbo con una sección cónica que conduce a una lengüeta desechable conformada de una sola pieza con ella, definiendo la intersección entre la lengüeta y la sección cónica un orificio de expulsión. El bulbo tiene forma de un cuerpo alargado cualquiera con porciones aplanadas superior e inferior, estando dichas porciones provistas de zonas de textura moleteada.

35 La Patente GB2079238 presenta un contenedor fabricado de polietileno de baja densidad recubierto al menos en un lado con una película sellante, el cual tiene una salida que está cerrada por una lengüeta de cierre que se puede separar de forma permanente del resto del contenedor a lo largo de una porción debilitada para dispensar una dosis de medicamento, tal como por ejemplo 0,5 a 5 g de una formulación esteroidea anti-inflamatoria contenida en su interior. Una pluralidad de contenedores de este tipo pueden estar conectados por la lengüeta y/o por el cuerpo para conformar una tira. La película, la cual puede estar derivada de la celulosa, de una resina acrílica, o de poli(cloruro de vinilo), se conforma recubriendo con una solución, dispersión o espuma del polímero en un medio apropiado después del pre-tratamiento del polietileno de sustrato mediante descarga por efecto corona, radiación ionizante, o un agente oxidante. La operación de recubrimiento se realiza preferiblemente después del llenado y cerrado de los contenedores.

45 La Patente GB823155 presenta un envase de medicamento estéril, mono-dosis, de múltiples unidades, y un método de fabricación del mismo.

50 Frecuentemente, el contenedor de almacenamiento no será usado de forma inmediata por el farmacéutico, hospital o paciente, por lo que es necesario almacenar el contenedor durante un largo periodo de tiempo. El almacenamiento de suspensiones en contenedores de este tipo conduce frecuentemente a la decantación de las partículas fuera del líquido portador y a su depósito sobre las paredes del contenedor. La suspensión se puede decantar de tal manera que no se resuspende fácilmente con una agitación suave o dando golpecitos al contenedor con, por ejemplo, un dedo.

55 Si el contenedor se almacena en vertical, es decir, con la base del contenedor hacia abajo, las partículas se decantarán en la base del contenedor y pueden ser resuspendidas por el usuario antes de su uso. Sin embargo, frecuentemente el contenedor se almacena de manera inadvertida en una orientación invertida, es decir, la porción de dispensación y el orificio apuntan hacia abajo. Por consiguiente las partículas se decantan en la porción de dispensación cerca del orificio. La resuspensión de las partículas sedimentadas se hace difícil debido a la forma cilíndrica estrecha y/o cónica de la porción de dispensación que suele ser usada por los fabricantes. La forma cilíndrica estrecha cónica de la porción de dispensación actúa restringiendo el flujo libre del medicamento en la

porción de dispensación. La forma cónica estrecha también restringe la capacidad del medicamento de formar un torbellino, u otro tipo de flujo turbulento, que suelte las partículas sedimentadas de la pared, en el extremo distal (extremo del orificio) de la porción de dispensación o cerca de él. Esto puede ser debido, entre otros factores, a un efecto de tensión superficial en la porción de dispensación cercana al orificio. La resuspensión puede requerir múltiples volteos y golpeo repetitivo del contenedor con el fin de separar las partículas de las paredes del contenedor. La aglomeración de las partículas en grupos de partículas que comprenden múltiples partículas es también un problema.

Esta decantación, y la posterior resuspensión inadecuada, disminuye la cantidad efectiva del medicamento que está suspendida en el líquido portador. Por consiguiente también disminuye la dosis efectiva que recibirá un paciente cuando se dispensa la suspensión desde el contenedor. Si el tamaño de la partícula es crucial para el suministro del medicamento a la zona afectada del paciente, por ejemplo, en glucocorticosteroides inhalados en pulmones de pacientes con asma, entonces la desintegración de los grupos de partículas es importante. Si el paciente es viejo, débil, o impaciente es más probable que sea incapaz de resuspender de forma eficaz las partículas en la suspensión o que resuspenda las partículas de forma inadecuada. En ambos casos el paciente recibirá una dosis reducida, o variable, del medicamento. Esta dosis puede ser inadecuada para las necesidades del paciente.

La Patente US2004/0253039 presenta un aplicador para adhesivos médicos, sellantes y recubrimientos. El aplicador comprende un contenedor que tiene una porción de depósito y una porción de tallo, la cual puede ser hueca o sólida. Por encima de la porción de tallo está situada una almohadilla aplicadora. Durante su uso, la porción de tallo se separa del aplicador a lo largo de una línea debilitada sin quitar la almohadilla aplicadora. A continuación se dispensa el contenido sobre la almohadilla aplicadora.

La Patente US3917120 presenta un contenedor para una composición farmacéutica líquida de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1 que tiene una cámara superior que puede ser esférica. El propósito de la cámara superior es permitir que se midan cantidades de la composición antes de dispensar dicha composición desde la cámara superior.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un contenedor de acuerdo con la reivindicación 1.

En la descripción detallada y en las reivindicaciones dependientes se explican características preferidas y ventajas adicionales de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Se describirá ahora una realización de la invención, a modo de ejemplo, haciendo referencia a las figuras adjuntas.

La Figura 1 muestra una vista en planta de una representación de un contenedor de acuerdo con la invención.

La Figura 2 muestra una vista en planta de una representación de un paquete de contenedores de acuerdo con la invención.

La Figura 3 muestra una vista lateral de una representación de un contenedor de acuerdo con la invención.

La Figura 4 muestra una vista de la base de una representación de un contenedor de acuerdo con la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un contenedor termoplástico compresible que permite una fácil resuspensión de las partículas que se han decantado de una suspensión durante su almacenamiento.

La Figura 1 muestra una representación de un contenedor 10 que tiene un depósito 20 y una porción 30 de dispensación, donde el extremo 12 de dispensación de la porción 30 de dispensación tiene un orificio 40. El depósito 20 está sellado por la porción 50 de sellado. La porción 50 de sellado está provista de una lengüeta 60 de agarre. El depósito 20 está en comunicación fluida con la porción 50 de sellado a través del orificio 40. Entre la porción 30 de dispensación y la porción 50 de sellado se encuentra una porción 70 de transición. Una lengüeta 80 de identificación está conformada de una sola pieza con el contenedor 10 en el extremo 14 de base de dicho contenedor 10.

Típicamente, el depósito 20 tiene una sección transversal de forma poligonal pero se concibe cualquier forma que permita al usuario ejercer fuerzas de compresión opuestas sobre los lados del contenedor 20. Las personas con experiencia en la técnica conocen formas apropiadas y dichas formas incluyen formas poligonales incluidos depósitos 20 con sección transversal cuadrada, rectangular y circular.

El contenedor 10 es simétrico con respecto a dos planos longitudinales y, por ejemplo, está moldeado en dos mitades. Típicamente el material polimérico tiene propiedades termoplásticas que permiten que el contenedor 10 sea conformado en un molde calentado, por ejemplo, mediante moldeo por inyección. Las personas con experiencia en la técnica conocen métodos alternativos de conformado del contenedor.

Con el fin de permitir estrujar el contenedor, y descargar los contenidos del mismo, las paredes del contenedor deben ser suficientemente finas para que permitan ser comprimidas usando fuerza manual pero también suficientemente gruesas para proteger al medicamento del medio ambiente, por ejemplo, de la perforación por

objetos externos puntiagudos o de la difusión de oxígeno a través de las paredes del contenedor. Esto es especialmente importante cuando los medicamentos son estériles.

Normalmente el espesor de la pared 12 del contenedor es de desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 1,0 mm para permitir una fácil compresión del contenedor 10. El rango de espesores de la pared del contenedor apropiados para este uso es conocido para una persona con experiencia en la técnica o se puede determinar sin excesiva experimentación o sin el ejercicio de habilidad inventiva.

Típicamente el depósito 20 contiene un volumen de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 15 ml, preferiblemente el volumen del depósito 20 es de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10 ml, más preferiblemente el volumen es de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 5 ml. La pared 12 del contenedor puede comprender divisiones (14) que permiten al usuario dispensar un volumen medido de medicamento. Si se desea, el contenedor 10 puede contener un volumen de medicamento suficiente para dos o más dosis.

Típicamente el medicamento es una suspensión de partículas. Estas partículas pueden ser glucocorticosteroides si el medicamento es para ser usado para el tratamiento de enfermedades pulmonares incluidas el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

El término "glucocorticosteroides" hace referencia a cualquiera de un grupo de hormonas esteroideas (incluyendo derivados, análogos sintéticos, y precursores farmacológicos), como por ejemplo cortisona, las cuales son producidas por la corteza adrenal. Estos compuestos están implicados en el metabolismo de los hidratos de carbono, de las proteínas y de las grasas. Los glucocorticosteroides pueden tener propiedades anti-inflamatorias.

Los glucocorticosteroides son preferiblemente glucocorticosteroides anti-inflamatorios. Ejemplos no limitativos de glucocorticosteroides, los cuales se pueden usar en la presente invención, incluyen beclametasona, budesonida, ciclesonida, cotivazol, deflazacort, flumetasona, flunisolida, flucinolona, fluticasona, mometasona, rofleponida, tipredano y triamcinolona. Preferiblemente, el glucocorticosteroide es budesonida, beclametasona, ciclesonida, fluticasona, mometasona y triamcinolona. Más preferiblemente, el glucocorticosteroide es budesonida y beclametasona.

De forma alternativa la suspensión puede ser una suspensión de partículas de vacuna como por ejemplo bacterias muertas o atenuadas, hongos, protozoos o virus u otras partículas de este tipo que se sabe que son apropiadas. La suspensión puede comprender más de un medicamento, por ejemplo, los medicamentos pueden ser diferentes glucocorticosteroides. En algunas realizaciones, el segundo ingrediente activo se puede elegir de entre albuterol, ipratropio, bromuro, formoterol, tiotropio, oxitropio y azelastina.

Los medicamentos de la invención se pueden presentar convenientemente en forma de dosis unitarias y se pueden preparar mediante técnicas farmacéuticas convencionales. Los medicamentos de la invención pueden ser estériles. El glucocorticosteroide estéril se puede usar en el tratamiento de condiciones alérgicas y/o inflamatorias. La condición alérgica y/o inflamatoria puede no estar restringida a una zona, por ejemplo, la nariz o los pulmones. Las condiciones alérgicas y/o inflamatorias incluyen, sin limitación, dermatitis de contacto, asma, rinitis, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Normalmente el contenedor 10 se fabrica de un material polimérico elegido de entre el grupo que comprende, por ejemplo, polietileno, polipropileno o poliéster u otros materiales similares que la persona con experiencia en la técnica sabe que son apropiados para la fabricación de contenedores de acuerdo con la invención. El material del contenedor se puede elegir de tal manera que no reaccione con el medicamento.

Una propiedad del material polimérico es que es deformable para permitir que el contenedor 10 se deforme cuando se estruje. Típicamente, el depósito 20 se deforma estrujándolo entre dos o más dedos o entre un pulgar y dos o más dedos. Por ejemplo, el pulgar o un dedo puede estar en un lado y otro dedo en el lado contrario, o en la cara contraria, del depósito 20. Al estrujar el depósito 20 el medicamento es empujado hacia la porción 30 de dispensación del contenedor 10 y hacia el orificio 40.

De forma deseable, la porción 30 de dispensación es substancialmente cónica, preferiblemente tronco-cónica, aunque se pueden usar otras formas que la persona con experiencia en la técnica sabe que son apropiadas. La porción 30 de dispensación se puede ir estrechando para permitir la formación y la dispensación precisas de gotas de un volumen conocido.

El orificio 40 está diseñado de tal manera que permite el flujo del medicamento al interior de la porción 50 de sellado desde el depósito 20 y la resuspensión de las partículas que se han decantado en la porción 50 de sellado.

El diámetro del orificio 40 es de desde aproximadamente 1 mm hasta aproximadamente 6 mm, preferiblemente el orificio 40 tiene un diámetro de desde aproximadamente 3 mm hasta aproximadamente 4 mm. Típicamente, el tamaño del orificio 40 vendrá determinado por las características del medicamento, por ejemplo, su viscosidad, el volumen del depósito 20 y el volumen de la porción 50 de sellado.

El volumen de la porción 50 de sellado es de desde aproximadamente 0,01 ml hasta aproximadamente 1 ml, preferiblemente el volumen es de desde aproximadamente 0,1 ml hasta aproximadamente 0,8 ml, más preferiblemente el volumen es de desde aproximadamente 0,2 ml hasta aproximadamente 0,6 ml, más

5 preferiblemente el volumen es de desde aproximadamente 0,3 ml hasta aproximadamente 0,5 ml. Típicamente, la porción 50 de sellado es esférica. Se conciben otras formas que permiten la formación de un torbellino en el medicamento dentro de la porción 50 de sellado, incluyendo dichas formas un esferoide irregular. El diámetro exterior de la porción 50 de sellado es de desde aproximadamente 5 mm hasta aproximadamente 15 mm, preferiblemente el diámetro es de aproximadamente 7 mm. Típicamente, el tamaño de la porción 50 de sellado vendrá determinado por el tipo de medicamento, por su uso y por el volumen del depósito 20.

10 La pared de la porción 70 de transición conformada entre la porción 30 de dispensación y la porción 50 de sellado es más débil que la pared de la porción 30 de dispensación y que la pared de la porción 50 de sellado. Este debilitamiento se puede conseguir, por ejemplo, reduciendo el espesor de la pared 12 del contenedor, o rayando la pared 12 del contenedor, o por otros medios conocidos por la persona con experiencia en la técnica. La porción 70 de transición permite separar fácilmente la porción 50 de sellado de la porción 30 de dispensación. Cuando la porción 50 de sellado se separa se puede dispensar el medicamento desde la porción 30 de dispensación a través del orificio 40.

El diámetro de la porción 70 de transición es de desde aproximadamente 1 mm hasta aproximadamente 12 mm.

15 Preferiblemente la porción 50 de sellado tiene una lengüeta 60 de agarre que permite separar fácilmente dicha porción 50 de sellado de la porción 30 de dispensación. La lengüeta 60 permite al usuario sujetar fácilmente la porción 50 de sellado y ejercer fuerza sobre la porción 70 de transición.

20 El contenedor 10 puede tener una lengüeta 80 de identificación que permite que se presente al usuario información relativa al número de lote, tipo de medicamento o fecha de caducidad. La información puede estar grabada o impresa sobre la lengüeta de identificación.

Se pueden conectar entre sí dos o más contenedores 10 para formar un paquete 90 de contenedores (como se muestra en la Figura 2). Esto permite la dispensación de un tratamiento completo a un usuario. El tipo de medicamento contenido en los contenedores 10 puede ser idéntico o pueden ser medicamentos diferentes.

25 Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar algunas realizaciones adicionales de la invención y no son de naturaleza limitativa. Aquellas personas con experiencia en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar, usando sólo experimentación rutinaria, numerosos equivalentes a los ejemplos específicos descritos en este documento.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

30 Contenedores de acuerdo con la invención que contenían suspensión de inhalación de budesonida en la concentración mostrada se almacenaron en una posición invertida durante 24 horas. Después del almacenamiento los contenedores se agitaron suavemente y se determinó la cantidad de sedimento que no se pudo resuspender fácilmente secando la porción de sellado y pesando sedimento restante. La suspensión steri-neb representa a un contenedor de acuerdo con la invención.

Resultados para viales de 1,0mg/2ml después de 24 horas de almacenamiento invertidos

35 Contenido en mg/vial

	1	2	3	4	5
Suspensión steri-neb	0,013	0,026	0,013	0,011	0,013
steri-neb estándar	0,27	0,326	0,036	0,147	0,235

Contenido en % de contenido teórico (1,0mg/2ml)

	1	2	3	4	5
Suspensión steri-neb	1,3	2,6	1,3	1,1	1,3
steri-neb estándar	27	32,6	3,6	14,7	23,5

40 **Ejemplo 2**

Contenedores de acuerdo con la invención que contenían suspensión de inhalación de budesonida en la concentración mostrada se almacenaron en una posición invertida durante 24 horas. Después del almacenamiento los contenedores se agitaron suavemente y se determinó la cantidad de sedimento que no se pudo resuspender

ES 2 408 259 T3

fácilmente secando la porción de sellado y pesando el resto de sedimento. La suspensión steri-neb representa a un contenedor de acuerdo con la invención.

Resultados para viales de 0,25mg/2ml después de 24 horas de almacenamiento invertidos

Contenido en mg/vial

	1	2	3	4	5
Suspensión steri-neb	0,008	0,01	0,005	0,006	0,005
steri-neb estándar	0,069	0,016	0,006	0,02	0,022

5 Contenido en % de contenido teórico (0,25mg/2ml)

	1	2	3	4	5
Suspensión steri-neb	3,2	4	2	2,4	2
steri-neb estándar	27,6	6,4	2,4	8	8,8

REIVINDICACIONES

1. Un contenedor (10) que comprende un depósito (20), una porción (30) de dispensación y una porción (50) de sellado, donde dicha porción (50) de sellado está diseñada para que esté en comunicación fluida con el depósito (20) a través de un orificio (40), estando dicho orificio (40) situado entre la porción (30) de dispensación y la porción (50) de sellado y permitiendo el flujo de un líquido desde el depósito (20) hacia el interior de la porción (50) de sellado, donde la porción (50) de sellado tiene la forma de un esferoide para permitir el flujo del líquido en la porción de sellado para formar un torbellino, donde el contenedor (10) está caracterizado porque contiene una suspensión de partículas en un líquido de tal manera que dicho flujo del líquido procedente del depósito (20) hacia el interior de la porción (50) de sellado permite la resuspensión de partículas que se han sedimentado fuera del líquido en la porción (50) de sellado, y donde el contenedor (10) comprende además una porción (70) de transición entre la porción (30) de dispensación y la porción (50) de sellado que permite al usuario separar fácilmente la citada porción (50) de sellado de la citada porción (30) de dispensación.
2. Un contenedor (10) de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el diámetro del orificio (40) es de desde aproximadamente 1 mm hasta aproximadamente 6 mm.
3. Un contenedor (10) de acuerdo con la reivindicación 2, en el cual el orificio (40) tiene un diámetro de aproximadamente 3 mm.
4. Un contenedor (10) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el cual la porción (50) de sellado es esférica.
5. Un contenedor (10) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el cual la porción (50) de sellado tiene la forma de un esferoide irregular.
6. Un contenedor (10) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el cual la porción (50) de sellado está provista de una lengüeta (60) de agarre.
7. Un contenedor (10) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que comprende una lengüeta (80) de identificación conformada de una sola pieza con el contenedor (10) en el extremo (14) de base del contenedor (10).

Figura 1

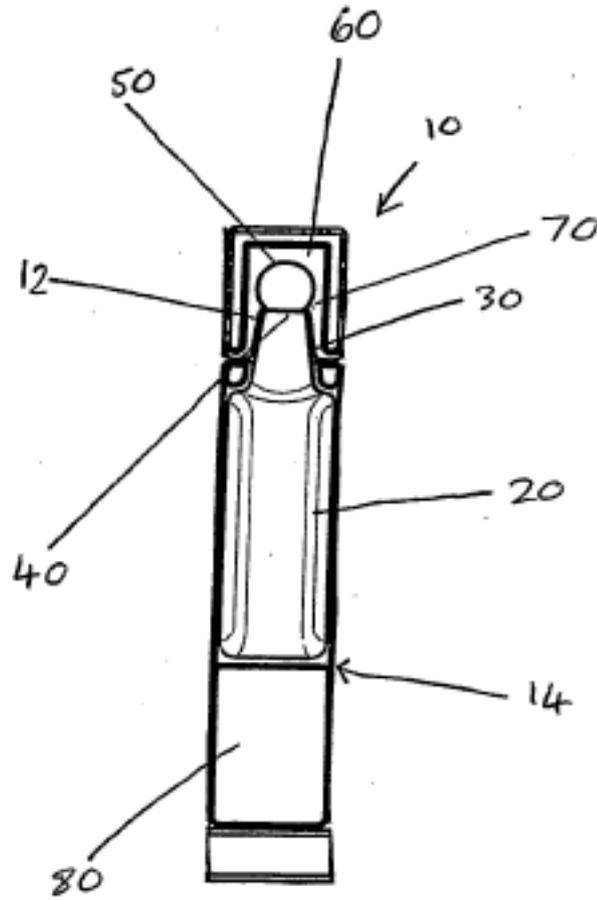


Figura 2

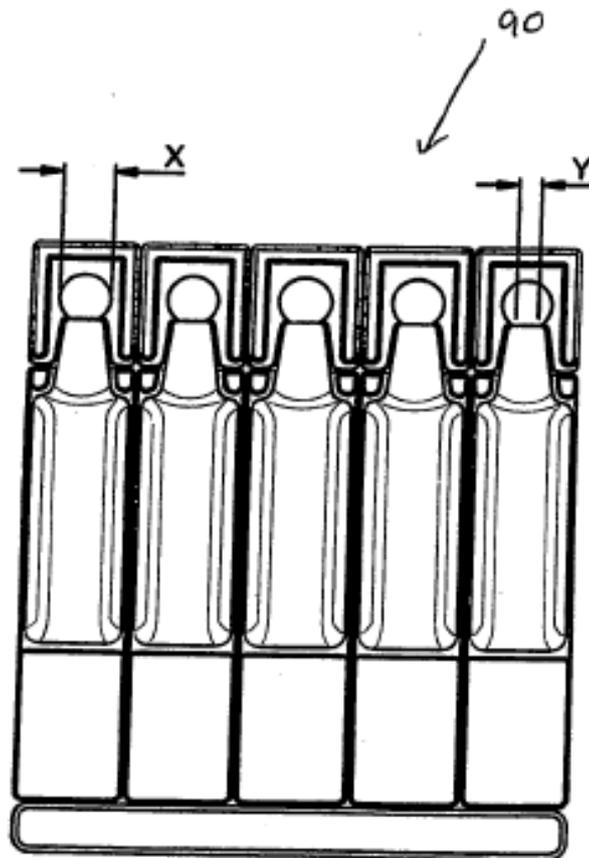


Figura 3

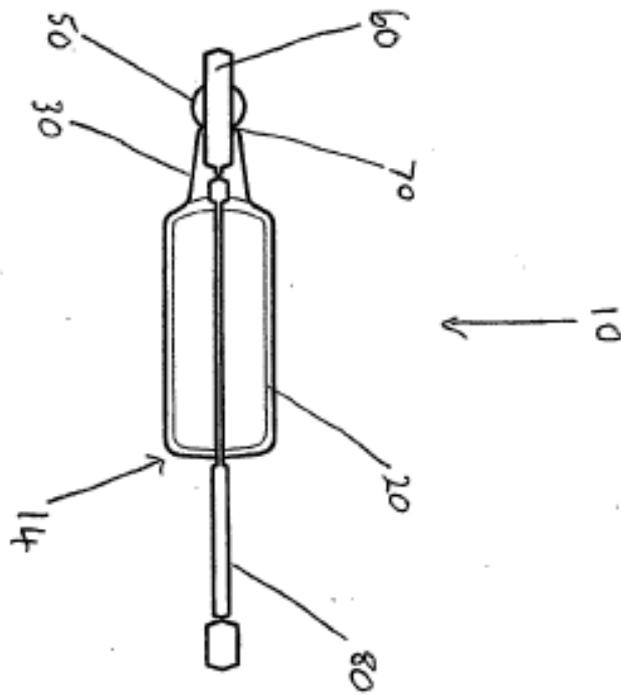


Figura 4

