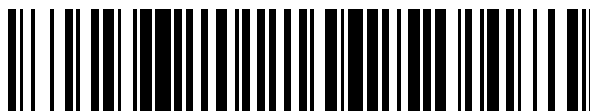


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 500 494**

51 Int. Cl.:

**A61M 5/24** (2006.01)

**A61M 5/32** (2006.01)

**A61M 5/34** (2006.01)

**A61M 5/31** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2008 E 08726576 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.07.2014 EP 2134641**

54 Título: **Sistema de suministro para tapa de recipiente**

30 Prioridad:

**09.03.2007 US 716223**

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

**30.09.2014**

73 Titular/es:

**CHANG, BYEONG (100.0%)  
1626 LANCASTER CIRCLE  
THOUSAND OAKS, CA 91360, US**

72 Inventor/es:

**CHANG, BYEONG y  
LIU, ROGER**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

ES 2 500 494 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

Sistema de suministro para tapa de recipiente

## 5 Campo de la invención

El campo de la presente invención es un sistema de suministro para tapa de recipiente que es adecuado para productos farmacéuticos inyectables liofilizados y el cual facilita la inyección directa y fácil del producto liofilizado sin necesidad de una etapa de reconstitución/mezcla del polvo y un diluyente líquido.

10

## Antecedentes de la invención

Debido a los avances continuos en las tecnologías de ingeniería genética y celular, las proteínas que se sabe que muestran diversas acciones farmacológicas in vivo son susceptibles de elaboración en grandes cantidades para aplicaciones farmacéuticas. No obstante, una de las tareas más demandantes en el desarrollo de sustancias farmacéuticas proteínicas es abordar las inestabilidades físicas y químicas inherentes de tales proteínas, especialmente en las formas de dosificación acuosa. Para tratar de entender y maximizar la estabilidad de las sustancias farmacéuticas proteínicas y cualquier otra proteína utilizable, se han llevado a cabo muchos estudios, especialmente en las últimas dos décadas. Estos estudios han abarcado muchas áreas, que incluyen el plegamiento y despliegue/desnaturalización de las proteínas, los mecanismos de inestabilidades químicas y físicas de las proteínas así como diversos medios para estabilizar proteínas en forma acuosa; véase, por ejemplo, Manning y otros Pharm Res., 1989, 6: 903- 918; Arakawa y otros, Adv Drug Deliv Rev., 2001; 46: 307-326; Wang W., Int J Pharm., 1999; 185: 129-188; y Chen T., Drug Dev Ind Pharm., 1992; 18: 1311-1354.

15

20

25

Debido a los problemas de inestabilidad asociados con las formas de dosificación acuosa, las formulaciones en polvo generalmente se prefieren para obtener la estabilidad suficiente para la vida útil deseada del producto. En la industria farmacéutica y biotecnológica se han conocido, fundamentado y llevado a la práctica diversas técnicas para preparar polvos secos. Tales técnicas incluyen liofilización, secado por pulverización, liofilizado por pulverización, cristalización masiva, secado al vacío y secado por espuma. La liofilización (secado por congelamiento) con frecuencia es un método preferido utilizado para preparar polvos secos (liofilizados) que contienen proteínas. Se conocen bien por los expertos en la técnica diversos métodos de liofilización; véase, por ejemplo, Pikal MJ., En: Cleland JL E. eds. Formulation and Delivery of Proteins and Peptides. Washington, DC: American Chemical Society; 1994: 120-133; y Wang W., Int J Pharm. 2000; 203: 1-60.

30

35

El procedimiento de liofilización consiste de tres etapas: congelamiento, secado primario y secado secundario. Debido a que el producto proteínico se mantiene congelado durante el proceso de secado, la liofilización proporciona las siguientes ventajas con respecto a las técnicas alternativas: daño y pérdida mínimos de la actividad en materiales termolábiles delicados; velocidad y completitud de la rehidratación; la posibilidad de dosificación limpia y precisa en los recipientes del producto final de manera que se reduce la contaminación por partículas y bacterias; permite la reconstitución del producto a una concentración mayor que la que tenía en el momento de congelamiento; y permite el almacenamiento del producto a temperatura ambiente. Esto último puede ser particularmente útil para productos hospitalarios en áreas que no tienen acceso fácil a congeladores, especialmente congeladores ultrafríos.

40

45

Desafortunadamente, incluso en las formas de dosificación sólida, algunas proteínas pueden ser relativamente inestables y esta inestabilidad puede ser producto del método de liofilización utilizado para preparar las formas de dosificación sólida y/o la inestabilidad inherente de las mismas formulaciones de dosificación sólidas propiamente dichas. Por ejemplo, en ciertos casos, los eventos de procesamiento de liofilización pueden obligar a una proteína a experimentar cambios químicos y físicos significativos. Tales eventos de procesamiento incluyen concentración de sales, precipitación, cristalización, reacciones químicas, cizallamiento, pH, cantidad de humedad residual que permanece después de la liofilización y similares. Tales cambios químicos y físicos incluyen, por ejemplo, formación de dímeros u otros agregados de orden superior y despliegue de la estructura terciaria. Desafortunadamente, estos cambios pueden resultar en la pérdida de la actividad de la proteína o pueden resultar en que porciones significativas de los materiales activos en el medicamento se hayan transformado químicamente en un producto o productos de degradación los cuales en realidad pueden comprender un antagonista para el medicamento o los cuales pueden dar lugar a efectos secundarios adversos. Además de las inestabilidades provocadas en las proteínas debido a las etapas inherentes del proceso de liofilización, otras desventajas de la liofilización incluyen: tiempos de procesamiento prolongados y complejos; altos costos energéticos; y acondicionamiento y mantenimiento costosos de las instalaciones de liofilización. De esta manera, el uso de la liofilización habitualmente se limita a materiales termosensibles y delicados de alto valor. Además, los polvos liofilizados típicamente se conforman como tortas, las cuales requieren trituración y molienda adicionalmente y opcionalmente de etapas de procesamiento de tamizado para proporcionar polvos que fluyan. Para tratar de entender y optimizar la estabilidad de las proteínas durante la liofilización y después de la liofilización se han llevado a cabo muchos estudios; véase, por ejemplo, Gomez G. y otros, Pharm Res. 2001; 18:90-97; Strambini GB., Gabellieri E., Biophys J., 1996; 70:971-976; Chang BS. y otros, J Pharm Sci., 1996; 85:1325-1330, Pikal MJ., Biopharm, 1990; 3:9, Izutsu K. y otros, Pharm. Res., 1994; 11-995, Overcashier DE., J Pharm Sci., 1999; 88:688, y Schmidt EA. y otros, J Pharm Sci., 1999, 88:291.

50

55

60

65

Con el fin de permitir la administración parenteral de estos medicamentos en polvo, los medicamentos deben ponerse primero en forma líquida. Para este fin, los medicamentos se mezclan o reconstituyen con un diluyente antes de suministrarse parenteralmente a un paciente. El procedimiento de reconstitución debe realizarse bajo condiciones estériles y en algunos procedimientos de reconstitución, es difícil mantener condiciones estériles. Una manera de reconstituir un medicamento en polvo es inyectar un diluyente líquido directamente en un frasco de medicamento que contiene el medicamento en polvo. Esto puede realizarse mediante el uso de una jeringa de combinación y una aguja de jeringa que contienen el diluyente y frascos de medicamento que incluyen un tapón de caucho perforable. El método de administración es el siguiente: 1) el tapón de caucho del frasco de medicamento se perfora por la aguja y se inyecta el líquido en la jeringa dentro del frasco; 2) el frasco se agita para mezclar el medicamento en polvo con el líquido; 3) después de que el líquido y el medicamento se han mezclado completamente, se extrae en la jeringa una cantidad medida del medicamento reconstituido; 4) la jeringa se retira después del frasco y el medicamento se inyecta después al paciente.

Para las personas que requieren de frecuente administración parenteral de medicamentos, es una práctica común que a esas personas se les proporcione kits de uso domiciliario los cuales pueden incluir cartuchos de inyección, jeringas llenas de antemano, inyectoros en forma de pluma y/o autoinyectores para utilizarse con el propósito de autoadministración. Los autoinyectores que incorporan mecanismos de inyección con agujas se conocen bien y se considera que presentan varias ventajas en relación a las jeringas hipodérmicas sencillas. Tales autoinyectores con agujas generalmente incluyen un cuerpo o alojamiento, una jeringa con aguja o dispositivo similar, y uno o más mecanismos impulsores para insertar una aguja en el tejido del sujeto y suministrar una dosis deseada de medicamento líquido a través de la aguja insertada. Hasta ahora, todos los dispositivos autoinyectores conocidos se han utilizado con formulaciones líquidas. Aún existe la necesidad de un autoinyector que pueda utilizarse para suministrar formulaciones en polvo.

Otros métodos de administración de medicamentos en polvo incluyen el uso de cartuchos de inyección de cámara doble y/o sistemas de jeringa llenas previamente. Los cartuchos de inyección del tipo de cámara doble se conocen bien y han encontrado un uso amplio. Se utilizan junto con diversos tipos de aparatos de inyección los cuales sirven para contener el cartucho mientras se prepara para la inyección y mientras las inyecciones se administran subsiguientemente. Los cartuchos de inyección del tipo de cámara doble generalmente comprenden un barril cilíndrico, el cual tiene una forma similar a un cuello de botella en su extremo frontal y tiene un extremo posterior abierto. El extremo frontal se cierra por un tabique de caucho u otro material adecuado, el cual se fija en el lugar por medio de una cápsula. Esta cápsula tiene una abertura central donde el tabique queda expuesto y puede perforarse por una aguja hueca para establecer una conexión con el interior del cartucho; véase por ejemplo, la patente de Estados Unidos núm. 5,435,076.

Los sistemas de jeringa llena previamente de cámara doble se conocen bien y han encontrado un amplio uso comercial; véase por ejemplo, las patentes de Estados Unidos núm. 5,080,649; 5,833,653; 6,419,656; 5,817,056; y 5,489,266. Las jeringas llenas previamente del tipo de cámara doble generalmente comprenden un ingrediente activo el cual está liofilizado en una cámara, mientras que una segunda cámara de la jeringa contiene un solvente que se mezcla con la sustancia activa inmediatamente antes de su aplicación. En tales dispositivos, con el fin de facilitar el movimiento del émbolo de la jeringa contra la compresión del aire, la cámara que contiene el producto liofilizado típicamente tiene un espacio libre grande y es necesario algún mecanismo adicional, por ejemplo, girar el émbolo, atornillar el émbolo. Como resultado, el medicamento reconstituido necesita prepararse para extraer grandes volúmenes de aire antes de su inyección; véase por ejemplo, la patente de Estados Unidos núm. 6,817,987 la cual describe una jeringa hipodérmica la cual contiene un solvente y un componente soluble (medicamento) y en donde el solvente y el medicamento se mezclan conforme el usuario presiona y después libera el émbolo de la jeringa. Después de la mezcla completa, el usuario fija una aguja y después gira el émbolo de la jeringa para permitir la inyección.

Se han descrito varios dispositivos de jeringa de diversas configuraciones y diversos procesos de liofilización, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos núm. 5,752,940; 5,876,372; 6,149,628; y 6,440,101. De manera importante, en cada caso, los dispositivos comprenden múltiples partes y requieren por lo menos un procedimiento de reconstitución bidireccional, de dos etapas para el suministro del medicamento liofilizado en polvo. Otros dispositivos utilizados para la reconstitución y el suministro de medicamentos en polvo se describen, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos núm. 4,328,802; 4,410,321; 4,411,662; 4,432,755; 4,458,733; 4,898,209; 4,872,867; y 3,826,260.

Desafortunadamente, debido a que todos estos métodos conocidos requieren la reconstitución/mezcla exhaustiva del producto liofilizado en el diluyente antes de su inyección, por lo general pueden implicar procedimientos prolongados (de más de 10 etapas) con el fin de reconstituir el medicamento sólido en una formulación líquida antes de su administración. Tales etapas de reconstitución prolongadas pueden ser complejas, arduas y tediosas para el paciente y pueden hacer poco factible la inyección del producto liofilizado. Además, estos procedimientos complicados presentan riesgos de espumado, riesgos de contaminación y riesgos de pinchazos accidentales con la aguja. Claramente, existe aún la necesidad de dispositivos y métodos mejorados para el suministro.

El documento PCT WO 2006/073505 (PCT/US2005/028035) (la solicitud '035) proporciona un avance en la tecnología y se refiere a un ensamble de tapa de recipiente adecuado para productos farmacéuticos inyectables liofilizados y

diseñado para proporcionar la inyección directa de un producto liofilizado sin necesidad de una etapa de reconstitución/mezcla/preparación del polvo y el diluyente antes de la inyección. Los componentes del ensamble de tapa de recipiente descrito se diseñan para que funcionen en una función de fabricación y una función de usuario final y, al completar el proceso de liofilización, el ensamble tiene un espacio libre mínimo para evitar la necesidad de la preparación. El ensamble de tapa de recipiente descrito se diseña para utilizarse o adaptarse fácilmente según las normas de la industria o los sistemas de llenado existentes y de esta manera proporcionar una alternativa más económica a los dispositivos de la técnica anterior.

Las patentes de los Estados Unidos US 2006/144869 A1; US 3477432 A; US 2708438 A; US 4041945 A y US 2005/096588 A1 son antecedentes de la técnica relevantes.

La presente invención proporciona un diseño de tapa de recipiente alternativo mejorado que facilita la inyección directa y fácil del producto liofilizado sin necesidad de una etapa de reconstitución/mezcla/preparación del polvo y un diluyente líquido por el usuario final. Al igual que los ensambles descritos en la solicitud '035, el ensamble de tapa de recipiente descrito se diseña para utilizarse o poder adaptarse con facilidad según la norma de la industria o los sistemas de llenado existentes, y de esta manera proporcionar una alternativa más económica a los dispositivos de la técnica anterior.

#### Breve descripción de la invención

La presente invención proporciona un dispositivo de suministro de acuerdo con las reivindicaciones acompañantes.

Se describe un sistema de suministro para tapa de recipiente que es adecuado para productos farmacéuticos inyectables liofilizados y facilita la inyección directa y fácil del producto liofilizado sin necesidad de una etapa de reconstitución/mezcla del polvo y un diluyente líquido. La presente invención utiliza formulaciones en polvo y procesos de liofilización que se optimizan para producir polvos que proporcionan la "rápida" disolución del polvo liofilizado, es decir, los polvos se disuelven fácil e inmediatamente al entrar en contacto con un diluyente líquido.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un ensamble de tapa para recipiente nuevo adecuado para productos farmacéuticos inyectables liofilizados y diseñado para proporcionar la inyección directa de un producto liofilizado sin necesidad de una etapa de reconstitución/mezcla/preparación del polvo y el diluyente antes de la inyección. El ensamble de tapa de recipiente de la presente invención consiste de tres componentes operativos diseñados para funcionar en una función de fabricación y una función de usuario final: un componente de tapón; un componente de copa superior; y un componente de recipiente de producto. El componente de tapón y el componente de copa superior se diseñan específicamente para acoplar firmemente entre sí para formar un ensamble de émbolo que puede insertarse en el recipiente de producto. De manera alternativa, el ensamble de émbolo puede ser un componente de una pieza que comprende características específicas del componente de copa superior y del componente de tapón. De esta manera, el ensamble de émbolo puede variar de tamaño y configuración y tener funcionalidad variable, de fabricación y/o de usuario final. El componente de recipiente de producto se diseña específicamente para contener un líquido que se va a liofilizar y es capaz de retener un ensamble de émbolo. El recipiente de producto puede variar de tamaño y configuración pero típicamente tiene una forma cilíndrica y en un extremo tiene una abertura y en el extremo opuesto un orificio de expulsión. Una característica de diseño única e importante del recipiente de producto es un canal espiral de mezcla que se integra en el recipiente de producto en la base inferior y que sirve para mejorar el rendimiento del producto.

De manera importante, el ensamble de cierre de recipiente de la presente invención se diseña para utilizarse o para poder adaptarse fácilmente según las normas de la industria o los sistemas de liofilización existentes y proporcionar de esta manera una alternativa económica. Al completar el proceso de liofilización, el ensamble de émbolo se comprime de manera que comprime el producto farmacéutico en polvo, es decir, existe un mínimo espacio libre entre el recipiente de producto y el ensamble de émbolo, y el ensamble de émbolo sirve como un trayecto para permitir el flujo del líquido dentro del ensamble de tapa de recipiente, es decir, permite que el líquido entre en contacto con el polvo y se reconstituyan con rapidez, sin necesidad de preparación. Debido al diseño de ensamble único, el ensamble de cierre de recipiente facilita la inyección directa y fácil del producto liofilizado sin necesidad de una etapa de reconstitución/mezcla/preparación del polvo y un diluyente líquido por el usuario final.

Otro uso de la presente invención es un proceso mejorado para la preparación de un ensamble de tapa de recipiente que contiene un producto en polvo liofilizado. Este proceso mejorado comprende las siguientes etapas: 1) mediante la utilización de una línea de llenado fabril de frascos que sea estándar de la industria, el recipiente de producto se carga en el equipo de una manera similar a los frascos comunes; 2) el recipiente de producto se llena con el ingrediente activo líquido; 3) se coloca un ensamble de émbolo en una posición "abierto" en la parte superior del recipiente de producto, acoplado con el recipiente de producto de la misma manera que se montan los tapones de liofilización en los frascos comunes; 4) el ensamble de tapa de recipiente completo se coloca después en el liofilizador; 5) durante la liofilización, se permite que el vapor escape a través de las aberturas entre el ensamble de émbolo y el recipiente de producto; 6) al completar la liofilización, la compresión vertical de los anaqueles del liofilizador sellarán el ensamble de émbolo en el recipiente de producto con un mínimo espacio libre; y 7) el ensamble de tapa de recipiente sellado se pega para

proporcionar un ensamble a prueba de manipulación indebida que retiene la esterilidad del ingrediente activo.

Otro uso de la presente invención es en un método mejorado para la administración de un producto farmacéutico en polvo liofilizado que usa el sistema de cierre de recipiente de la presente invención. En una modalidad, este método mejorado de administración comprende las siguientes etapas: 1) se aplica una fuerza tangencial al sello de lengüeta en el extremo superior del ensamble de tapa de recipiente sellado que contiene el producto en polvo liofilizado para permitir su unión mediante acoplamiento por fricción ya sea a una jeringa tipo Luer-Lock o Luer-Slip que contiene el diluyente; 2) la base separable en el extremo del orificio de expulsión del ensamble de tapa de recipiente se separa, con lo que se expone una punta para la unión de una aguja de tipo estándar; 3) se une una aguja de tipo estándar a dicha punta expuesta del ensamble de tapa de recipiente; 4) la inyección se inicia después como es habitual mediante la inserción de la aguja en el sitio de inyección; y 5) se aplica fuerza al émbolo de la jeringa con lo cual el diluyente en la jeringa se impulsa a través del ensamble de tapa de recipiente, que entra en contacto con el polvo liofilizado y reconstituye con rapidez el polvo para permitir que la mezcla del producto líquido fluya al sitio de inyección, que completa la inyección. De manera importante, no hay necesidad de una etapa de reconstitución/mezcla/preparación del polvo y el diluyente por parte del usuario final.

#### Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra una vista en perspectiva en elevación desde la base superior de un recipiente de producto destinado para su uso en el ensamble de tapa de recipiente de la presente invención.

La Figura 2 muestra una vista en perspectiva de un recipiente de producto destinado para su uso en el ensamble de tapa de recipiente de la presente invención, que se muestra a lo largo de un plano vertical.

La Figura 3 muestra una vista en perspectiva en elevación desde la parte inferior de un componente de copa superior destinado para su uso en el ensamble de tapa de recipiente de la presente invención.

La Figura 4 muestra una vista en perspectiva de un componente de copa superior destinado para su uso en el ensamble de tapa de recipiente de la presente invención.

La Figura 5 muestra una vista en perspectiva de una porción de tapón destinada para su uso en el ensamble de tapa de recipiente de la presente invención.

La Figura 6 es una vista en perspectiva que muestra la disposición de los elementos y partes para una modalidad del ensamble de tapa de recipiente de la presente invención.

La Figura 7 muestra una vista en perspectiva de una modalidad del ensamble de tapa de recipiente sobre el cual el ensamble de émbolo que consiste de un componente de copa superior y un componente de tapón se instala sobre el recipiente de producto después de llenar el recipiente de producto con un ingrediente activo líquido y antes de colocar el ensamble de tapa de recipiente dentro del aparato de liofilización, es decir, el ensamble de émbolo se instala en una posición "abierta" en el recipiente de producto.

La Figura 8 muestra una vista en perspectiva de una modalidad del ensamble de tapa de recipiente después de completar el ciclo de liofilización con lo cual el ingrediente activo se ha conformado en un polvo seco y el ensamble de émbolo se ha comprimido por los anaqueles del liofilizador para crear un ensamble de tapa de recipiente sellado.

La Figura 9 muestra una vista en perspectiva de un diseño alternativo del recipiente de producto destinado para su uso en el ensamble de tapa de recipiente de la presente invención, en donde el orificio de expulsión del recipiente de producto comprende una punta de boquilla de pulverización para suministro nasal.

La Figura 10 es una gráfica que muestra el perfil del 'suministro por gradiente' de la inyección asociado con la administración de un medicamento en polvo mediante el uso de las formulaciones en polvo, los procesos de liofilización y el ensamble de tapa de recipiente de la presente invención. Se grafica la concentración de proteína en función del volumen de inyección acumulativo.

La Figura 11 es una gráfica que muestra un perfil de inyección representativo de los asociados con la administración de un medicamento en polvo mediante el uso de los dispositivos de la técnica anterior los cuales requieren una etapa de reconstitución y/o mezcla del medicamento en polvo con un diluyente antes de la inyección. Se grafica la concentración de proteína en función del volumen de inyección acumulativo.

#### Descripción detallada de la invención

Como apreciarán los expertos en la técnica, la descripción detallada anterior describe ciertas modalidades preferidas de la invención con detalles y de esta manera es sólo representativa y no muestra el alcance real de la invención. Antes de describir con detalles la presente invención, debe entenderse que la invención no se limita a los aspectos y modalidades particulares descritas, ya que estas pueden variar. También se entiende que la terminología utilizada en la presente es con el propósito de describir únicamente modalidades particulares y no se pretende que limite el alcance de la invención definido por las reivindicaciones anexas.

Con referencia ahora con mayor detalle a los dibujos, las Figuras 1 y 2 muestran el recipiente de producto **100** del ensamble de tapa de recipiente **600** descrito. El recipiente de producto **100** se construye de un material plástico adecuado y tiene una forma cilíndrica. La base superior **110** del recipiente de producto **100** está completamente abierta. El recipiente de producto **100** tiene un interior circular hueco para crear un volumen de contención suficiente para el ingrediente activo líquido y diseñado específicamente para recibir un ensamble de émbolo **500** el cual se conforma cuando el componente de copa superior **300** se acopla por completo con el componente de tapón **400**. La base inferior

5 **120** comprende un orificio de expulsión **130** coaxial hueco donde se define un tubo interno **140** a través del cual fluye el ingrediente activo líquido hacia una aguja de inyección. El área de superficie externa del orificio de expulsión **130** es de un radio suficiente para permitir un acoplamiento por fricción de un accesorio de aguja de jeringa tipo Luer-Slip o Luer-Lock en la punta del orificio. Un saliente de bloqueo **170** se integra dentro de la pared lateral del recipiente de producto **100** de manera que después de la inserción completa del ensamble de émbolo, el ensamble de émbolo no se puede retirar. Un canal espiral de mezcla **190** se integra dentro del recipiente de producto en la base inferior **120**. El recipiente de producto **100** que se muestra en la Figura 2 comprende una aguja fija **160** en el orificio de expulsión **130**.

10 Las Figuras 3 y 4 muestran el componente de copa superior **300** del ensamble de tapa de recipiente **600** descrito. Este componente de copa superior **300** se concibe para construirse de un material plástico adecuado. El componente de copa superior **300** tiene un interior circular hueco **310** y se construye para recibir y acoplarse por completo con la porción de tapón **400** para crear un ensamble de émbolo **500** para el ensamble de tapa de recipiente **600**. En la Figura 4, se muestra un sello de lengüeta **330** y en la base del sello de lengüeta **330** se forma un punto de rotura o rayado **340** de manera que cuando se aplica un torque al sello de lengüeta **330**, se romperá en este punto **340**. Después de retirar el sello de lengüeta **330**, se define un canal de transferencia de fluido que facilita el flujo del diluyente desde una jeringa unida a través del ensamble de émbolo **500** ensamblado para entrar en contacto con el polvo liofilizado en el recipiente de producto **100**. Se muestra una lengüeta tipo Luer-Lock **320** donde una jeringa tipo Luer-Slip estándar (que contiene el diluyente) puede unirse por fricción después de retirar un sello de lengüeta **330** para proporcionar un medio para administrar el polvo liofilizado reconstituido a un paciente cuando se aplica fuerza al émbolo de la jeringa.

20 La Figura 5 muestra el componente de tapón **400** del ensamble de tapa de recipiente **600** descrito. Este componente de tapón **400** se concibe para construirse de un material plástico adecuado y se diseña para acoplarse por completo con el componente de copa superior **300** con un ajuste firme para formar un ensamble de émbolo **500**. El extremo proximal **410** del componente de tapón **400** se diseña de manera que cuando se acopla por completo con el componente de copa superior **300** hay un mínimo espacio libre de fluido, es decir, un mínimo volumen de retención del diluyente de transferencia. El extremo distal **420** del componente de tapón **400** se diseña de manera que cuando el ensamble de émbolo se acopla por completo con el recipiente de producto **100**, el ensamble de émbolo se apoya directamente sobre la parte superior del ingrediente activo pulverizado y hay un mínimo espacio libre de fluido. Un canal de transferencia de fluido **430** que se extiende axialmente desde el extremo proximal al extremo distal sobre el exterior del componente de tapón **400** facilita el flujo del diluyente a través del ensamble de émbolo **500**.

25 La Figura 6 muestra la disposición del componente de copa superior **300**, la porción de tapón **400** y el recipiente de producto **100** (que contiene el ingrediente activo líquido **200**) para una modalidad del ensamble de tapa de recipiente de la presente invención antes de cargarse en una línea de llenado fabril de frascos/jeringas/cartuchos estándar en la industria. En la modalidad que se muestra en la Figura 6, el recipiente de producto comprende una aguja fija **160** en el orificio de expulsión que se cubrirá con una base separable **195** la cual sirve como un protector de la aguja.

40 La Figura 7 muestra una vista en perspectiva de la modalidad del ensamble de tapa de recipiente **600** de la Figura 6 sobre el cual el ensamble de émbolo **500** (que consiste de un componente de copa superior que se acopla por completo con el componente de tapón) se instala sobre el recipiente de producto **100** después de llenar el recipiente de producto **100** con un ingrediente activo líquido **200** y antes de colocar el ensamble de tapa de recipiente dentro de un aparato de liofilización, es decir, el ensamble de émbolo **500** se instala en una posición "abierta" en el recipiente de producto **100** y el recipiente de producto **100** se apoya en el protector/base de la aguja **195**.

45 La Figura 8 muestra una vista en perspectiva de la modalidad del ensamble de tapa de recipiente **600** de la Figura 7 después de completar el ciclo de liofilización con lo cual el ingrediente activo líquido se ha conformado en un polvo seco (no es visible) y el ensamble de émbolo **500** se ha acoplado completamente con el recipiente de producto **100** para comprimir el ingrediente activo pulverizado con un mínimo espacio libre de fluido.

50 La Figura 9 muestra un diseño alternativo del recipiente de producto destinado para su uso en el ensamble de tapa de recipiente de la presente invención, en donde el orificio de expulsión del recipiente de producto comprende una punta de boquilla de pulverización **198** para suministro nasal.

55 Para su uso en el ensamble de tapa de recipiente de la presente invención se contemplan las formulaciones de productos farmacéuticos en polvo estables en almacenamiento. De manera importante, las formulaciones en polvo de la presente invención se optimizan para producir polvos que proporcionan una disolución "rápida" del polvo liofilizado, es decir, los polvos se disuelven fácil e inmediatamente al entrar en contacto con un diluyente líquido. Los polvos liofilizados de la presente invención comprenden un ingrediente activo, por ejemplo, proteína, y un estabilizador. Los estabilizadores se añaden a la formulación liofilizada para mejorar la estabilidad del ingrediente activo. Los estabilizadores tales como, por ejemplo, agentes tensoactivos, azúcares, polímeros, antioxidantes, aminoácidos, sales, pueden añadirse para estabilizar el ingrediente activo durante el procedimiento de congelamiento; y los aditivos que pueden sustituir los enlaces hidrógeno del agua durante el procedimiento de deshidratación, por ejemplo sacarosa, trehalosa, lactosa, u otros azúcares, pueden añadirse para estabilizar las sustancias farmacéuticas al mantener su estructura natural.

5 Con el fin de mantener un área de superficie grande, las formulaciones en polvo pueden comprender además agentes de relleno que pueden formar matrices cristalinas (por ejemplo manitol, glicina, polietilenglicol, y similares). De manera alternativa, otros agentes de relleno vítreos como azúcares y polímeros, por ejemplo, sacarosa, trehalosa, lactosa, proteínas, dextrano y sus derivados, ciclodextrano, carboximetilcelulosa, PVA, PVC, almidón y sus derivados, pueden añadirse a la formulación.

10 Las formulaciones en polvo pueden comprender además agentes tensoactivos y soluciones amortiguadoras. Los agentes tensoactivos incluyen polisorbato 80 (o Tween 80), polisorbato 20 (o Tween 20) o los poloxameros (de nombre comercial Pluronic). Tales soluciones amortiguadoras incluyen, por ejemplo, fosfato, histidina, imidazol, citrato, acetato, succinato, glutamato, Tris y glicina que pueden añadirse para mantener un pH deseable.

15 Con el fin de minimizar la masa que se necesita disolver durante la inyección, la formulación puede componerse principalmente de ingredientes activos. Por ejemplo, los productos proteínicos o péptidos pueden liofilizarse con el contenido de sólido final de 95% de proteína o péptido y 5% de estabilizador.

20 Los productos farmacéuticos (ingredientes activos) contemplados para su uso incluyen moléculas pequeñas, vacunas, células vivas o atenuadas, oligonucleótidos, ADN, péptidos, anticuerpos y proteínas recombinantes o de origen natural, ya sea humano o animal, útiles para aplicaciones profilácticas, terapéuticas o de diagnóstico. El ingrediente activo puede ser natural, sintético, semisintético o derivado de los mismos. Además, los ingredientes activos de la presente invención pueden ser perceptibles. Se contempla una amplia gama de ingredientes activos. Estos incluyen, pero no se limitan a hormonas, citocinas, factores hematopoyéticos, factores de crecimiento, factores contra la obesidad, factores tróficos, factores antiinflamatorios y enzimas. Un experto en la técnica será capaz de adaptar fácilmente un ingrediente activo deseado a las formulaciones en polvo de la presente invención.

25 Los ingredientes activos pueden incluir pero no se limitan a insulina, gastrina, prolactina, hormona del crecimiento humana (HGH), hormona adrenocorticotrópica (ACTH), hormona estimulante de la tiroides (TSH), hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del foliculo (FSH), hormona paratiroidea humana (PTH), péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), factor de liberación de hormona del crecimiento (GRF), gonadotropina coriónica humana (HCG), motilina, interferones (alfa, beta, gamma), interleucinas (IL-1 a IL-12), antagonistas del receptor de interleucina 1 (IL-1ra), factor de necrosis tumoral (TNF), proteína que un factor de necrosis tumoral (TNF-bp), eritropoyetina (EPO), factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF), factor de blastocitos (SCF), leptina (proteína OB), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor neurotrófico derivado de la neuroglia (GDNF), factor neurotrófico 3 (NT3), factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento neurotrófico (NGF), factores de crecimiento de hueso tales como osteoprotegerina (OPG), factores de crecimiento insulínicos (IGF), factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF), factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), factor de crecimiento derivado de megacariocitos (MGDF), factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), trombopoyetina, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), proteína estimulante de eritropoyesis nueva (NESP), proteína morfogenética ósea (BMP), superóxido dismutasa (SOD), activador de plasminógeno tisular (TPA), uroquinasa, estreptoquinasa y calicreína y diversos anticuerpos humanos y anticuerpos humanizados. El término proteínas, como se utiliza en la presente, incluye péptidos, polipéptidos, moléculas de consenso, análogos, derivados o combinaciones de los mismos.

40 En una modalidad de la presente invención, la formulación liofilizada comprende una sustancia modelo de medicamento proteínico, hormona paratiroidea humana (PTH) recombinante, con excipientes estándar, manitol y fosfato.

45 El diluyente para utilizarse con los polvos contenidos dentro del ensamble de tapa de recipiente puede adecuarse además para la mejor estabilidad y para la conformidad del paciente. Los diluyentes contemplados para su uso incluyen agua para inyección (WFI), agua bacteriostática para inyección (BWFI) o solución salina amortiguada con fosfato (PBS) disponibles comercialmente, etc. Un diluyente desarrollado a la medida puede contener además un agente amortiguador, por ejemplo, acetato, fosfato, histidina, citrato, acetato, succinato, glutamato y glicina; agentes tensoactivos; estabilizadores; modificadores de tonicidad como cloruro de sodio, iones metálicos; agentes anestésicos locales como lidocaína o alcohol bencílico, e hidrogeles para liberación controlada, etc.

55 Los materiales contemplados para su uso en la fabricación del recipiente de producto, el componente de copa superior, el componente de tapón y/o el ensamble de émbolo de la presente invención incluyen, por ejemplo, copolímero de cicloolefina, policarbonato, poliestireno, Teflón y similares. Tales materiales se conocen bien por los expertos en la técnica y están disponibles con facilidad.

60 El recipiente de producto puede variar de tamaño y configuración pero típicamente es de forma cilíndrica y tiene en un extremo una abertura y en el otro extremo un orificio de expulsión. Una característica de diseño única e importante del recipiente de producto es un canal espiral de mezcla que se integra en el recipiente de producto, en la base inferior. El canal espiral de mezcla sirve para mejorar la recuperación del polvo debido al trayecto de fluido dentro del recipiente. El recipiente de producto se diseñará específicamente para contener un volumen suficiente del ingrediente activo líquido y se diseñará específicamente para recibir un ensamble de émbolo. En el extremo del orificio de expulsión, el recipiente de producto puede diseñarse específicamente para: 1) permitir la unión por medio de acoplamiento por fricción de una aguja estándar ya sea de tipo Luer-Lock o una de tipo Luer-Slip; 2) comprende una aguja fija (con un protector de la

aguja); 3) comprende una punta de boquilla de pulverización para suministro nasal; o 4) comprende una punta roma para aplicaciones orales u oculares. En cada configuración, el extremo de orificio de expulsión del recipiente de producto tendrá una base separable la cual sirve para contener y estabilizar el recipiente de producto durante el llenado y durante el proceso de liofilización. Además, la base separable sirve como un protector de la aguja cuando el extremo del orificio de expulsión del recipiente de producto comprende una aguja fija.

El componente de copa superior puede variar de tamaño y configuración y es capaz de acoplarse con el componente de tapón con un acoplamiento firme para formar un ensamble de émbolo que tiene funcionalidad variable de fabricación y/o de usuario final. El componente de copa superior puede comprender un sello de lengüeta separable el cual, cuando se le aplica un torque y se separa, permite la unión por medio de acoplamiento por fricción de la copa superior ya sea a una jeringa de tipo Luer-Lock o Luer-Slip. De manera alternativa, la copa superior puede comprender una tapa de anillo de bloqueo en lugar de un sello de lengüeta. El componente de copa superior puede diseñarse específicamente para comprender uno o más canales de transferencia de fluido los cuales permiten que el diluyente de la jeringa unida fluya a través del ensamble de émbolo y entre en contacto con el polvo liofilizado en el recipiente de producto.

El componente de tapón puede variar de tamaño y configuración y es capaz de acoplarse con el componente de copa superior con un acoplamiento firme para formar un ensamble de émbolo que tiene funcionalidad variable de fabricación y/o de usuario final. El componente de tapón se diseñará específicamente de manera que cuando se acople por completo con el componente de copa superior para formar un ensamble de émbolo, haya un mínimo espacio libre de fluido, es decir, un mínimo volumen de retención del diluyente de transferencia y de manera que cuando el ensamble de émbolo se acople por completo con el recipiente de producto, el ensamble de émbolo comprima el ingrediente activo en polvo y haya un mínimo espacio libre de fluido. El componente de tapón puede diseñarse específicamente para comprender uno o más canales de transferencia de fluido los cuales permiten que el diluyente de la jeringa unida fluya a través del ensamble de émbolo y entre en contacto con el polvo liofilizado en el recipiente de producto.

Se contempla además para su uso en el ensamble de tapa de recipiente de la presente invención un ensamble de émbolo de una pieza diseñado específicamente para recibirse por el recipiente de producto de manera que cuando el ensamble de émbolo se acople por completo con el recipiente de producto, el ensamble de émbolo comprima el ingrediente activo en polvo y haya un mínimo espacio libre de fluido. El ensamble de émbolo de una pieza comprenderá: un sello de lengüeta separable y una cavidad de acoplamiento de lengüeta tipo Luer-Lock para permitir el acoplamiento por fricción de una jeringa tipo Luer-Slip estándar en el extremo superior; una cavidad circular que puede albergar una jeringa tipo Luer-Lock estándar; y un canal de transferencia de fluido definido que facilita el flujo de fluido a través del ensamble de émbolo.

Se entiende que el ensamble de tapa de recipiente de la presente invención puede variar de tamaño y puede adaptarse fácilmente y es funcional con cualquier tipo de jeringa estándar llena previamente y con agujas de tipo estándar. Tales jeringas y agujas se conocen bien por los expertos en la técnica y están disponibles fácilmente. De manera general, las dimensiones físicas del recipiente deben ser, de manera aproximada, no mayores de 25 mm x 25 mm x 150 mm y el recipiente debe tener provisiones para llenar hasta 20 ml del producto farmacéutico líquido que se va a liofilizar.

En el uso mejorado para la preparación de un ensamble de tapa de recipiente que contiene un producto en polvo liofilizado, 1) se carga el recipiente de producto vacío (con la base separable) en una línea de llenado fabril de frascos/jeringas/cartuchos estándar en la industria de una manera similar a los frascos, jeringas o cartuchos comunes; 2) el recipiente de producto se llena con una formulación líquida optimizada que contiene un producto farmacéutico; 3) se coloca un ensamble de émbolo en una posición "abierta" en la parte superior del recipiente de producto, que se acopla con el recipiente de producto de la misma manera que se montan los tapones de liofilización en los frascos comunes, con lo que se crea un ensamble de tapa de recipiente; 4) el ensamble de tapa de recipiente se coloca después en el liofilizador y se somete a un proceso de liofilización; 5) durante la liofilización, el vapor escapa por las aberturas entre el ensamble de émbolo y el recipiente de producto; 6) al completar la liofilización, la compresión vertical de los anaqueles del liofilizador empujarán el ensamble de émbolo dentro del recipiente de producto con lo que se crea un ensamble de tapa de recipiente sellado y se comprime el polvo seco en el mínimo espacio libre; y 7) el ensamble de tapa de recipiente sellado se pega para proporcionar un ensamble a prueba de manipulación indebida que retiene la esterilidad del ingrediente activo. De manera importante, en este proceso, el ensamble de émbolo se empuja de manera que comprima el polvo farmacéutico y haya un mínimo espacio de aire entre el recipiente de producto y el ensamble de émbolo. Este concepto de diseño reduce el volumen de aire, reduce el medicamento residual al completar la inyección, y facilita la inyección directa del polvo liofilizado sin necesidad de una etapa separada de reconstitución/mezcla/preparación del polvo con el diluyente.

Los métodos y técnicas utilizadas para pegar el ensamble sellado se conocen bien por los expertos en la técnica e incluyen, por ejemplo, pegamento, o soldadura. La pegadura sirve para ayudar a mantener la integridad del sello y proporciona un ensamble a prueba de manipulación indebida que retiene la esterilidad del ingrediente activo. Como tal, el ensamble de tapa de recipiente pegado sellado de la presente invención es capaz de retener la esterilidad del producto en polvo farmacéutico y es estable en almacenamiento a temperatura ambiente durante la vida útil del producto.



En el método de uso mejorado para la administración de un producto farmacéutico liofilizado que usa el ensamble de tapa de recipiente de la presente invención, 1) el sello de lengüeta separable en la parte superior del ensamble se retira al aplicar una fuerza tangencial que expone así la parte superior del ensamble de émbolo para la unión a una jeringa llena previamente que contiene el diluyente; 2) la base separable localizada en el extremo del orificio de expulsión opuesto del ensamble de tapa de recipiente se retira, que expone así una punta tipo Luer-Slip para la unión de una 5  
 10  
 15  
 20  
 25  
 30  
 35  
 40  
 45  
 50  
 55  
 60  
 65  
 70  
 75  
 80  
 85  
 90  
 95  
 100  
 105  
 110  
 115  
 120  
 125  
 130  
 135  
 140  
 145  
 150  
 155  
 160  
 165  
 170  
 175  
 180  
 185  
 190  
 195  
 200  
 205  
 210  
 215  
 220  
 225  
 230  
 235  
 240  
 245  
 250  
 255  
 260  
 265  
 270  
 275  
 280  
 285  
 290  
 295  
 300  
 305  
 310  
 315  
 320  
 325  
 330  
 335  
 340  
 345  
 350  
 355  
 360  
 365  
 370  
 375  
 380  
 385  
 390  
 395  
 400  
 405  
 410  
 415  
 420  
 425  
 430  
 435  
 440  
 445  
 450  
 455  
 460  
 465  
 470  
 475  
 480  
 485  
 490  
 495  
 500  
 505  
 510  
 515  
 520  
 525  
 530  
 535  
 540  
 545  
 550  
 555  
 560  
 565  
 570  
 575  
 580  
 585  
 590  
 595  
 600  
 605  
 610  
 615  
 620  
 625  
 630  
 635  
 640  
 645  
 650  
 655  
 660  
 665  
 670  
 675  
 680  
 685  
 690  
 695  
 700  
 705  
 710  
 715  
 720  
 725  
 730  
 735  
 740  
 745  
 750  
 755  
 760  
 765  
 770  
 775  
 780  
 785  
 790  
 795  
 800  
 805  
 810  
 815  
 820  
 825  
 830  
 835  
 840  
 845  
 850  
 855  
 860  
 865  
 870  
 875  
 880  
 885  
 890  
 895  
 900  
 905  
 910  
 915  
 920  
 925  
 930  
 935  
 940  
 945  
 950  
 955  
 960  
 965  
 970  
 975  
 980  
 985  
 990  
 995

De manera importante, el método de uso de suministro mejorado de la presente invención proporciona un 'suministro por gradiente' del producto farmacéutico inyectable. Por ejemplo, debido a que la presente invención proporciona la reconstitución inmediata del medicamento en polvo al entrar en contacto con el diluyente, el producto se inyecta en el paciente de una manera en donde el producto más altamente concentrado se inyecta inicialmente. El método de uso mejorado y el concepto de diseño del ensamble de tapa de recipiente descritos en la presente son los que facilitan la administración directa del ingrediente activo en polvo, sin necesidad de una etapa separada de reconstitución/mezcla. Así, se considera que las formulaciones liofilizadas, los procesos de liofilización y los conceptos de diseño del ensamble de tapa descritos en la presente podrían aplicarse a los dispositivos de suministro existentes, por ejemplo, los sistemas tipo pluma, los sistemas autoinyectores, los sistemas inyectoros sin agujas, los cartuchos de inyección de cámara doble y/o los sistemas de jeringa llena previamente, para proporcionar métodos mejorados de administración de medicamentos en polvo los cuales proporcionan un suministro por gradiente y los cuales son más fáciles de usar por el paciente y/o el usuario final.

Ejemplo 1

En este ejemplo, se llevó a cabo un estudio para demostrar el perfil de 'suministro por gradiente' de la inyección asociada con la administración de un medicamento en polvo que usa las formulaciones, los procesos de liofilización y el diseño de ensamble de tapa de recipiente de la presente invención.

El estudio se realizó mediante la utilización de una sustancia modelo de medicamento proteínico, hormona paratiroidea humana recombinante (PTH) con excipientes estándar, manitol y fosfato. El estudio se realizó mediante el uso de un ensamble de tapa de recipiente sellado preparado mediante el uso del proceso de la presente invención y que contenía 10 mg de polvo de PTH el cual se secó en un proceso de liofilización típico. Una jeringa que contenía 1 ml de diluyente (agua) se unió al ensamble de émbolo del ensamble de tapa de recipiente y se retiró la base separable en el extremo del cuello del ensamble de tapa de recipiente. Se aplicó fuerza al émbolo de la jeringa de manera que el agua fluyese a través del ensamble, reconstituyese el polvo, y la solución resultante gotease fuera del orificio de expulsión del ensamble. La concentración de PTH en cada gota de solución se midió con un espectrómetro ultravioleta. Los datos recolectados y mostrados en la Figura 10 caracterizan el perfil general del suministro por gradiente asociado con la administración de un medicamento en polvo mediante el uso de las formulaciones, los procesos de liofilización y el diseño de ensamble de tapa de recipiente de la presente invención. Como se muestra en la Figura 10, la concentración de la dosis suministrada con respecto al volumen de inyección para un suministro por gradiente no es constante con la mayor parte del ingrediente farmacéutico activo que se suministra durante la porción inicial de la inyección.

Este suministro por gradiente único del producto farmacéutico inyectable en polvo puede ser ventajoso para el paciente en ciertos ámbitos terapéuticos. Hasta ahora, ninguna de las técnicas y dispositivos de suministro de la técnica anterior utilizados para el suministro de medicamentos en polvo presenta este perfil, dado que todos requieren una etapa de reconstitución y/o mezcla del medicamento en polvo con un diluyente antes de la inyección y por lo tanto tienen un perfil de inyección similar al que se muestra en la Figura 11. Aunque se utilizó esta proteína específica, es altamente probable que para los expertos en la técnica y para la mayor parte de los productos farmacéuticos activos estándar, los excipientes y otros ingredientes puedan lograrse los mismos resultados y reflejen las mismas características y respuestas de la inyección.

Las formulaciones liofilizadas, los procedimientos de liofilización y los conceptos de diseño de ensamble de tapa mejorados de la presente invención proporcionan a los pacientes y usuarios finales un dispositivo alternativo, menos

costoso y más fácil de utilizar que los sistemas de suministro del estado de la técnica actual para productos liofilizados. La utilización del concepto de diseño descrito para el ensamble de tapa de recipiente de la presente invención en los dispositivos de suministro existentes proporcionaría un beneficio valioso y muy necesario para aquellos pacientes que dependen de medicamentos en polvo en sus ámbitos terapéuticos.

Reivindicaciones

- 5 1. Un dispositivo de suministro (600) para reconstituir un producto farmacéutico en polvo con un diluyente de una jeringa antes de administrar el producto con un gradiente de concentración de manera que el producto más altamente concentrado se proporciona inicialmente, el dispositivo que comprende:
- 10 un ensamble de tapa de recipiente que tiene un recipiente de producto (100) para contener un medicamento liofilizado en polvo, dicho ensamble que tiene un orificio de expulsión (130) en un extremo y capaz de acoplar dicha jeringa en el extremo opuesto, dicho ensamble que comprende un ensamble de émbolo (500) que comprime el medicamento en polvo de manera que hay el mínimo espacio de aire entre una base inferior del recipiente de producto y el ensamble de émbolo, y en donde, al activar dicha jeringa, el ensamble de émbolo permite que el diluyente expulsado desde dicha jeringa entre en contacto con el polvo en dicho recipiente de producto (100) y reconstituya rápidamente el polvo a medida que el diluyente fluye hacia dicho orificio de expulsión (130) de dicho recipiente de producto; y
- 15 **caracterizado porque** un canal espiral de mezcla (190) que se integra en la base inferior del recipiente de producto (100), dentro del cual se localiza el medicamento en polvo, y en donde el diluyente entra en contacto con el medicamento en polvo y lo reconstituye a medida que fluye a través del canal espiral de mezcla hacia el orificio de expulsión (130), en donde los diluyentes reconstituyen el medicamento en polvo de manera que el producto se suministra a una concentración inicialmente más alta.
- 20 2. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un saliente de bloqueo (170) integrado en una pared lateral del recipiente de producto (100) de tal manera que después de la inserción completa del ensamble de émbolo (500), el ensamble de émbolo se acopla al saliente de bloqueo (170) y no puede retirarse.
- 25 3. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el ensamble de émbolo (500) comprende:
- 30 un componente de copa superior (300) que tiene uno o más canales de transferencia de fluidos los cuales permiten que el diluyente de una jeringa fluya a través del ensamble de émbolo y entre en contacto con el medicamento en polvo en el canal espiral de mezcla del recipiente de producto;
- 35 un componente de tapón (400) que tiene uno o más canales de transferencia de fluidos los cuales permiten que el diluyente de una jeringa fluya a través de el ensamble de émbolo y entre en contacto con el medicamento en polvo en el canal espiral de mezcla del recipiente de producto; y en donde el componente de copa superior (300) se acopla con el componente de tapón (400) con un acoplamiento firme para formar el ensamble de émbolo (500).
- 40 4. Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 3, en donde el extremo del orificio de expulsión del recipiente de producto (100) que además comprende una base separable (195) la cual sirve para mantener y estabilizar el recipiente de producto (100) durante el llenado y durante el proceso de liofilización.
- 45 5. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1 en donde dicho ensamble de tapa de recipiente comprende:
- 50 un ensamble de émbolo (500) que comprende:
- una cavidad de acoplamiento de una lengüeta tipo Luer-Lock para permitir el acoplamiento por fricción de una jeringa estándar tipo Luer-Slip;
- 55 una cavidad circular que puede albergar una jeringa típica tipo Luer-Lock; y un canal de transferencia de fluido definido el cual facilita el flujo de fluido a través de dicho ensamble de émbolo ensamblado; y un componente de recipiente de producto (100) que comprende:
- un extremo abierto que tiene una cámara capaz de contener un ingrediente activo líquido para liofilizarlo y diseñado para recibir dicho ensamble de émbolo (500);
- un saliente de bloqueo (170) integrado en la pared lateral de dicho recipiente de producto (100);
- una base inferior opuesta que comprende un orificio de expulsión (130) coaxial y hueco; y el canal espiral de mezcla (190) integrado en dicha base inferior en la cual reside el ingrediente activo líquido.
- 60 6. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1 en donde dicho ensamble de tapa de recipiente comprende:
- 65 un componente de tapón (400) que comprende:
- un canal de transferencia de fluido que se extiende axialmente desde el extremo proximal hasta el extremo distal en el exterior del componente de tapón el cual permite el flujo de fluido a través de dicho componente de tapón;
- un componente de copa superior (300) que comprende:

una cavidad de acoplamiento de una lengüeta tipo Luer-Lock para permitir el acoplamiento por fricción de una jeringa estándar tipo Luer-Slip; una cavidad circular que puede albergar una jeringa típica tipo Luer-Lock; un interior circular hueco capaz de recibir dicho componente de tapón para crear un ensamble de émbolo (500); y

5 un canal de transferencia de fluido definido el cual facilita el flujo de fluido a través de dicho ensamble de émbolo ensamblado;

un componente de recipiente de producto (100) que comprende:

10 un extremo abierto que tiene una cámara capaz de contener un ingrediente activo líquido para liofilizarlo y diseñada para recibir dicho ensamble de émbolo;

un saliente de bloqueo (170) integrado en la pared lateral de dicho recipiente de producto (100);

una base inferior opuesta que comprende un orificio de expulsión (130) coaxial hueco; y

el canal espiral de mezcla (190) integrado en dicha base inferior en el cual reside el ingrediente activo líquido.

