(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 541 404**

(51) Int. Cl.:

A61J 1/20 (2006.01)
B65D 51/28 (2006.01)
B65D 81/32 (2006.01)
A61J 1/03 (2006.01)
A61J 1/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2011** **E 11808670 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015** **EP 2645982**

(54) Título: **Dispositivo de acondicionamiento, conservación y preparación extemporánea de varios principios activos**

(30) Prioridad:

30.11.2010 FR 1059883

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.07.2015

(73) Titular/es:

PEROVITCH, PHILIPPE (100.0%)
2 route de la Poste
33680 Le Temple, FR

(72) Inventor/es:

PEROVITCH, PHILIPPE

(74) Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

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).

ES 2 541 404 T3

DESCRIPCIÓN

Dispositivo de acondicionamiento, conservación y preparación extemporánea de varios principios activos.

La presente invención se relaciona con dispositivos de acondicionamiento, conservación y preparación extemporánea de varios principios activos, particularmente bajo muy bajas dosificaciones y en particular de principios activos frágiles, lábiles o inestables, en relación más particularmente con su administración local o sistémica, intravenosa, intramuscular, subcutánea o a través de la mucosa bucal.

El documento WO209138644 describe un dispositivo que permite realizar una mezcla entre un principio activo, conservado en condiciones herméticas y estériles en el espacio interior de una cabeza móvil del dicho dispositivo, cabeza móvil provista de un medio de ruptura, destinado para romper una membrana hermética obturando un compartimiento reservorio hermético subyacente, que contiene un liquido solvente del principio activo en referencia, solvente también estéril. La efracción de la membrana por el medio de ruptura de la cabeza móvil permite la disolución extemporánea instantánea del principio activo depositado en la dicha cabeza móvil, durante el encuentro entre principio activo y líquido de disolución. Este dispositivo permite, sin ninguna exteriorización de los contenidos y en atmosfera siempre hermética y estéril, realizar la puesta en contacto entre principio activo y solvente, con el fin de obtener la disolución instantánea del principio activo. Más particularmente, este dispositivo permite la disolución extemporánea en condiciones estériles, de muy bajas dosis de principio activo, típicamente de menos de 1 mg a algunas decenas de miligramos solamente, dosis ínfima que la mano del hombre no sabría manipular sin generar desperdicio o alteración o incluso contaminación de sus elementos secos o líquidos.

El documento WO2009016309 describe de manera similar un medio de puesta en disolución de principio activo administrable por a través de la mucosa bucal, bajo forma de solución hidroalcohólica con alto grado de etanol, contenido en un reservorio hermético, sellado por una membrana perforable. Esta disolución se obtiene después de mezcla extemporánea interna al dicho dispositivo, entre principio activo y solvente. El dispositivo permite también la administración terapéutica de la solución de bajo volumen (típicamente inferior a 5 ml), por su depósito preciso al contacto de una zona mucosa bocal, por medio de una cánula que forma la parte superior del dicho dispositivo.

Ahora bien, en estos dispositivos, el principio activo es simplemente depositado durante su acondicionamiento en recintos constitutivos de cada uno de los dos dispositivos, en el caso dado en que los documentos WO 2009138644 y WO2009016309, las paredes de la cabeza móvil y también la plancha constituida por la membrana perforable, la cual puede sostener el dicho principio activo, obturando de manera hermética el reservorio del solvente. Sin embargo, parece que un cierto número de condiciones de optimización de la protección del principio activo no se encuentran realizadas de manera totalmente satisfactoria en cada uno de estos dos dispositivos, puesto que este principio activo permanece colocado en contacto íntimo con los materiales constitutivos de estos mismos recintos y soportes, los cuales no cumplen generalmente las mejores condiciones y cualidades actualmente exigibles de los materiales de conservación para principios activos farmacéuticos. De hecho, incluso depositado por ejemplo bajo forma de lyoc al contacto de una membrana obturante inerte, puede producirse una pérdida de calidad del principio activo, esto por el simple contacto entre principio activo y el aire del ambiente y/o principio activo y pared polimérica interna del contenedor. Así las mejores condiciones de estabilidad del principio activo no son garantizadas, puesto que puede haber allí migración de algunos componentes, en particular poliméricos, desde las paredes del contenedor hacia el principio activo farmacéutico muy a menudo lábil que se encuentra allí depositado. Para este efecto, las Autoridades Sanitarias exigen siempre que sean realizados largos estudios de control sustentatorios de los posibles cambios, degradación y poluciones, por migración de residuos desde las paredes del contenedor hacia el principio activo o por alteración del principio activo a su solo contacto. Los documentos FR2564433, EP1023229, US2002030056 y US6644471 describen otros dispositivos de la técnica anterior.

La presente invención tiene por objeto superar los inconvenientes antes mencionados de los dispositivos existentes, y particularmente aquellos de los documentos WO2009138644 y WO2009016309, facilitando su industrialización y sus procedimientos de acondicionamiento de las sustancias, aportándoles competencias suplementarias, en particular la explotación facilitada de preparaciones complejas con componentes y/o solventes múltiples.

La presente invención tiene particularmente por objetivo mejorar simplificando las modalidades y los costes de la fabricación industrial de estos dispositivos, con el fin de garantizar mejor la protección, la conservación y la calidad intrínseca a largo término – por al menos tres años de la fecha de vencimiento – de varios principios activos introducidos en estos mismos dispositivos, principios activos a menudo extremadamente frágiles y muy costosos (a veces varios millares de euros por dosis).

La presente invención tiene también por objeto proponer una solución técnica simple que va, sin complicar ni encarecer las fabricaciones de los dispositivos considerados, permitir, prevenir cualquier riesgo de contaminación y/o degradaciones

químicas de los principios activos en el tiempo, por ejemplo en el marco de una posible interacción contenido/contenedor, y así prevenir las exigencias de estudios y controles provenientes de la Reglamentación.

La presente invención propone en particular, conferir a la membrana separadora, situada entre compartimiento seco y compartimiento líquido, una doble competencia: por lo demás una membrana de hermeticidad intercompartimental perforable, presenta además una capacidad de contenido de principios activos múltiples, a la vez ensamblados en su seno pero también perfectamente separados los unos de los otros.

La presente invención tiene por lo tanto por objeto un dispositivo de acondicionamiento, conservación y preparación extemporánea de varios principios activos, que comprenden un reservorio, comprendiendo al menos un compartimiento destinado a contener al menos un volumen de líquido, comprendiendo el dicho reservorio un cuello que define una abertura de distribución del reservorio, una cabeza móvil con respecto al dicho reservorio dentro de una primera posición de conservación en la cual la dicha cabeza está en posición distal con respecto al cuerpo y una segunda posición de preparación en la cual la dicha cabeza está en posición proximal con respecto al cuerpo, medios de cierre hermético del cuello del dicho reservorio y medios de ruptura de los dichos medios de cierre hermético, estando formados los dichos medios de cierre herméticos por un blíster hermético que contiene al menos dos principios activos, comprendiendo al menos el dicho blíster dos compartimientos separados por tabiques longitudinales y/o transversales y/o superpuestos, conteniendo cada compartimiento un principio activo, estando fijado el dicho blíster sobre el cuello del dicho reservorio para cerrarlo de manera hermética, de tal manera que después de la abertura del dicho blíster por los dichos medios de ruptura, los dichos principios activos entran en contacto con el líquido y se disuelvan en el mismo.

Ventajosamente, al menos un principio activo y bajo forma sólida.

Ventajosamente, al menos un principio activo y bajo forma de polvo, lyoc, liofilizado, comprimido o gel.

En variación, al menos un principio activo y bajo forma líquida.

Ventajosamente, el dicho blíster comprende una pared exterior girada hacia el exterior del reservorio y una pared interior girada hacia el interior del reservorio.

Ventajosamente, el dicho blíster comprende una brida periférica radialmente externa fijada en un borde radial del dicho reservorio.

Ventajosamente, la dicha fijación se realiza por procedimientos de sellado con calor o polimerización por altas frecuencias o encastramiento hermético por tensión mecánica con uniones flexibles bajo anillo cerrado o retráctil o encastrado.

Ventajosamente, el dicho blíster es previamente fabricado, llenado con los dichos principios activos y sellado antes de ser fijado de manera hermética en el dicho reservorio.

Ventajosamente, una unión de hermeticidad es interpuesta entre la cabeza y el reservorio para garantizar la hermeticidad después de la abertura del blíster por los medio de ruptura.

Ventajosamente, el dicho líquido contenido en el reservorio es un solvente o una solución hidroalcohólica.

Ventajosamente, el volumen del dicho líquido contenido en el reservorio es inferior a 5 ml.

Ventajosamente, el dicho reservorio comprende una abertura de llenado opuesto al dicho cuello del reservorio, estando la dicha abertura de llenado, después del llenado del dicho reservorio con el dicho líquido, sellada de manera hermética por un tapón, ventajosamente solidario de una paleta de aprehensión.

Según un primer modo de realización ventajoso, la dicha cabeza comprende un filtro y una membrana de toma, un compuesto interno, preferiblemente en forma de cilindro hueco, estando insertado en la dicha cabeza para definir la dicha cámara de toma en el volumen delimitado en el dicho compuesto interno entre el dicho filtro y la dicha membrana de toma.

Ventajosamente, las dimensiones del dicho compuesto interno son modulables, para definir cámaras de toma de formas y volúmenes variables.

Según un segundo modo de realización ventajoso, la dicha cabeza móvil comprende una cánula cuyo orificio de distribución es obturado por un tapón extremo que contiene principios activos sólidos o líquidos, mantenidos en el dicho tapón extremo por una membrana de separación, siendo liberados los dichos principios activos en la dicha cánula por ruptura de la dicha membrana de separación, ventajosamente por un atornillado completo del dicho tapón extremo sobre el dicho orificio de distribución de la dicha cánula.

En variación, la dicha cabeza móvil comprende una cánula cuyo orificio de distribución es obturado por un tapón extremo que contiene al menos un principio activo sólido o líquido, mantenido en el dicho tapón extremo por una membrana de separación, conteniendo igualmente la dicha cánula al menos un principio activo sólido o líquido, siendo mezclados los dichos principios activos en la dicha cánula por ruptura de la dicha membrana de separación, ventajosamente por un atornillado completo del dicho tapón extremo sobre el dicho orificio de distribución de la dicha cánula.

Estas características y ventajas, y otras, de la presente invención, aparecerán más claramente a partir de la descripción detallada siguiente, haciéndose referencia a los dibujos adjuntos dados a título de ejemplos no limitativos, y en los cuales,

- la figura 1 es una vista en perspectiva del dispositivo según un primer modo de realización ventajoso de la invención,
- la figura 2 es una vista esquemática en corte del dispositivo de la figura 1, antes de la utilización,
- las figuras 3 y 4 representan vistas esquemáticas de dos variantes de la invención,
- las figuras 5 a 7 representan vistas esquemáticas superiores de otras tres variantes de la invención, y
- la figura 8 es una vista esquemática en corte de un segundo modo de realización ventajoso de la invención.

Con el fin de hacer los dibujos explícitos, la proporción de las escalas no es necesariamente respetada.

En referencia a las figuras 1 y 2, se va a describir un modo de realización ventajoso de la invención basado en el dispositivo del documento WO2009/138644. Se entiende que la presente invención se aplica también a otros tipos de dispositivos, y particularmente el tipo descrito en el documento WO 2009/016309, que será más precisamente descrito en referencia a la figura 8.

En el ejemplo de las figuras 1 y 2, se ha representado un dispositivo 10 que comprende un reservorio 12 que puede ser en cualquier material que evite la evaporación a través de la pared y apto para prevenir la acción de la luz o del aire sobre el contenido. Preferiblemente, el material constitutivo del reservorio 12 no libera sustancias constitutivas indeseables al contacto del solvente que él contiene, en particular un solvente acuoso. Este reservorio comprende un cuello que define una abertura de distribución a través de la cual el contenido del dicho reservorio podrá ser distribuido.

Un tal reservorio está hecho ventajosamente en material plástico monobloque denso o en vidrio, preferiblemente opacificado, de calidad farmacéutica, con una alta resistencia mecánica, de sección cualquiera, por ejemplo cuadrada, ovalada, rectangular, triangular o redonda.

Este dispositivo 10 comprende una cabeza 14 solidarizada de manera móvil al menos en translación con respecto al reservorio 12.

Esta cabeza 14 es móvil entre una primera posición de conservación en la cual la dicha cabeza 14 está en posición distal con respecto al reservorio 12 y una segunda posición de preparación en la cual la dicha cabeza 14 está en posición proximal con respecto al reservorio 12.

El reservorio 12 comprende al menos un compartimiento destinado para contener un muy bajo volumen de al menos un solvente 22 farmacéutico, tal como suero fisiológico para una aplicación bajo forma inyectable, o una solución hidroalcohólica para permitir la administración de los principios activos en disolución al contacto de la mucosa bucal.

Preferiblemente el volumen del solvente en un compartimiento es un volumen inferior a 5 ml, muy preferiblemente inferior a 1 ml.

El cuello del reservorio 12 es obturado de manera hermética. Según un aspecto de la invención, esta obturación hermética del cuello del reservorio se realiza por una membrana en forma de blíster que dispone de un volumen interno de recepción de sustancias, aquí luego llamado blíster 100, que comprende al menos dos compartimientos destinados para contener cada uno una dosis de al menos un principio activo bajo forma sólida, por ejemplo bajo forma de liofilizado, polvo, comprimido o gel polimérico específico, o bajo forma líquida. De manera preferida, el principio activo está bajo forma pulverulenta o liofilizada.

La dosis del principio activo en un tal blíster es preferiblemente una dosis inferior a 50 mg, preferiblemente inferior a 10 mg, incluso inferior a 5 mg.

El dispositivo según la invención se adapta a dosis variables según el tipo de principios activos considerados, sus vías especificas de administración y el número de componentes y compartimientos diferentes del dispositivo. Está

particularmente adaptado para la administración de muy bajas dosis de principios activos, pero puede ser utilizado para dosis más importantes.

Por principio activo se entiende una sustancia o una asociación de sustancias capaces de producir una actividad farmacológica demostrada en el conjunto de tejidos o receptores, extra o intracelulares, con el fin de reducir, prevenir o corregir una afección aguda o crónica o epidémica o una degeneración particular.

El blíster 100 comprende una brida 110 periférica radialmente externa adaptada para ser fijada de manera hermética en el borde del cuello del reservorio 12. Si el llenado del reservorio 12 se hace por el dicho cuello, la fijación del blíster 100 se hará después del llenado. En variación, si el llenado del reservorio 12 se hace por otro paso de llenado, por ejemplo por una abertura de llenado prevista en el reservorio, colocada en una sección cualquiera del dicho reservorio, por ejemplo su parte basal, el llenado puede hacerse ventajosamente después de una fijación previa del blíster 100 sobre el cuello del reservorio. La fijación del dicho blíster 100 por obturación del cuello del reservorio 12 puede, por ejemplo, ser realizado por procedimientos de sellado con calor, o polimerización por altas frecuencias, o cualesquiera otros procedimientos usuales en estas aplicaciones, o incluso por la utilización de otras modalidades compatibles o adaptadas, como el sellado por tensión mecánica (anillo formado o retráctil o encastrado). Las figuras 3 y 4 ilustran dos variantes de fijación del blíster 100 sobre el reservorio 12, con la cavidad del blíster orientada respectivamente hacia el interior (figura 3) o hacia el exterior (figura 4) del reservorio 12, después de la fijación. La figura 2 retoma la variante de la figura 3, pero se entiende que esto no es más que un ejemplo de realización no limitativo. Este blíster 100 comprende una pared 101 exterior y una pared 102 interior. La pared 101 exterior está por lo tanto girada hacia el exterior del reservorio 12 y la pared 102 interior está girada hacia el interior del reservorio 12. Estas dos paredes 101, 102 exterior e interior son preferiblemente paralelas la una a la otra, y sensiblemente perpendiculares al eje central longitudinal del reservorio 12.

La estructura del blíster podrá variar, por ejemplo según el número de compartimientos que se desea tener. La figura 3 muestra un blíster con dos compartimientos 105a y 105b separados por un tabique 120 longitudinal, es decir un tabique que se extiende en el sentido de la longitud paralelamente a las paredes 101 y 102 superior e inferior del blíster 100. La figura 4 comprende tres compartimientos 105a, 105b y 105c separados por dos tabiques 120 y 130 longitudinales. La figura 6 describe 4 compartimientos 105a, 105b, 105c y 105d separados por tres tabiques 120’, 130’ y 140’, transversales es decir tabiques que se extienden en el sentido de la altura perpendicularmente a las paredes 101 y 102 superior e inferior del tabique 100. La figura 7 describe una estructura compleja con un tabique 120’’ en forma de estrella vista por encima que define cinco compartimientos, cuatro compartimientos 105a 105b, 105c y 105d con el exterior del tabique 120’’, y un compartimiento 105e con el interior de este tabique 120’’. Por supuesto un número cualquiera de compartimientos, y tabiques de formas cualesquiera deseables son previsibles, y los ejemplos representados no son limitativos.

Con el blíster de la invención, varios principios activos pueden así encontrarse unidos sin dificultad en este espacio a la vez obturador y contenedor hermético perforable, para permitir la práctica de las disoluciones internas extemporáneas.

Con este blíster obturador perforable situado en el interior del dispositivo para preparación extemporánea, los dichos principios activos se encuentran concentrados en el mejor lugar de contacto para su disolución y al mismo tiempo, protegidos de todas las degradaciones o alteraciones, cualesquiera que sean provenientes de paredes de dispositivos o recíprocas entre diferentes constituyentes, puesto que permanecen conservados estrictamente separados los unos de los otros en el dicho blíster, eventualmente compartimentalizado o incluso estratificado. De esta manera, teniendo en cuenta la competencia de hermeticidad ligada a la calidad de este blíster obturador, una barrera eficaz separa en continuo los principios activos de cualquier posible contaminación química relevante de la permanencia de las estructuras químicas constitutivas de los materiales de estos dispositivos y esto, hasta su puesta en disolución.

Los depósitos de principios activos pueden así ser realizados en el interior del dicho blíster, bajo todas las formas contenidas (polvo, lyoc, gránulo, grano, gel semisólido, etc…).

Los polvos muy fácilmente dosificados pueden ser por ejemplo depositados muy precisamente sin desperdicio en estos mismos blísteres, por sistemas robotizados concebidos para este efecto.

Hay que resaltar que el dicho blíster podría incluso comprender en sus espacios internos disponibles, un compartimiento de líquido. En el caso de un blíster obturador que dispone de compartimientos seco y líquido, el acondicionamiento/llenado del blíster puede desarrollarse en dos etapas sucesivas, por ejemplo inicialmente este compartimiento seco (polvo, lyoc…) sellado en una primera operación, luego el compartimiento líquido, llenado y sellado en el transcurso de una segunda etapa.

En el modo de realización de las figuras 1 y 2, la cabeza 14 comprende en su parte superior al menos una cámara 32 de toma provista de un filtro o membrana 40 filtrante, lo que permite evitar cualquier contaminación particular del principio activo disuelto durante la toma, asegurando una filtración mecánica de la solución antes de esta toma. Si es necesario, el dispositivo puede también comprender varias cámaras de toma.

La cámara 32 de toma tiene preferiblemente un tamaño adaptado. Su longitud es ventajosamente superior o igual a la de una aguja de toma, sea típicamente aproximadamente 8 y 40 mm, de tal manera que al final de una aguja no pueda jamás dañarse el filtro 40 y también que el extremo de la aguja de toma introducida, permanezca más constantemente situada en el interior mismo del líquido que se va a tomar.

El filtro 40 presenta preferiblemente una malla comprendida entre 5 y 500 micrones.

El dispositivo 10 de las figuras 1 y 2 comprende igualmente medios 18 de ruptura del blíster 100 para que los principios activos entren en contacto con el solvente 22 y se disuelvan en éste.

Según un modo de realización preferido, los medios 18 de ruptura son medios de fragmentación de las paredes 101 y 102 del blíster 100, por ejemplo medios de perforación.

El reservorio 12 y la cabeza 14 están equipados de medios 30, 34 de desplazamiento que permiten un desplazamiento en translación de la dicha cabeza 14 de la posición distal a la posición proximal. En el modo de realización preferido, los medios de desplazamiento en translación comprenden por ejemplo un tornillo 30 de ajuste o un dispositivo de bayoneta que permite la rotación mantenida, preferiblemente recorrido en totalidad sobre un cuarto de rotación solamente, y portado por el reservorio 12, más particularmente por el cuello de este reservorio, y un fileteado 34 de perfil conjugado de tornillo de ajuste del contenedor portado por la cabeza 14 de manera que coopere por atornillado.

El contenedor está también provisto de medios de cierre de seguridad de manera que impida cualquier desplazamiento involuntario, en translación, de la cabeza 14 con respecto al reservorio 12. Los medios de cierre comprenden ventajosamente un anillo 36 amovible, interpuesto entre la cabeza 14 en posición distal y el reservorio 12. Este anillo 36 puede tener un perfil en C o ser una banda circular continua rompible, que se monta elásticamente sobre el tornillo 30 de ajuste portado por el reservorio 12, que impide el movimiento en translación de la cabeza 14 con respecto a este reservorio 12.

Según otro aspecto, la cabeza 14 está provista de una membrana 38 de toma flexible y hermética, protectora y perforable para permitir la toma. Esta membrana 38 de toma está destinada para ser perforada por una toma del contenido del dispositivo 10 por jeringa y aguja estériles. Preferiblemente esta membrana 38 de toma, que puede ser en goma látex médica estéril o en polímero, se fija en la cabeza y protegida por un capuchón 42 de protección mantenida, por ejemplo a través de una fijación 45 por atornillado o clipsado o encastrado, en la cabeza 14. Este capuchón 42, puede comprender una abertura axial central cerrada por una lengüeta 44 de seguridad amovible, protectora de la esterilidad de la dicha membrana 38 de toma.

Cuando el practicante desea administrar la composición medicamentosa simplemente retira el anillo 36 por simple tracción luego de atornillar la cabeza 14. Se produce entonces un desplazamiento en translación de la dicha cabeza que lleva los medios 18 de ruptura para abrir las paredes 101 y 102 del blíster que asegura el cierre hermético del reservorio 12 y la separación entre el solvente 22 y los principios activos, permitiendo a los principios activos disolverse en el solvente. Para una mejor disolución, es preferible agitar la solución durante algunos segundos. El retiro de la lengüeta 44 de seguridad permite acceder a la membrana 38 de toma a través de la abertura central axial del capuchón 42. En variación, el capuchón 42 puede también ser amovible de la cabeza 14, por ejemplo desatornillable. El usuario no tiene más que perforar la membrana 38 de toma con la ayuda de una minijeringa y de una aguja estériles para tomar el contenido del dispositivo. Siendo mantenido el dispositivo de manera vertical, la membrana 38 de toma hacia abajo, el usuario puede entonces inyectar a través de la membrana 38, un volumen de aire preferiblemente al menos superior al doble del volumen de solución medicamentosa que desea tomar, con el fin de crear una presión de aire positiva interna en la parte superior del dispositivo durante la extracción del líquido y así, facilitar el paso de la solución terapéutica a través del filtro 40. Se recupera por aspiración en la jeringa de toma el volumen deseado de la solución contenida en el dispositivo 10 y deposita este volumen en el lugar seleccionado, por ejemplo en la cámara anterior del ojo en el caso de la prevención de infecciones postfacocistectomía.

La aguja estéril portada por una jeringa adecuada permita la administración inmediata de la solución reconstituida cualquiera que sea la vía de administración, intraoftálmica, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraarticular, intracavitaria.

Así, el principio activo se disuelve en el solvente justo antes de su administración, lo que previene cualquier degradación prematura.

Una dosis requerida del principio activo se administra de manera precisa y controlada.

Tal como se acaba de describir, las dimensiones del dispositivo han sido maximizadas para permitir hacer aparecer mejor los detalles de constitución pero hay que tener en cuenta el hecho de que se puede tratar de un contenedor de 0,01 ml a 5 ml, dispositivo extremadamente pequeño y difícil de manipular.

Una paleta 46 de aprehensión dispuesta ventajosamente en la parte inferior del reservorio 12, puede así ser prevista. Esta paleta 46 de aprehensión permite una buena entrada en pinza bidigital, a pesar de la pequeñez del contenedor con el fin de permitir al usuario maniobrar la cabeza 14 en rotación. Esta paleta 46 puede también formar una extensión de un tapón de cierre hermético de una abertura de llenado que será prevista en la base del reservorio 12. La paleta 46 aporta también una ventaja de manipulación después de la rotación de la cabeza con respecto al reservorio y después del retiro de la lengüeta 44 de seguridad, a saber, la de permitir una toma fácil del contenido con la ayuda de un dispositivo adaptado a esta manipulación.

Además, la cabeza 14 puede comprender en su superficie exterior periférica medios de aprehensión facilitada 50, como aletas de apoyo.

Las ventajas unidas a la utilización de un blíster obturador son numerosas:

- durante la perforación del dicho blíster, los principios activos son disueltos extemporáneamente y simultáneamente con la solución líquida liberada por esta ruptura; se encuentran de este hecho idealmente ensamblados para su mejor disolución en un solo tiempo, puestos en contacto con el líquido extraído durante la ruptura en este mismo punto del ensamble blíster,

- el blíster, cuando está compartimentado, presenta la ventaja de poder contener varios principios activos que no serán jamás compatibles entre ellos en el tiempo si deban permanecer en contigüidad y sobre todo, protegerlos de manera perfectamente hermética y separada,

- la invención responde de la manera más apropiada a las recomendaciones de las Autoridades de Salud, preocupadas de prevenir cambios prolongados y migraciones por contacto entre principios activos y las paredes del contenedor; en efecto, gracias a la invención, siendo puesta en forma la solución terapéutica en el mismo instante de su uso médico, no estará en contacto más que algunos segundos con los materiales de las paredes del contenedor antes de ser extraída, para administración, es decir, un retraso desprovisto de consecuencias verdaderamente medibles,

- en el plano farmacéutico, el blíster garantiza una protección óptima de los principios activos considerados, puesto que a través del uso muy expandido desde decenas de estas estructuras compuestas, por ejemplo de tipo metaloplástico, se encuentra empleado un medio extremadamente extendido en las industrias farmacéuticas y sus subtratantes, medio largamente evaluado como perfectamente adaptado a la mayor parte de los principios activos farmacéuticos y a sus particularidades específicas, para su mejor conservación en el tiempo, esto bajo formulaciones diversificadas,

- la invención simplifica considerablemente el procedimiento de fabricación industrial, puesto que permite realizar una doble operación por el mismo medio, a saber obturar el reservorio del solvente y al mismo tiempo reunir y proteger los principios activos en las mejores condiciones de estabilidad requeridas durante varios años, colocando en las mejores disposiciones posibles para su puesta en solución, a saber, en contacto proximal del liquido solvente,

- la invención permite también de manera extremadamente ventajosa y económica con respecto a las técnicas anteriores, utilizar programas de fabricación distintos en el tiempo, a saber, el acondicionamiento del blíster obturador hermético que contiene los principios activos, el llenado del reservorio de solvente, y la obturación del reservorio por este mismo blíster, sin ninguna restricción de su simultaneidad para operaciones igualmente exigentes, siempre realizadas en atmósfera y condiciones estériles.

La invención simplifica por lo tanto considerablemente el acondicionamiento de principios activos relacionados, sobre todo si se trata de dosis muy bajas y garantizar su calidad farmacéutica mantenida en el tiempo.

La fabricación y el llenado de estos blísteres de muy bajas dimensiones, comprende uno o varios compartimientos separados o uno varios estratos de llenado superpuestos, cada uno ocultando bajas dosis de principios activos, pueden ser realizados por maquinas automáticas convencionales de llenado/sellado para acondicionamientos farmacéuticos de microdosis, por ejemplo del tipo “Xcelodose” propuesto por Capsugel Inc., o incluso, los aparatos de microdosificación con liberación unitaria del tipo Quantos Dosing de la sociedad Mettler Toledo.

Según otro aspecto, el dispositivo de las figuras 1 y 2, adaptado a la preparación extemporánea de soluciones estériles e inyectables, comprende un componente 200 interno que puede ser colocado en contacto con las paredes de la cámara 32 de toma, la cual se encontrará de esta forma modificada en dimensiones, y particularmente en sección, en altura y en

volumen. Este componente 200 interno, preferiblemente realizado bajo la forma de un cilindro hueco, puede ser introducido en la dicha cámara 32 de toma para suministrar varias funciones:

1º/ mantener el filtro o membrana 40 filtrante de la cabeza 14 móvil, por ejemplo atrapando el dicho filtro entre el borde inferior del cilindro (en la posición de la figura 2) y un hombro interno apropiado de la cabeza 14 móvil,

2º/ mantener la membrana 38 protectora de la cabeza 14 móvil, por ejemplo atrapando la dicha membrana entre el borde superior del cilindro (en la posición de la figura 2) y el capuchón 42 de protección; esto permite también asegurar mejor, debido a la restricción ejercida, la hermeticidad en la cabeza a nivel de esta membrana 38 protectora,

3º/ simplificar el ensamble del filtro 40 y de la membrana 38 protectora,

4º/ posibilita utilizar el volumen interno del dicho cilindro como contenedor de un principio activo suplementario, que sería depositado allí bajo alguna forma apropiada; se comprende aquí que el cuerpo del dicho cilindro 200 puede estar constituido de un material perfectamente inerte y por lo mismo, desprovisto de cualquier remanencia química, por ejemplo vidrio o metal, de manera que el principio activo que se encontrara allí depositado en contacto no sentirá alteraciones;

5º/ crear una cámara 32 de toma de volumen y de altura modulables, volumen definido por la cavidad interna disponible del dicho cilindro, con una capacidad determinada específicamente para cada aplicación con principios activos particulares; con este cilindro modulable, la invención permite obtener una columna líquida interna en la dicha cámara de toma, de tal manera que se establece en una altura adaptada, la dicha columna líquida permanece siempre suficientemente estrecha en anchura o en sección para que el extremo de la aguja aspirante que ha sido introducida a través de la membrana 38 estéril perforable, quede en presencia de una cantidad suficiente de líquido que se va a aspirar, de manera que durante una toma convencional en posición vertical, la aguja de toma va a permanecer más constantemente en contacto de la solución que toma sin aspirar el aire.

Hay que anotar que la utilización de este cilindro se combina ventajosamente con la utilización del blíster descrito precedentemente, pero que el cilindro podría también ser utilizado de manera independiente del dicho blíster. En particular, un tal cilindro puede utilizarse muy ventajosamente en un dispositivo tal como se describe en el documento WO 2009/138644.

Hay que anotar que la utilización del blíster 100 ha sido expuesta más arriba en referencia a las figuras 1 y 2 para un dispositivo del tipo1 ya descrito en el documento WO 2009/138644. Por supuesto, este blíster podrá también ser utilizado en otros tipos de dispositivos, por ejemplo del tipo descrito en el documento WO 2009/016309, como se ilustra esquemáticamente en la figura 8. En este segundo modo de realización, se describe un dispositivo para la administración a través de la mucosa bucal de principios activos puestos en solución hidroalcohólica. Los elementos constitutivos similares comprenden la misma referencia numérica. El dispositivo 10 comprende un reservorio 12, típicamente en plástico o en vidrio, que contiene un bajo volumen de una solución hidroalcohólica 23. El reservorio se obtura de manera hermética por una estructura de blíster 100 que contiene varios principios activos. La estructura y la función del blíster 100 pueden ser idénticos o similares a los descritos precedentemente en referencia al primer modo de realización, y representados en las figuras 3 a 7. Este blíster da un servicio exclusivo permitiendo la mezcla extemporánea de principios activos lábiles con una solución hidroalcohólica con el fin de permitir una administración terapéutica sistémica instantánea, por esta vía a través de la mucosa bucal. El cuello del reservorio 12 puede comprender un tornillo 30 de ajuste sobre el cual puede por ejemplo atornillarse un fileteado 34 en una cabeza 14 móvil. Una banda 36 de seguridad está ventajosamente prevista para impedir cualquier desplazamiento no deseado de la cabeza 14 con respecto al reservorio 12. Esta cabeza 14 móvil comprende una cánula 141 que define un tubo 142 con toma de aire. El orificio de distribución de la cánula 141 puede ser obturado por un tapón 143 extremo. Este tapón 143 extremo puede también contener al menos dos principios activos, que estén bajo forma sólida o líquida, retenidos en el dicho tapón extremo por una membrana separadora apropiada. Estos principios activos son susceptibles de encontrarse liberados en el espacio libre de la cánula 141 por ruptura de la dicha membrana de separación, lo que puede ser realizado por ejemplo por un atornillado completo del dicho tapón 143 extremo sobre el orificio de distribución de la cánula 141. En variación, el tapón puede comprender al menos un principio activo y la dicha cánula 141 puede también contener al menos un principio activo. En este caso, los principios activos pueden también mezclarse en la cánula, particularmente por atornillado completo del dicho tapón extremo. En el ejemplo de la figura 8 el llenado líquido del reservorio 12 se realiza no por el cuello del reservorio cerrado por el blíster 100, sino por una abertura 121 de llenado prevista en la base del dicho reservorio, y por lo tanto opuesta al dicho cuello. En este caso particular, el dicho reservorio es cerrado por un tapón 400 hermético, que puede ser solidario de la paleta 46 de preaprehensión, tapón hermético que hace ventajosamente el objeto de un sellado definitivo después de este mismo llenado. Se comprende inmediatamente que esta utilización procura una ventaja técnica determinante, a saber la de permitir el ensamble completo del dispositivo y la colocación del blíster de obturación del reservorio en condiciones facilitadas de limpieza y sequedad. El depósito puede así ser llenado en última fase, de manera automatizada, desde que sea necesario, mientras que el conjunto del dispositivo está ya listo. Las modalidades y la organización de las secuencias de fabricación y de ensamble se hacen así extremadamente

flexibles, pudiendo ser llenado el depósito desde que sea necesario con productos ya completos, reduciendo la tensión de los retrasos de fabricación.

Según aún otro aspecto ventajoso, tanto para el primer modo de realización de las figuras 1 y 2 para soluciones inyectables como para el segundo modo de realización de la figura 8 para administración a través de la mucosa bucal de principios activos puestos en solución hidroalcohólica, una unión 300 de hermeticidad puede estar dispuesta en el interior de la parte de la cabeza 14 que recibe el fileteado 34, para garantizar la hermeticidad del dispositivo después de la perforación, cuando el atornillado de la cabeza 14 llega en tope sobre el borde superior del cuello del reservorio 12. La compresión de esta unión 300 entre las dos secciones de la cabeza 14 y del reservorio 12 garantiza la realización de una hermeticidad completa y suficiente teniendo en cuenta el corto retraso de utilización del producto cuando se ha constituido.

Preferiblemente, en un dispositivo del primer modo de realización de las figuras 1 y 2, a saber, un dispositivo del tipo descrito en el documento WO 2009/138644 para soluciones inyectables, el dispositivo contendrá preferiblemente una cantidad de principio activo y un volumen líquido de disolución ligeramente superiores a las dosis terapéuticas útiles, esto con el fin de no arriesgar un defecto del producto, que esté ligado a una pérdida por confinamiento residual interno en el dispositivo o a un erro de manipulación durante la toma.

Diversas modificaciones son posibles para un experto en la técnica sin salir del marco de la presente invención tal como se define por las reivindicaciones anexas. En particular, las diversas características y funcionalidades del dispositivo descrito en los diferentes modos de realización y variantes pueden ser combinadas entre ellos de cualquier manera apropiada.

Reivindicaciones

1. Dispositivo (10) de acondicionamiento, conservación y preparación extemporánea de varios principios activos, que comprenden:

- un reservorio (12), que comprende al menos un compartimiento destinado a contener al menos un volumen del líquido, comprendiendo el dicho reservorio (12) un cuello que define una abertura de distribución del reservorio (12),

- una cabeza (14) móvil con respecto al dicho reservorio entre una primera posición de conservación en la cual la dicha cabeza (14) está en posición distal con respecto al reservorio (12) y una segunda posición de preparación en la cual la dicha cabeza (14) está en posición proximal con respecto al reservorio (12),

- medios (100) de cierre hermético del cuello del dicho reservorio (12), y

- medios (18) de ruptura de los dichos medios (100) de cierre hermético,

caracterizado porque los dicho medios (100) de cierre hermético están formados por un blíster hermético que contiene al menos dos principios activos, comprendiendo el dicho blíster (100) al menos dos compartimientos (105a, 105b, 105c,…) separados por tabiques longitudinales y/o transversales y/o superpuestos (120; 120'; 120''; 130 ; 130' 140',…), conteniendo cada compartimiento un principio activo, estando fijado el dicho blíster en el cuello del dicho reservorio (12) para cerrarlo de manera hermética, de tal manera que después de la apertura del dicho blíster (100) por los dichos medios (18) de ruptura entren los dichos principios activos en contacto con el líquido y se disuelvan en este.

2. Dispositivo según la reivindicación 1, en el cual al menos un principio activo está bajo forma sólida.

3. Dispositivo según la reivindicación 2, en el cual al menos un principio activo está bajo forma de polvo, de lyoc, de liofilizado, de comprimido o de gel.

4. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual al menos un principio activo está bajo forma líquida.

5. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual el dicho blíster (100) comprende una pared (101) exterior girada hacia el exterior del reservorio (12) y una pared (102) interior girada hacia el interior del reservorio (12).

6. Dispositivo según la reivindicación 5, en el cual el dicho blíster (100) comprende una brida (110) periférica radialmente externa fijada en un borde radial del dicho reservorio (12).

7. Dispositivo según la reivindicación 6, en el cual la dicha fijación se realiza por procedimientos de sellado con calor o polimerización por altas frecuencias o encastramiento hermético por tensión mecánica con uniones flexibles bajo anillo formado o retráctil o encastrado.

8. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual el dicho blíster (100) es previamente fabricado, llenado con los dichos principios activos y sellado antes de ser fijado de manera hermética sobre el dicho reservorio (12).

9. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual una unión (300) de hermeticidad está interpuesta entre la cabeza (14) y el reservorio (12) para garantizar la hermeticidad después de la apertura del blíster (100) por los medios (18) de ruptura.

10. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual el dicho líquido contenido en el reservorio (12) es un solvente (22) o una solución hidroalcohólica (23).

11. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual el volumen del dicho líquido contenido en el reservorio (12) es inferior a 5 ml.

12. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual el dicho reservorio (12) comprende una abertura (121) de llenado opuesta al dicho cuello del reservorio, siendo la dicha abertura (121) de llenado, después del llenado del dicho reservorio con el dicho líquido, sellada de manera hermética por un tapón (400), ventajosamente solidario de una paleta (46) de aprehensión.

13. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la dicha cabeza (14) comprende un filtro (40) y una membrana (38) de toma, un componente (200) interno, preferiblemente en forma de cilindro hueco estando insertado en la dicha cabeza (14) para definir una cámara (32) de toma en el volumen delimitado en el dicho componente (200) interno entre el dicho filtro (40) y la dicha membrana (38) de toma.

14. Dispositivo según la reivindicación 13, el cual las dimensiones del dicho componente (200) interno son modulables, para definir cámaras de toma de formas y volúmenes variables.

15. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el cual la dicha cabeza (14) móvil comprende una cánula (141) cuyo orificio de distribución es obturado por un tapón (143) extremo que contiene principios activos sólidos o líquidos, mantenidos en el dicho tapón (143) extremo por una membrana de separación, siendo liberados los dichos principios activos en la dicha cánula (141) por ruptura de la dicha membrana de separación, ventajosamente por un atornillado completo del dicho tapón (143) extremo en el dicho orificio de distribución de la dicha cánula (141).

16. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el cual la dicha cabeza (14) móvil comprende una cánula (141) cuyo orificio de distribución es obturado por un tapón (143) extremo que contiene al menos un principio activo sólido o líquido, mantenido en el dicho tapón (143) extremo por una membrana de separación, conteniendo la dicha cánula (141) igualmente al menos un principio activo sólido o líquido, siendo mezclados los dichos principios activos en la dicha cánula (141) por ruptura de la dicha membrana de separación, ventajosamente por un atornillado completo del dicho tapón (143) extremo sobre el dicho orificio de distribución de la dicha cánula (141).

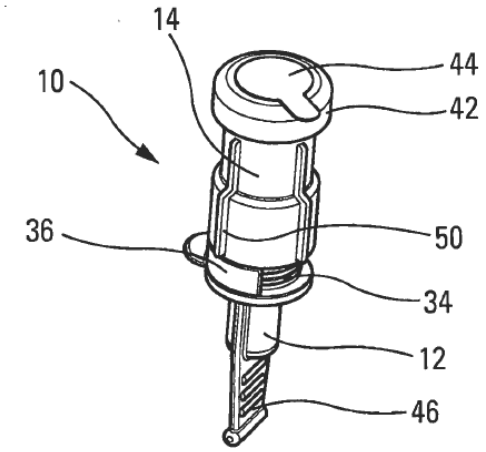
14
10
44
42
36
50
34
12
46

Fig. 1

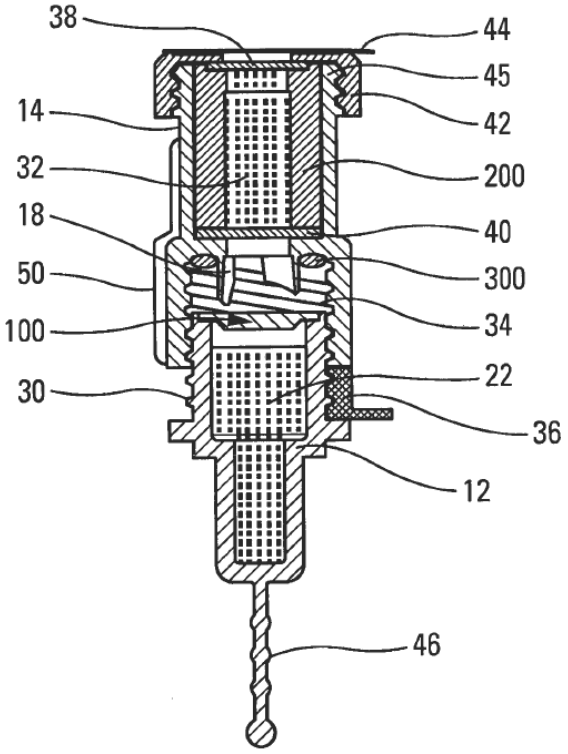
38
44
45
14
42
32
200
18
40
50
300
100
34
30
22
36
12
46

Fig. 2

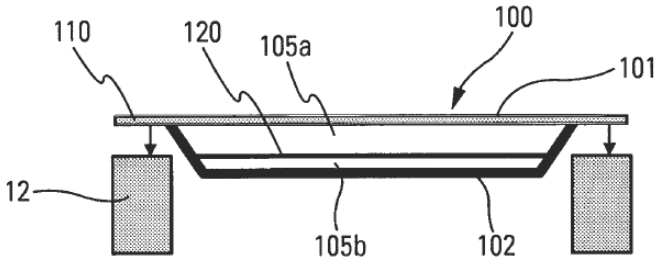

Fig. 3

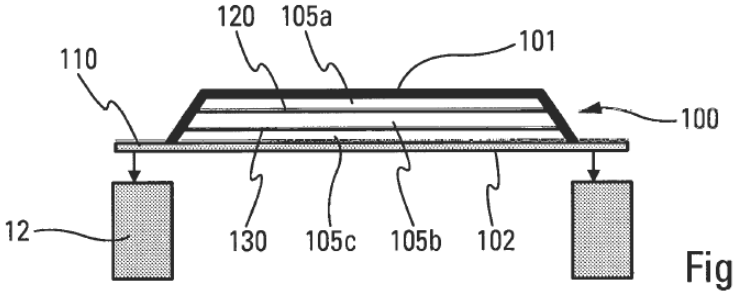

Fig. 4

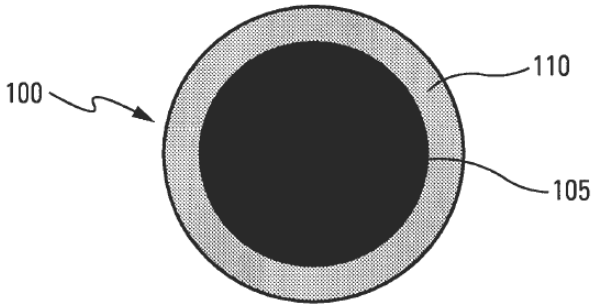

Fig. 5

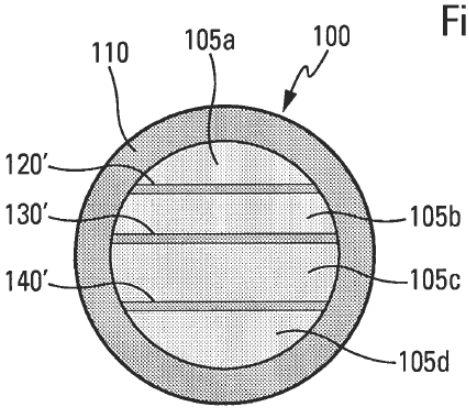

Fig. 6

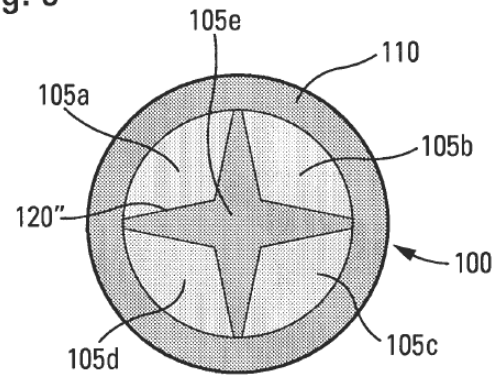

Fig. 7

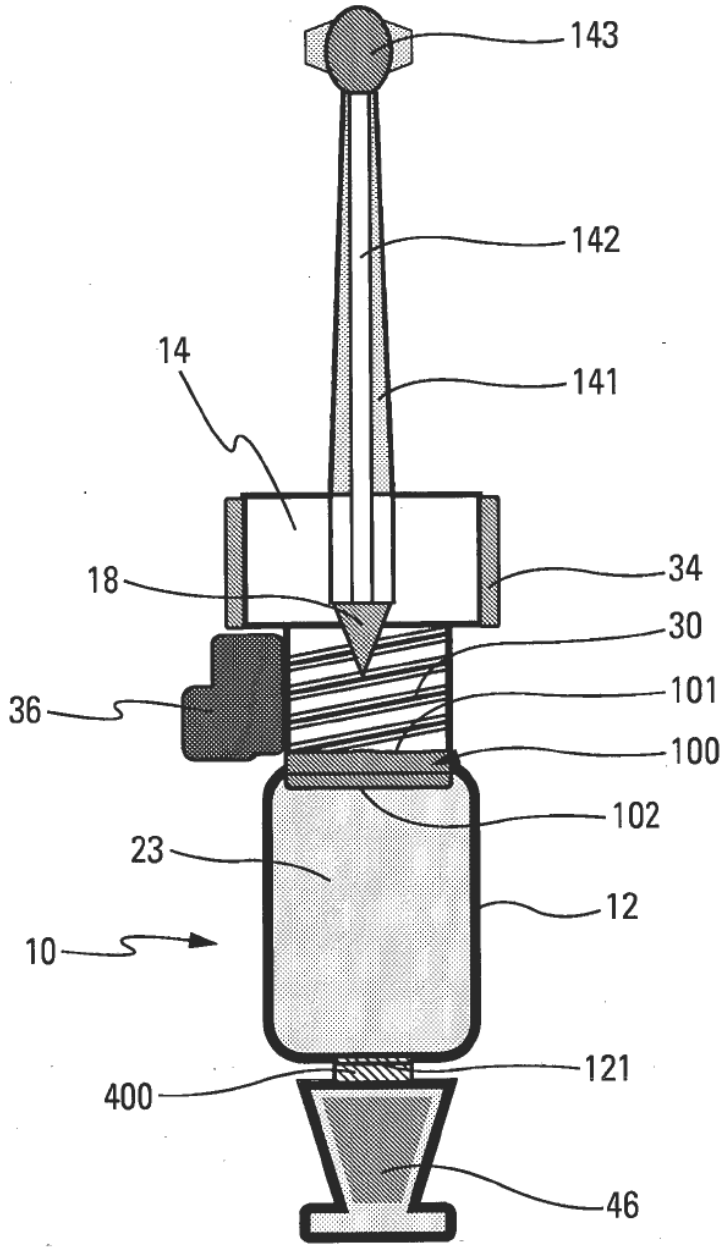

Fig. 8