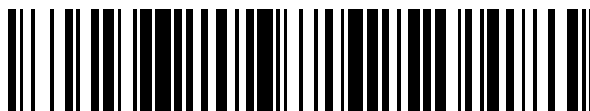


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 697 054**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61M 5/178 (2006.01)
A61M 5/315 (2006.01)
A61J 1/20 (2006.01)
A61M 5/19 (2006.01)
A61M 5/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.02.2012** **PCT/EP2012/052442**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.08.2012** **WO12110471**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.02.2012** **E 12704407 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018** **EP 2675431**

54 Título: **Sistema de suministro seguro de cefuroxima**

30 Prioridad:

15.02.2011 WO PCT/EP2011/000848

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.01.2019

73 Titular/es:

CIS PHARMA AG (100.0%)
Hauptstrasse 159
4416 Bubendorf, CH

72 Inventor/es:

SCHAEFER, ROLF

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 697 054 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 seguro de cefuroxima

5 Campo de la invención

La invención se refiere a sistemas de suministro adecuados para inyección intracameral segura de una dosis precisa de cefuroxima en pacientes que experimentan cirugías oftálmicas tales como cirugía de catarata.

10 Antecedentes de la invención

La endoftalmitis posoperatoria es una complicación temida aunque relativamente rara de la cirugía de catarata. Las incidencias informadas en los dos grandes estudios que se discuten posteriormente fueron de un 0,06 y un 0,17%, respectivamente. La infección por bacterias, principalmente estafilococos y estreptococos, puede conducir a ceguera legal.

Se llevó a cabo un gran estudio en Suecia que implicó 188.155 pacientes y abordó la cuestión del beneficio de la inyección intracameral de antibióticos durante cirugía de catarata. Wejde *et al.* 2005 Acta Ophthalmol Scand 83: 7-10. Los resultados del estudio revelaron una reducción de endoftalmitis en un factor de más de 4 en pacientes que habían recibido antibiótico intracameral. En un 98,5% de los casos, el antibiótico usado fue cefuroxima, antibiótico que es activo frente a bacterias grampositivas. El 1,5% restante recibió gentamicina y vancomicina. Las bacterias grampositivas fueron la etiología dominante en los casos de endoftalmitis observados (un 84,6% demostrado mediante cultivo).

Se informaron los resultados de un gran estudio de la Sociedad Europea de Cirujanos Refractivos y de Catarata (ESCRS) en 2007. J Cataract Refract Surg 33: 978-88. El estudio se llevó a cabo en 24 centros en nueve países europeos e incluyó 16.603 pacientes que experimentaron cirugía de catarata de facoemulsificación con la colocación de una lente intraocular. Los pacientes se asignaron a cuatro grupos. El grupo A no recibió ninguna profilaxis con antibiótico. El grupo B recibió cefuroxima intracameral (1 mg en 0,1 ml de solución salina normal) al final de la cirugía. Se administraron al grupo C gotas de levofloxacino de forma posterior a la cirugía. El grupo D recibió tanto cefuroxima como levofloxacino. Veintinueve pacientes experimentaron endoftalmitis. El estudio reveló que la inyección de cefuroxima redujo el riesgo de endoftalmitis en casi cinco veces. Las gotas de levofloxacino básicamente no tuvieron ningún efecto.

Estos estudios demostraron de modo inequívoco el beneficio considerable de la inyección intracameral de cefuroxima. Aunque la cefuroxima se ha usado ampliamente en la práctica oftálmica durante aproximadamente diez años, aún no existen ninguna formulación ni ningún sistema de suministro disponibles que se diseñen o monten específicamente para uso oftálmico. La cefuroxima tiene una estabilidad limitada en solución acuosa, en la que se hidroliza a una tasa de aproximadamente un 10% en 48 horas (a temperatura ambiente). Por lo tanto, los médicos practicantes tienen que adquirir en la actualidad el fármaco en forma de un polvo a granel y lo tienen que disolver y diluir la solución resultante por debajo de la concentración apropiada para dar lugar a una inyección intracameral. El estudio de la ESCRS mencionado anteriormente fue seguido por un protocolo que comprendió 16 etapas individuales para la preparación de una inyección intracameral de cefuroxima. El enfoque de "farmacia de cocina" es altamente inconveniente y consumidor de tiempo considerando que el propio procedimiento de catarata tarda solo aproximadamente 7,5 minutos.

Sumario de la invención

La invención objeto se refiere a sistemas de suministro de seguridad de cefuroxima adecuados para facilitar la inyección del antibiótico cefuroxima en la cámara anterior del ojo durante o después cirugía de catarata u otra intervención quirúrgica en la parte anterior del ojo o en la cámara posterior durante o después de intervención en la parte posterior del ojo.

La invención objeto es un sistema de suministro de seguridad de cefuroxima como se describe en las reivindicaciones. En general, un sistema de suministro de seguridad de cefuroxima de la invención comprende (1) un vial estéril perforable llenado de forma estéril con una cantidad medida de cefuroxima, (2) un receptáculo que contiene 0,1 ml de solución salina isotónica estéril por mg de cefuroxima en el vial perforable y medios para transferir la solución salina isotónica al vial perforable y para retirar del vial perforable una alícuota de cefuroxima disuelta en la solución salina isotónica a una concentración de 10 mg/ml y (3) una o más jeringas de suministro esterilizadas con conector Luer macho, siendo capaz cada jeringa de suministro de contener al menos 0,1 ml de líquido eyectable y conteniendo una marca que indica un volumen de llenado de 0,1 ml de líquido expulsable, en el que todos los componentes del sistema de seguridad de cefuroxima se proporcionan en estado estéril. Por lo tanto, una jeringa de suministro llena hasta la marca de 0,1 ml expulsará a través de la punta un volumen de 0,1 ml cuando se presiona el émbolo a su posición más avanzada. Para retirar las partículas finas de la solución de cefuroxima antes de la inyección en el ojo de un paciente, se puede interponer un filtro estéril con un tamaño de poro de 0,2 µm entre la jeringa de suministro y la aguja de inyección. Si se va a usar tal filtro, puede existir la necesidad de la reposición de

la marca de 0,1 ml en la jeringa de suministro de un modo tal que se compense cualquier volumen de líquido perdido en el filtro. Se pueden obtener filtros estériles adecuados que contienen un conector Luer hembra en el lado de entrada y un conector Luer macho en el lado de salida en diversas fuentes. Un filtro de ejemplo es Puradisc4 de Whatman, GE Healthcare. Se ha de observar que ciertos componentes de los sistemas de suministro de la invención que incluyen viales perforables y jeringas comprenden por lo general cubiertas protectoras retirables. También se desvela un sistema de suministro de seguridad de cefuroxima que comprende (1) un vial estéril perforable lleno estéril con una cantidad medida de cefuroxima, (2) una jeringa de reconstitución llenada de forma estéril con conector Luer hembra que contiene 0,1 ml de solución salina isotónica estéril por mg de cefuroxima en el vial perforable y un adaptador de vial con conector Luer hembra o una o más agujas protegidas con capucha con conector Luer hembra, y (3) una o más jeringas de suministro esterilizadas con conector Luer hembra, siendo capaz de contener cada jeringa de suministro al menos 0,1 ml de líquido expulsable y conteniendo una marca que indica un volumen de llenado de 0,1 ml de líquido expulsable. El adaptador de viales es preferentemente un adaptador de múltiples dosis limpiable en sistemas diseñados para la retirada de dosis múltiples de cefuroxima o un adaptador de vial ventilado en sistemas de dosis individuales.

También se desvela un sistema de suministro de seguridad de cefuroxima que comprende (1) un vial estéril perforable llenado de forma estéril con una cantidad medida de cefuroxima, (2) una jeringa de reconstitución rellena estéril con un conector Luer macho que contiene 0,1 ml de solución salina isotónica estéril por mg de cefuroxima en el vial perforable y un dispositivo de control de flujo, y (3) una jeringa de suministro esterilizada con conector Luer macho capaz de contener al menos 0,1 ml de líquido expulsable y contener una marca que indica un volumen de llenado de 0,1 ml de líquido expulsable.

También se desvela el uso de los últimos sistemas de suministro de seguridad de cefuroxima particulares para la preparación de dosis de un mg de cefuroxima adecuadas para inyección intracameral. La preparación de las últimas dosis comprende las etapas de (1) transferir los contenidos completos de la jeringa de reconstitución llenada previamente al vial perforable que comprende cefuroxima, (2) agitar manualmente dicho vial para obtener una solución homogénea de los contenidos del vial cerrado, y (3) retirar en la jeringa de suministro 0,1 ml de solución expulsable de dicho vial.

También se desvela un sistema de suministro de seguridad de cefuroxima que comprende (1) un primer vial estéril perforable llenado de forma estéril con una cantidad medida de cefuroxima, (2) un segundo vial perforable llenado de forma estéril con 0,1 ml de solución salina isotónica estéril por mg de cefuroxima en el primer vial perforable, una jeringa de reconstitución vacía con un conector Luer macho y un volumen de llenado suficientemente grande para contener la solución salina isotónica contenida en el segundo vial perforable y dos adaptadores de vial con conexión Luer hembra o una o más agujas protegidas con capucha con conector Luer hembra, y (3) una o más jeringas de suministro esterilizadas con conector Luer macho, siendo capaz de contener cada jeringa de suministro al menos 0,1 ml de líquido expulsable y contener una marca que indica un volumen de llenado de 0,1 ml de líquido expulsable. En los sistemas diseñados para la retirada de múltiples dosis de cefuroxima, los adaptadores de vial son preferentemente adaptadores de vial de múltiples dosis limpiables. Alternativamente, el adaptador de vial asociado al primer vial perforable puede ser un adaptador de vial de múltiples dosis limpiable, y el adaptador de vial asociado al segundo vial perforable puede ser un adaptador de vial ventilado. En los sistemas diseñados para la retirada de una dosis de cefuroxima individual, se emplean preferentemente adaptadores de vial ventilados.

También se desvela un sistema de suministro de seguridad de cefuroxima que comprende (1) un primer vial estéril perforable llenado de forma estéril con una cantidad medida de cefuroxima, (2) un segundo vial perforable llenado de forma estéril con 0,1 ml de solución salina isotónica estéril por mg de cefuroxima en el primer vial perforable, un adaptador de transferencia de vial a vial y un adaptador de vial con un conector Luer hembra o una o más agujas protegidas con capucha con conector Luer hembra, y (3) una o más jeringas de suministro esterilizadas con conector Luer macho, siendo capaz de contener cada jeringa de suministro al menos 0,1 ml de líquido expulsable y contener una marca que indica un volumen de llenado de 0,1 ml de líquido expulsable. En los sistemas diseñados para la retirada de múltiples dosis de cefuroxima, el adaptador de vial es preferentemente un adaptador de vial de múltiples dosis limpiable.

También se desvela un sistema de suministro de seguridad de cefuroxima que comprende (1) un primer vial estéril perforable llenado de forma estéril con una cantidad medida de cefuroxima, (2) un segundo vial perforable llenado de forma estéril con 0,1 ml de solución salina isotónica estéril por mg de cefuroxima en el primer vial perforable y un dispositivo de transferencia sin aguja, y (3) una jeringa de suministro esterilizada con conector Luer macho capaz de contener al menos 0,1 ml de líquido expulsable que contiene una marca que indica un volumen de llenado de 0,1 ml de líquido expulsable.

También se desvela el uso de los tres últimos sistemas de suministro de seguridad de cefuroxima particulares para la preparación de dosis de un mg de cefuroxima para inyección intracameral. La preparación de las últimas dosis comprende las etapas de (1) transferir los contenidos completos del segundo vial perforable al primer vial perforable, (2) agitar manualmente el primer vial perforable para obtener una solución homogénea de sus contenidos, y (3) retirar en la jeringa de suministro 0,1 ml de la solución expulsable del primer vial perforable.

También se desvelan sistemas de suministro de seguridad de cefuroxima simplificados en los que una jeringa de reconstitución (de una capacidad de 1 ml o menos) se duplica como jeringa de suministro. En general, estos sistemas de suministro comprenden (1) un vial estéril perforable llenado de forma estéril con una cantidad medida de cefuroxima y (2) un receptáculo que contiene 0,1 ml de solución salina isotónica estéril por mg de cefuroxima en el vial perforable y medios para transferir la solución salina isotónica al vial perforable y para retirar del vial perforable una alícuota de cefuroxima disuelta en la solución salina isotónica para la inyección de un volumen de 0,1 ml en el ojo de un paciente.

Un sistema de suministro desvelado de este tipo comprende (1) un vial estéril perforable llenado de forma estéril con una cantidad medida de cefuroxima y (2) una jeringa de reconstitución llenada de forma estéril con un conector Luer macho y que contiene una marca que indica un volumen de llenado de 0,1 ml de líquido expulsable, conteniendo la jeringa 0,1 ml de solución salina isotónica estéril por mg de cefuroxima en el vial perforable, y un adaptador de vial (preferentemente ventilado) con un conector Luer hembra o una aguja protegida con capucha con un conector Luer hembra.

En otra realización particular, un sistema de suministro desvelado de este tipo comprende (1) un vial estéril perforable llenado de forma estéril con una cantidad medida de cefuroxima y (2) una jeringa de reconstitución llenada de forma estéril con un conector Luer macho y que contiene una marca que indica un volumen de llenado de 0,1 ml de líquido expulsable, conteniendo la jeringa 0,1 ml de solución salina isotónica estéril por mg de cefuroxima en el vial perforable, y un dispositivo de control de flujo.

También se desvela el uso de los sistemas de suministro de seguridad de cefuroxima simplificados particulares descritos anteriormente para la preparación de dosis de un mg de cefuroxima para inyección intracameral. La preparación de las últimas dosis comprende las etapas de (1) transferir los contenidos completos de la jeringa de reconstitución llenada previamente en el vial perforable que comprende cefuroxima, (2) agitar manualmente dicho vial para obtener una solución homogénea de los contenidos del vial cerrado, y (3) retirar en la jeringa de reconstitución vacía 0,1 ml de solución expulsable de dicho vial.

También se desvela otra realización particular que comprende (1) un primer vial estéril perforable llenado de forma estéril con una cantidad medida de cefuroxima y (2) un segundo vial perforable llenado de forma estéril con 0,1 ml de solución salina isotónica estéril por mg de cefuroxima en el primer vial perforable, una jeringa de reconstitución vacía con un conector Luer macho, un volumen de llenado lo suficientemente grande para contener la solución salina isotónica contenida en el segundo vial perforable y una marca que indica un volumen de llenado de 0,1 ml de líquido expulsable, y los adaptadores de vial (preferentemente ventilado) con conector Luer hembra o una aguja protegida con capucha con un conector Luer hembra. En los sistemas en los que la solución de cefuroxima se va a retirar a través de una aguja en el lugar de un adaptador de vial, se puede incluir una aguja protegida con capucha adicional con conector Luer hembra.

También se desvela el uso del último sistema de suministro de seguridad de cefuroxima para la preparación de una dosis de un mg de cefuroxima adecuada para inyección intracameral, comprendiendo la preparación las etapas de (1) transferir los contenidos completos del segundo vial perforable al primer vial perforable usando la jeringa de reconstitución vacía, (2) agitar manualmente el primer vial perforable para obtener una solución homogénea de sus contenidos, y (3) retirar en la jeringa de reconstitución vacía 0,1 ml de solución expulsable del primer vial perforable.

En cualquiera de los sistemas de suministro descritos anteriormente, el vial perforable o el primer vial perforable se han llenado de polvo con cefuroxima en condiciones estériles o se han llenado de forma estériles con una solución acuosa estéril de cefuroxima, solución que se sometió a liofilización.

También se desvela un sistema de suministro adicional que comprende una jeringa de dos cámaras esterilizada con un conector Luer macho que comprende en una primera cámara 1 mg de polvo de cefuroxima y en una segunda cámara 0,1 ml de agua o solución acuosa, comprendiendo la jeringa un mecanismo para permitir la comunicación entre la primera y la segunda cámaras para permitir la reconstitución de una solución de cefuroxima estéril y expulsar la solución.

También se desvela un sistema de suministro de seguridad de cefuroxima que comprende (1) una jeringa de dos cámaras esterilizada con un conector Luer macho que comprende en una primera cámara una cantidad medida de polvo de cefuroxima y en una segunda cámara 0,1 ml de solución salina isotónica por cada mg de cefuroxima en la primera cámara, comprendiendo la jeringa un mecanismo para permitir la comunicación entre la primera y la segunda cámaras para permitir la reconstitución de una solución de cefuroxima estéril y expulsar la solución, (2) un vial vacío estéril perforable capaz de albergar la solución de cefuroxima reconstituída de la jeringa de dos cámaras y un adaptador de vial (preferentemente un adaptador de vial ventilado o, si se pretende la retirada de múltiples dosis de cefuroxima, un adaptador de vial de múltiples dosis limpiable) con un conector Luer hembra o una o más agujas estériles con capucha con conector Luer hembra y (3) una o más jeringas de suministro esterilizadas con conector Luer macho, siendo capaz cada jeringa de suministro de contener al menos 0,1 ml de líquido expulsable y contener una marca que indica un volumen de llenado de 0,1 ml de líquido expulsable.

También se desvela un sistema de suministro de seguridad de cefuroxima adicional que comprende (1) un cartucho estéril perforable cerrado en un extremo, comprendiendo el cartucho dos cámaras separadas de las cuales una contiene una cantidad medida de polvo de cefuroxima y la otra 0,1 ml de solución salina isotónica estéril por mg de cefuroxima, las cámaras separadas por un divisor e incorporando el cartucho un mecanismo para desplazar el divisor para permitir la comunicación entre las cámaras y la reconstitución de una solución de cefuroxima, (2) una o más jeringas de suministro esterilizadas con un conector Luer macho, siendo capaz cada jeringa de suministro de contener al menos 0,1 ml de líquido expulsable y contener una marca que indica un volumen de llenado de 0,1 ml de líquido expulsable, y (3) un adaptador de vial (preferentemente un adaptador de vial ventilado o, si se pretende la retirada de múltiples dosis de cefuroxima, un adaptador de vial limpiable y de múltiples dosis) o una o más agujas protegidas con capucha con conector Luer hembra.

Los sistemas de suministro de seguridad de cefuroxima de la invención se pueden envasar en un recipiente sellado, mediante lo cual los componentes individuales o agrupados del sistema de suministro se envasan estériles por separado. Se entiende implícitamente que todos los componentes del sistema de suministro de la invención se proporcionan al usuario en estado estéril.

Cualquiera de los sistemas de suministro de seguridad de cefuroxima de la invención puede incluir además información para el usuario.

Descripción detallada de la invención

Como se ha discutido anteriormente, existe un uso medicinal bien establecido de la cefuroxima en la cirugía de catarata. Los oftalmólogos han estado utilizando el antibiótico al menos durante un periodo de diez años. Los beneficios médicos de la administración intracameral del antibiótico durante cirugía de catarata se han establecido en grandes estudios clínicos. Durante todo este tiempo, no se ha desarrollado ninguna forma de dosificación del antibiótico para uso oftálmico ni se ha puesto a disposición de los médicos practicantes, a pesar del hecho de que tal forma de dosificación se ha requerido en numerosas publicaciones. Además de las referencias mencionadas en la sección de antecedentes, se ha abogado por el desarrollo industrial de una formulación de cefuroxima para el ojo (principalmente para el uso en cirugía de catarata), por ejemplo, en las siguientes publicaciones: Cimberle en *Ocular Surgery News*, Europe/Asia-Pacific Edition, 1 de enero de 2008; Daly en *Eye World*, agosto de 2008; Chang en *Cataract and Refractive Surgery Today*, mayo de 2006; Cimberle en *Ocular Surgery News*, U.S. Edition, 1 de febrero de 2007; Dalton en *Eye World*, marzo de 2009; Speaker en *Cataract and Refractive Surgery Today*, mayo de 2009; resultados de las encuestas publicados en 2009 en *J of Cataract and Refractive Surgery* 35: 770-773; Chang *et al.* 2007 *J of Cataract and Refractive Surgery* 33: 1801-05; Young en *Eye World*, abril de 2007, septiembre de 2009 y marzo 2010; Barry en *Eye World*, mayo de 2007; O'hEineachain en *Eurotime*, noviembre de 2006; Barry en *Cataract and Refractive Surgery Today*, marzo de 2007 y septiembre de 2008; Roach en *Eyenet*, junio de 2006; Samaniego en 2009 *EyeWorld Asia-Pacific*, vol. 5, número 2.

Existe un peligro inherente de contaminación así como de uso involuntario de una dosis poco segura o inapropiada de cefuroxima. Estos peligros potenciales se han reconocido durante largo tiempo y se han conmemorado, por ejemplo, en una redacción editorial de Garcia-Saenz (*Arch Soc Esp Ophthalmol* 2006; 81: 569-70). Un artículo principal de la cirugía de catarata de Ursell y colaboradores pidió "dosis comerciales envasadas previamente de cefuroxima" (*Cataract and Refractive Surgery Today Europe*, enero/febrero de 2007) (véanse las referencias adicionales indicadas anteriormente).

Se ha establecido la seguridad de la administración intracameral de 1 mg de cefuroxima en 0,1 ml de solución acuosa (Montan *et al.* 2002 *J Cataract Refract Surg* 28: 982-7). Sin embargo, los análisis farmacocinéticos sugieren que poco después de la administración la concentración intracameral media de cefuroxima es 2,742 mg/ml (Montan *et al.* 2002). Esta concentración media disminuye a 0,756 mg/ml después de una hora y se espera que disminuya con mayor lentitud después de eso. Se sugiere que el margen de seguridad para 1 mg de cefuroxima es relativamente estrecho, es decir, que puede ser peligrosa una sobredosificación considerable, en un estudio de células endoteliales corneales humanas que muestra que la exposición de 24 horas a cefuroxima a concentraciones que exceden 2,75 mg/ml da como resultado una reducción significativa en la viabilidad celular (Yoeruek *et al.* 2008 *J Cataract Refract Surg* 34: 2139-45).

Los presentes inventores han desarrollado sistemas de suministro de seguridad de cefuroxima para uso oftálmico que se optimizan basándose en los siguientes requisitos: (1) el sistema de suministro de seguridad necesita ser un "sistema cerrado" de un modo tal que se pueda garantizar la estabilidad. (2) El sistema de suministro de seguridad necesita permitir que el usuario prepare de forma conveniente y confiable una dosis correcta de cefuroxima para inyección intracameral. (3) El uso debe ser sencillo e implicar solo un número mínimo de etapas de un modo tal que se reduzca al mínimo la posibilidad de errores por parte del usuario. El uso del sistema de suministro también debería reducir el error sistemático inherente en la preparación de una dosis de cefuroxima adecuada por parte de la farmacia de un hospital o de un practicante. (4) El uso del sistema de suministro debería dar como resultado el acortamiento del tiempo de preparación de una dosis de cefuroxima en comparación con la práctica habitual; como consecuencia, se reduciría el tiempo global requerido para una cirugía de catarata. (5) El sistema de suministro debería ser relativamente barato para fomentar que los practicantes hagan uso del mismo, mejorando de ese modo

la seguridad de la terapia preventiva de cefuroxima. La disponibilidad de un sistema de suministro barato también se espera que convenga a los practicantes que no han usado cefuroxima intracameral antes de incluir el antibiótico en sus procedimientos de catarata u otros procedimientos oftálmicos con el beneficio esperado de reducir adicionalmente la incidencia de endoftalmitis.

Un sistema de suministro preferente de la divulgación puede comprender, por lo general en un recipiente sellado, (1) un vial estéril perforable que contiene una cantidad medida de cefuroxima llenada de forma estéril, (2) una jeringa que tiene un conector Luer macho llenado de forma estéril con una solución salina isotónica, por lo general 0,1 ml por cada 1 mg de cefuroxima en el vial perforable, para disolver la cefuroxima en el vial estéril perforable (jeringa de reconstitución), (3) un adaptador de vial con conector Luer hembra y (4) una o más jeringas (jeringas de suministro) con conector Luer macho para administración intracameral de una dosis apropiada de cefuroxima. Por lo general, la dosis apropiada de cefuroxima que se administra es un mg. El sistema de suministro puede comprender además una o más jeringas de inyección protegidas con capucha. Alternativamente, el vial estéril perforable puede comprender una cantidad medida de cefuroxima en combinación con una cantidad adecuada de sal para generar una solución isotónica tras reconstitución (por lo general para una concentración de cefuroxima de 10 mg/ml y una concentración de NaCl de 9 mg/ml) y una jeringa de reconstitución llenada previamente con agua (agua para inyección). El adaptador de vial se caracteriza por tener dos lados, de los cuales uno contiene un puerto que comprende un conector Luer hembra (o cierre Luer) y el otro es capaz de conectarse al vial perforable, penetrando el septo del vial perforable y proporcionando de ese modo una ruta para añadir al vial perforable un volumen de líquido contenido en una jeringa conectada al último puerto o retirar un volumen contenido en el vial perforable en tal jeringa. Los adaptadores de vial de este tipo que pueden estar ventilados o estar diseñados para múltiples usos están disponibles en el mercado, por ejemplo, en West Pharmaceutical Services, Inc., Lionville, PA, Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR, Baxa Corp, Englewood, CO. Si se proporcionan jeringas de suministro múltiple, es decir, si se han de retirar múltiples alícuotas o dosis de solución de cefuroxima, se emplea preferentemente un adaptador de vial de múltiples usos fijado con una válvula (por ejemplo, el adaptador de vial limpiable de West). Se pueden obtener jeringas llenadas previamente en una diversidad de fuentes que incluyen Vetter Pharma International GmbH, Ravensburg, Alemania, Gerresheimer Bunde, Bunde, Alemania, Beckton Dickinson, Franklin Lakes, NJ (por ejemplo, los sistemas PRTC y SCF de BD Hypak), Baxter Healthcare Corp., Round Lake, IL, y Sewa Medicals Ltd., Mumbai, India. Se pueden obtener jeringas de suministro adecuadas en diversos fabricantes que incluyen, por ejemplo, las jeringas de 0,1 o 0,5 ml "Sol-Ject Auto-Disable" de Zhejiang Sol-Millennium Plastic, Zhejiang, PR, Gerresheimer Bunde, Bunde, Alemania ("ClearJect"). Si no se proporciona como componente de un sistema de suministro, el practicante puede seleccionar su aguja de inyección preferida. Algunas agujas de inyección a modo de ejemplo incluyen cánulas de cámara anterior de Rycroft que se distribuyen, por ejemplo, por Rumex International Co. St. Petersburg, FL. Se describen algunas jeringas llenadas previamente a modo de ejemplo en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 5.833.653, 7.041.087, 7.331.941 y 7.645.267. Se describen algunos adaptadores de vial a modo de ejemplo en el documento de Patente n.º 7.326.194). Siempre que se mencionen conectores Luer en la solicitud objeto, estos conectores pueden ser cierres Luer o conectores deslizantes Luer. A menos que se indique una cantidad específica, la cantidad de cefuroxima seca en el vial perforable (o primer vial perforable) de cualquier sistema de suministro puede ser cualquier cantidad de un mg a aproximadamente 100 mg. Un usuario del último sistema de suministro preferente montará en primer lugar el adaptador de vial en el vial que contiene cefuroxima y unirá la jeringa de reconstitución llenada previamente al puerto del adaptador de vial. Haciendo avanzar el émbolo de la jeringa de reconstitución, el usuario inyectará el contenido completo de la jeringa en el último vial. A continuación, el usuario desacoplará la jeringa de reconstitución y disolverá completamente la cefuroxima mediante agitación suave del vial que contiene el adaptador. A continuación, montará un sistema de suministro al puerto del adaptador de vial. Con el vial en una posición invertida, el usuario retraerá el émbolo de la jeringa de suministro para retirar en la jeringa un volumen adecuado (por lo general > 0,1 ml) de solución de cefuroxima reconstituida. El usuario desacoplará posteriormente la jeringa de suministro del adaptador, añadirá la aguja de inyección de elección a la jeringa, e inyectará por lo general 0,1 ml de solución de cefuroxima al ojo del paciente.

En otra realización del sistema de suministro preferente descrito anteriormente (denominado en lo sucesivo primer sistema de suministro preferente descrito), la jeringa de reconstitución llenada previamente se reemplaza con un segundo vial estéril perforable llenado de forma estéril con solución salina isotónica, un segundo adaptador de vial y una jeringa de reconstitución sin llenar, por ejemplo una jeringa Oneject Auto-Disable de PT Oneject Indonesia, Bogor, Indonesia (disponible para capacidades entre 0,5 ml y 5 ml). Los dos adaptadores de vial son preferentemente adaptadores de vial ventilados. Si se pretende que el sistema proporcione múltiples dosis de cefuroxima, al menos el adaptador que se va a montar en el primer vial perforable que contiene cefuroxima será preferentemente un adaptador de vial de múltiples usos limpiable. Para facilitar la operación, ambos adaptadores pueden ser adaptadores de vial de múltiples usos limpiables. La operación de este sistema de suministro es muy similar a la del sistema de suministro preferente que se ha descrito anteriormente, excepto por la etapa adicional de llenado de la jeringa de reconstitución desde el vial que contiene la solución salina isotónica.

En otra realización más del primer sistema de suministro preferente descrito, la jeringa de reconstitución llenada previamente se reemplaza con un segundo vial estéril perforable llenado de forma estéril con solución salina isotónica y un adaptador de transferencia de vial a vial. Se comercializa un adaptador de transferencia de vial a vial adecuado en West con el nombre Mix2Vial. Documentos de Patente de Estados Unidos con números 6.558.365 y

6.699.229. El usuario de este sistema de suministro unirá el primer y el segundo viales perforables por medio del adaptador de transferencia de vial a vial y transferirá la solución salina en el segundo vial perforable al primer vial perforable que contiene cefuroxima. El montaje se agitará manualmente para obtener una solución homogénea de cefuroxima. Después de eso, se desacoplará el vial que contiene la solución de cefuroxima. A continuación, el adaptador de vial se montará en el último vial y se unirá una jeringa de suministro al adaptador. A continuación, se retirará un volumen apropiado de solución de cefuroxima en la jeringa de suministro como se indicado anteriormente.

En una realización adicional, tanto la jeringa de reconstitución llenada previamente como el adaptador de vial del primer sistema de suministro preferente descrito (elementos 2 y 3) se reemplazan con un segundo vial estéril perforable llenado de forma estéril con solución salina isotónica y un dispositivo de transferencia sin aguja. Tal dispositivo está comercializado por West y es el objeto del documento de Patente de Estados Unidos n.º 6.379.340. Un usuario de este sistema de suministro unirá el primer y el segundo viales perforables al dispositivo de transferencia sin aguja para transferir la solución salina del segundo vial perforable al primer vial perforable que contiene cefuroxima. Después de agitar suavemente el montaje, se puede acoplar una jeringa de suministro al puerto de aguja individual (conector Luer hembra) del dispositivo de transferencia sin aguja, y se retirará un volumen adecuado de solución de cefuroxima en la jeringa de suministro para inyección al ojo de un paciente.

Otra realización del sistema de suministro de la divulgación comprende, por lo general en un recipiente sellado, (1) un vial estéril perforable que contiene una cantidad medida de cefuroxima llenada de forma estéril, (2) una jeringa que comprende un conector Luer macho, la jeringa llenada de forma estéril con una solución salina isotónica, por lo general 0,1 ml por cada 1 mg de cefuroxima en el vial perforable, para disolver la cefuroxima en el vial estéril perforable (jeringa de reconstitución), (3) un dispositivo de control de flujo y (4) una jeringa (jeringa de suministro) con conector Luer macho para administración intracameral de una dosis apropiada de cefuroxima. El sistema de suministro puede comprender además una aguja de inyección protegida con capucha que ya está montada en el dispositivo de control de flujo o se proporciona por separado. Se describen dispositivos de control de flujo, por ejemplo, en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 6.379.340 y 6.238.372. Los dispositivos de control de flujo del tipo desvelado en los últimos documentos de patente se comercializan con el nombre comercial MixJect en West Pharmaceutical Service Inc. Documento de Patente de Estados Unidos n.º 7.326.194. Estos dispositivos de control de flujo tienen tres puertos, un primer puerto (con conector Luer hembra) para una jeringa llenada previamente, un segundo puerto (con conector Luer macho) para una aguja de inyección y un tercer puerto adaptado para conectarse a la parte superior de un vial y que es capaz de penetrar el septo o tapón del vial y crear una ruta abierta. Un usuario de este sistema de suministro conectará la jeringa de reconstitución llenada previamente al primer puerto del dispositivo de control de flujo, así como montará el vial que contiene cefuroxima en el tercer puerto. Haciendo avanzar el émbolo de la jeringa de reconstitución, el usuario inyectará el contenido completo de la jeringa en el último vial. La solución de cefuroxima se reconstituye a continuación por agitación suave del montaje. A continuación, el usuario reemplaza la jeringa de reconstitución con una jeringa de suministro. Con el vial en una posición invertida, se retrae el émbolo para retirar un volumen apropiado de solución de cefuroxima en el cuerpo de la jeringa (por lo general > 0,1 ml para asegurar un volumen expulsable de 0,1 ml). Después de la retirada del vial, y del montaje de la aguja de inyección (si no se ha montado ya), el movimiento de avance del émbolo de la jeringa de suministro hará que se expulse la solución de cefuroxima a través de la aguja.

Cuando se usan jeringas reconstitución que tienen una capacidad de un ml o más, los sistemas de suministro preferente se pueden simplificar adicionalmente. Un sistema de suministro preferente simplificado de la divulgación puede comprender, por lo general en un recipiente cerrado, (1) un vial estéril perforable que contiene una cantidad medida de cefuroxima llenada de forma estéril, (2) una jeringa que tiene un conector Luer macho y una marca que indica un volumen de llenado de 0,1 ml que se llena estéril con una solución salina isotónica, por lo general 0,1 ml por cada 1 mg de cefuroxima en el vial perforable, para disolver la cefuroxima en el vial estéril perforable (jeringa de reconstitución) y (3) un adaptador de vial que tiene un conector Luer hembra. El sistema de suministro puede comprender además una aguja protegida con capucha para inyección en el ojo, aguja que se va a montar en la jeringa de reconstitución. Un usuario de este sistema de suministro montará en primer lugar el adaptador de vial en el vial que contiene cefuroxima y acoplará la jeringa de reconstitución al puerto del adaptador de vial. Haciendo avanzar el émbolo de la jeringa de reconstitución, el usuario inyectará todo el contenido de la jeringa en el último vial. A continuación, el usuario reconstituirá la solución de cefuroxima mediante agitación suave del montaje completo. Con el vial en una posición invertida, el émbolo de la jeringa de reconstitución se retraerá por parte del usuario para retirar en la jeringa un volumen adecuado (> 0,1 ml) de la solución de cefuroxima reconstituida. El usuario desacoplará posteriormente la jeringa del adaptador, añadirá la aguja de inyección, e inyectará un volumen que comprende 1 mg de cefuroxima (por lo general, 0,1 ml) de la solución de cefuroxima en el ojo de un paciente.

Otro sistema de suministro preferente simplificado de la divulgación comprende, por lo general en un recipiente sellado, (1) un vial estéril perforable que contiene una cantidad medida de cefuroxima llenada de forma estéril, (2) una jeringa que tiene un conector Luer macho y una marca que indica un volumen de llenado de 0,1 ml, la jeringa llenada de forma estéril con una solución salina isotónica, por lo general 0,1 ml por cada 1 mg de cefuroxima en el vial perforable, para disolver la cefuroxima en el vial estéril perforable (jeringa de reconstitución) y (3) un dispositivo de control de flujo, preferentemente un dispositivo MixJect de West. El sistema de suministro puede comprender además una aguja protegida con capucha para inyección en el ojo. Un usuario de un sistema de suministro de este tipo que incorpora un dispositivo MixJect introducirá el vial que contiene cefuroxima en el tercer puerto del dispositivo

de control de flujo y conectará la jeringa de reconstitución llenada previamente al primer puerto. Haciendo avanzar el émbolo de la jeringa de reconstitución, el usuario inyectará el contenido completo de la jeringa en el último vial. La solución de cefuroxima se reconstituirá mediante agitación suave del montaje completo. Con el vial en una posición invertida, se retraerá el émbolo de la jeringa para retirar un volumen apropiado de solución de cefuroxima en el cuerpo de la jeringa (> 0,1 ml). Después de la retirada del vial y el montaje de la aguja de inyección, el movimiento hacia delante del émbolo de la jeringa hará que la solución de cefuroxima se expulse a través de la aguja.

En otra realización, un sistema de suministro de la divulgación comprende, por lo general en un recipiente sellado, (1) un vial estéril perforable que contiene una cantidad medida de cefuroxima llenada de forma estéril, (2) una jeringa que tiene un conector Luer macho, la jeringa llena estéril con una solución salina isotónica, por lo general 0,1 ml por cada 1 mg de cefuroxima en el vial perforable, para disolver la cefuroxima en el vial estéril perforable (jeringa de reconstitución) y una aguja protegida con capucha con un conector Luer hembra ya montado en la jeringa de reconstitución o provisto por separado, y (3) una o más jeringas (jeringas de suministro) que comprenden un conector Luer macho y, por lo general, que contienen una marca que indica un volumen de llenado de 0,1 ml para administración intracameral de una dosis apropiada de cefuroxima. El sistema de suministro puede incluir una o más agujas adicionales con un conector Luer hembra que se montan en las una o más jeringas de suministro o se proporcionan por separado. Cuando se usa una jeringa de reconstitución que tiene una capacidad de un ml o menos, el sistema de suministro se puede simplificar adicionalmente. Tal sistema de suministro simplificado comprende, por lo general en un recipiente sellado, (1) un vial estéril perforable que contiene una cantidad medida de cefuroxima llenada de forma estéril y (2) una jeringa que comprende un conector Luer macho y una marca que indica un volumen de llenado de 0,1 ml, la jeringa llenada de forma estéril con una solución salina isotónica, por lo general 0,1 ml por cada 1 mg de cefuroxima en el vial perforable, para disolver la cefuroxima en el vial estéril perforable (jeringa de reconstitución) y una aguja protegida con capucha con un conector Luer hembra ya montada en la jeringa de reconstitución o provista por separado. La última aguja es, por lo general, recta, que no tiene la forma de una aguja o cánula de inyección de cámara anterior preferida por numerosos practicantes. Por lo tanto, el sistema de suministro puede comprender además una aguja de inyección dedicada protegida con capucha que se va a montar en la jeringa de reconstitución para inyección de la solución de cefuroxima en el ojo de un paciente. Un usuario del último sistema de suministro simplificado inyectará los contenidos llenados previamente de la jeringa de reconstitución (equipada con una aguja) en el vial de cefuroxima, agitará el vial para disolver completamente la cefuroxima y retirará un volumen apropiado de solución de cefuroxima en la jeringa de reconstitución. La aguja de la jeringa de reconstitución se puede reemplazar a continuación por la aguja de inyección, y se inyecta una dosis correcta de cefuroxima (por lo general, 0,1 ml) en el ojo de un paciente.

Un proceso habitual para la preparación de viales estériles perforables que contienen una cantidad medida de cefuroxima ($C_{16}H_{16}N_4O_8S$; número CAS 55268-75-2; disponible en GlaxoSmithKline Ltd.) y sal es el que sigue a continuación: se prepara una solución a granel, por ejemplo, de 120 litros, que contiene 10 mg/ml de cefuroxima y un 0,9% de cloruro de sodio en agua purificada por destilación u ósmosis inversa (agua para inyección). Esta solución se hace pasar a través de uno o más filtros estériles, teniendo por lo general el último un tamaño de poro de aproximadamente 0,2 micrómetros, y los viales estériles y de tamaño apropiado se llenan estériles con 0,5 ml de la solución de cefuroxima filtrada (tamaño de lote de 200.000 viales). La solución de cefuroxima de los viales se liofiliza durante una noche en condiciones estériles. Finalmente, los viales o ampollas (términos que se usan de forma intercambiable) se tapan. Se pueden utilizar diferentes tipos de ampollas perforables. Por lo general se usan viales de tapa roscada que se cierran por medio de un sello superior roscado que contiene un septo. Para evitar la decoloración de la superficie del polvo de cefuroxima, son preferentes viales o ampollas coloreados (por ejemplo, ámbar) o con revestimiento superficial oscuro sobre los viales o ampollas de vidrio transparente. Se ha de observar que, si el líquido de la jeringa de reconstitución es una solución salina isotónica, los viales se llenan estériles con una solución de cefuroxima en agua. Se ha de observar además que la concentración de la cefuroxima en la solución de llenado no necesita ser 10 mg/ml. Dependiendo del equipo de llenado de forma estéril disponible, se puede usar cualquier concentración de hasta un 20% p/v en agua. Se puede usar cualquier método particular para la preparación de viales o ampollas que contienen una cantidad medida de cefuroxima seca. En lugar del suministro de una solución acuosa que contiene cefuroxima seguido de liofilización, los viales se pueden llenar con polvo usando microinyectores que son capaces de controlar la cantidad de polvo suministrada (por ejemplo, el sistema de microdosificación "Omnidose" de Harro Hoefliger, Allmersbach im Tal, Alemania). Son particularmente adecuados para el llenado de polvo aséptico de cefuroxima las máquinas de microdosificación de alta velocidad MICROFILL, en particular las máquinas MICROFILL SERIES 400, de I.M.A. (Industria Macchine Automatiche) S.p.A, Bologna, Italia. Un posible enfoque adicional supondría viales de llenado de forma estéril con una solución de cefuroxima en dimetilsulfóxido (hasta un 10% p/v).

Para preparar una solución de cefuroxima para inyección en un ojo de un paciente, se transfiere el volumen total de líquido contenido en la jeringa de reconstitución (o un segundo vial perforable) al vial (perforable o primer vial perforable) que contiene cefuroxima, y el vial se agita manualmente para obtener una solución homogénea de cefuroxima. Preferentemente, el antibiótico estará presente en el vial en una concentración de 10 mg/ml. En ejemplos preferentes, el (primer) vial perforable contiene 50-100 mg de cefuroxima, y la jeringa de reconstitución o el segundo vial perforable contiene 5-10 ml de solución salina isotónica, ajustando el volumen de solución salina a la cantidad de cefuroxima de un modo tal que dé como resultado una solución que contenga 10 mg/ml de cefuroxima.

A continuación, se retira una alícuota de la solución de cefuroxima del vial en una jeringa de suministro dimensionada de forma apropiada para recibir la alícuota. Es preferente una jeringa de suministro con un volumen expulsable de 0,1 ml. El volumen total de la solución de cefuroxima contenido en la jeringa de suministro se inyecta por vía intracameral al final de un procedimiento de catarata u otra cirugía oftálmica. Se ha de observar que la jeringa de suministro incorpora preferentemente un mecanismo de autodeshabilitación para asegurar que la jeringa solo se puede utilizar para un único procedimiento de inyección, reduciendo de ese modo el riesgo de contaminación inherente a usos repetidos de una jeringa. La jeringa de suministro también puede presentar un tapón de pistón. Aunque un rasgo de autodeshabilitación parece no ser crítico para la jeringa de reconstitución, las realizaciones de los sistemas de suministro de la divulgación también pueden comprender una jeringa de reconstitución autodeshabilitada. Se ha de observar que se puede usar una jeringa de suministro con un gran volumen expulsable (hasta aproximadamente 1 ml), siempre que contenga una marca que indique un volumen de llenado de 0,1 ml. Se ha de observar además que, en versiones simplificadas de los sistemas de suministro, la jeringa de reconstitución también se duplica como jeringa de suministro. Por razones obvias, la jeringa de reconstitución en tales sistemas de suministro no comprenderá ningún mecanismo de autodeshabilitación.

Los componentes del sistema de suministro se presentan en un recipiente sellado apropiado hecho por lo general de material termoplástico. El envasado de los componentes del sistema de suministro en tal recipiente se puede producir en condiciones estériles o limpias usando métodos y procedimientos bien conocidos en la técnica. Se proporcionan instrucciones para el usuario en un envase exterior, añadido al interior del envase exterior, impreso en el recipiente sellado que contiene el sistema de suministro, o añadido al interior del recipiente. Se pueden presentar instrucciones para el usuario más de una vez. Ciertas realizaciones del sistema de suministro contienen jeringas de suministro múltiples. Es preferente una jeringa de suministro individual (preferentemente autodeshabilitada) por sistema de suministro con el fin de mantener al mínimo el riesgo de contaminación.

En las realizaciones de los sistemas de suministro que se han descrito anteriormente, la cefuroxima en el vial perforable se disuelve hasta una concentración de 10 mg/ml, y se inyecta un volumen de 0,1 ml en el ojo para depositar la cantidad deseada de 1 mg de cefuroxima en el ojo. Será evidente para el experto en la materia que se pueden producir sistemas de suministro equivalentes o casi equivalentes, en los que la cefuroxima en el vial perforable se disuelve hasta una concentración diferente, siempre que se realice la compensación necesaria en el volumen inyectado en el ojo de un modo tal que se deposite 1 mg de sustancia farmacológica. Por ejemplo, si se usó una jeringa de reconstitución que contiene 1 ml de solución salina isotónica para disolver una cantidad de 5 mg de cefuroxima, se asociaría una jeringa de suministro que sea capaz de suministrar un volumen de 0,2 ml de solución de cefuroxima al ojo. Las últimas consideraciones también se aplican a los sistemas de suministro equivalentes o alternativos que se describen en lo sucesivo en el presente documento.

Los sistemas de suministro de seguridad son sistemas "cerrados" con el fin de asegurar la esterilidad hasta el momento del uso. Los componentes (esterilizados) del sistema de suministro se montan y se envasan en un recipiente sellado. Aunque esto no se requiere, el último montaje y envasado se puede llevar a cabo en condiciones estériles. Tal montaje estéril hace opcional el envasado estéril de los diversos componentes. Si el montaje y envasado en el recipiente sellado no se lleva a cabo en condiciones estériles, los componentes del sistema de suministro se envasan estériles de forma individual, por ejemplo, en envases de blíster.

El sistema de suministro de seguridad permite que el usuario prepare de forma conveniente y fiable una dosis apropiada de cefuroxima para inyección intracameral. Una dosis apropiada es 1 mg de cefuroxima que se usa en los grandes estudios clínicos a los que se ha hecho referencia anteriormente. Además de la retirada del envase protector, las cubiertas y las protecciones de jeringa y el montaje de los componentes, la preparación de una dosis apropiada de cefuroxima que usa un sistema de suministro de la divulgación implica tres etapas individuales. La primera etapa es la introducción del volumen completo de solución salina isotónica contenido en una jeringa de reconstitución llenada previamente o un segundo vial perforable a través del septo o el tapón de un primer vial perforable que contiene cefuroxima. La etapa dos implica la agitación manual del último vial durante un número prescrito de veces para dar como resultado una solución homogénea de cefuroxima. La etapa final es el llenado de la jeringa de suministro (o la jeringa de reconstitución vaciada cuando sea el caso) con un volumen prescrito de solución de cefuroxima del vial que contiene cefuroxima.

El uso de sistemas de suministro de seguridad reduce en gran medida la posibilidad de un error considerable del usuario. El volumen de líquido contenido en la jeringa de reconstitución (o el segundo vial perforable) es el que se requiere para la preparación de una solución de cefuroxima de 10 mg/ml en el vial que contiene fármaco. Por lo tanto, el usuario solo necesita vaciar la jeringa de reconstitución o el segundo vial perforable en el vial que contiene cefuroxima. Se evitan los errores en la lectura de graduaciones que se podrían producir si se transfiriera solo una fracción del líquido. La jeringa de suministro (o la jeringa de reconstitución en los sistemas de suministro simplificados) está marcada de ese modo para que no se produzca un sobrellenado accidental significativo debido a una mala lectura de la graduación. De forma ideal, las dimensiones de la jeringa de suministro son tales que se tendrá que inyectar básicamente el contenido completo de la jeringa de suministro en el ojo (con el fin de depositar 1 mg de cefuroxima). En cualquier caso, cuanto menos se necesita identificar una graduación individual en el sistema de suministro (o la jeringa de reconstitución en los sistemas de suministro simplificados) por parte del practicante que prepara una inyección de una dosis de fármaco correcta para el ojo de un paciente.

Los sistemas de suministro reducen significativamente los errores inherentes a la preparación de una dosis apropiada de cefuroxima por parte de la farmacia de un hospital o de un practicante. Como se ha mencionado anteriormente, el protocolo usado en el estudio de ESCRS para la preparación de una dosis de cefuroxima apropiada incluyó 16 etapas diferentes. Existe la posibilidad de errores accidentales (equivocaciones del preparador) y errores sistemáticos (pequeños errores debidos a inexactitudes inevitables) en 8 de estas etapas. Suponiendo que la cantidad de cefuroxima en el vial que contiene fármaco y el volumen de líquido en la jeringa de reconstitución llenada previamente (o el vial que contiene diluyente) sean correctos (como resultado del control de calidad por parte del fabricante), puede haber solo 2 etapas en las que se pueden producir errores accidentales cuando se usa el sistema de suministro para la preparación de una dosis de cefuroxima. Solo se puede producir un error sistemático en una etapa. Por lo tanto, el uso de los sistemas de suministro reduciría de forma drástica los errores accidentales y sistemáticos que afectan a la dosis de cefuroxima suministrada al ojo y, por lo tanto, se espera que aumenten la seguridad del régimen profiláctico. La manipulación de los sistemas de suministro es sencilla en comparación con la preparación de una dosis de cefuroxima apropiada por parte de un practicante o su laboratorio o farmacia. Como se ha discutido anteriormente, las 16 etapas prescritas por el estudio de ESCRS se reemplazan en los sistemas de suministro por la retirada del envase protector, las cubiertas y las protecciones de aguja y el montaje de los componentes, y tres manipulaciones sencillas. Esta disminución considerable de la complejidad de las manipulaciones reducirá la carga de trabajo del practicante y/o eliminará la necesidad de una actividad de farmacia coordinada. La disponibilidad de un sistema de suministro de seguridad para la cefuroxima en el mercado también conducirá a los practicantes que no han usado cefuroxima anteriormente, debido a la inconveniencia de la preparación personalizada de las dosis apropiadas o debido a preocupaciones en lo que respecta a posibles equivocaciones que se pudieran producir durante tal preparación personalizada de las dosis de cefuroxima, a hacer uso de este régimen profiláctico que se ha probado que reduce la aparición de endoftalmitis.

Un sistema de suministro de seguridad de cefuroxima sería barato de producir. Cuanto menor sea el precio del sistema de suministro, mayor será la probabilidad de que los practicantes hagan uso del mismo en lugar de la profilaxis de cefuroxima anterior o la preparación de las propias dosis de cefuroxima con el consiguiente riesgo de errores y los posibles peligros de contaminación y sobredosificación (peligro de efectos citotóxicos) o su dosificación (falta de eficacia; peligro de potenciar el desarrollo de resistencia bacteriana) del paciente. Varios de los sistemas de suministro preferentes que se han descrito anteriormente representan soluciones de bajo coste, así como eficaces, debido a que sus componentes son comparativamente sencillos de fabricar y también se encuentran fácilmente disponibles en los proveedores.

A continuación, se proporcionan otras soluciones al problema de montar un sistema de suministro de seguridad de cefuroxima. Sin embargo, principalmente debido a que incorporan tecnología más compleja y, por lo tanto, generalmente más cara, estos sistemas de suministro pueden ser menos rentables que los sistemas de suministro que se han descrito anteriormente. Por ejemplo, se puede hacer uso de una jeringa de dos cámaras o de mezcla. Tales jeringas son capaces de contener cefuroxima seca o cefuroxima en una cámara y diluyente, es decir, solución salina isotónica, en la otra cámara, y de que se desencadene la mezcla de los contenidos de las dos cámaras para producir una solución de cefuroxima deseada. Se describen algunas jeringas de dos cámaras a modo de ejemplo en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 3.327.710; 3.380.451; 4.581.016; 4.874.381; 5.779.668; 6.419.656; 6.770.052 y 6.817.987; el documento de Patente de Estados Unidos reexaminada n.º 35986; el documento de Solicitud de Patente Europea n.º 112574. Se pueden obtener jeringas de dos cámaras con conector Luer macho en diversas fuentes, incluyendo en Vetter Pharma (Lyo-Ject[®]). En particular, un sistema de suministro de seguridad para administrar la dosis deseada de cefuroxima (1 mg) a ojo de un paciente puede comprender una jeringa de dos cámaras llenada de forma estéril con 1 mg de cefuroxima y que contiene en la segunda cámara 0,1 ml de solución salina isotónica (el volumen muerto se puede compensar con un ligero sobrellenado de la jeringa). La jeringa se puede envasar, de forma limpia o estéril, en un recipiente como se ha descrito anteriormente para los sistemas de suministro de seguridad preferentes. También se pueden proporcionar instrucciones para el usuario con el sistema de suministro. Al igual que con los sistemas de suministro que se han descrito anteriormente, este sistema de suministro también puede incluir una aguja de inyección protegida con capucha con un conector Luer hembra.

Un sistema de suministro de seguridad similar comprende una jeringa de dos cámaras con un conector Luer hembra, un vial o una ampolla estéril vacía perforable capaz de contener al menos tanto líquido como la jeringa de dos cámaras y una o más jeringas de suministro de 0,1 ml con conector Luer hembra. También se proporciona un adaptador de vial o aguja estéril protegida con capucha, con conector Luer hembra, para transferir líquido a y desde el vial estéril. La jeringa de dos cámaras contiene, por ejemplo, 5 mg de cefuroxima seca en una cámara y 0,5 ml de solución salina isotónica expulsable en la otra cámara. Después de la activación del mecanismo de jeringa, se mezclan los contenidos de las dos cámaras, y la solución de cefuroxima isotónica resultante se puede transferir al vial estéril vacío. Se pueden llenar una o más jeringas de suministro con 0,1 ml de la solución de cefuroxima expulsable del último vial. El sistema de suministro se puede envasar, de forma limpia o estéril, en un recipiente como se ha descrito anteriormente para el sistema de suministro de seguridad preferente. También se pueden proporcionar instrucciones para el usuario con el sistema de suministro. Especialmente, si se pretenden proporcionar múltiples dosis de cefuroxima, el sistema de suministro contiene un adaptador de vial de múltiples usos. Los sistemas que no hagan uso de un adaptador de vial pueden incluir una o más agujas protegidas con capucha adicionales con conector Luer hembra (para la retirada de solución de cefuroxima del vial).

En otra realización, el sistema de suministro de seguridad comprende un vial perforable de dos cámaras. Una de las cámaras se llena estéril con polvo de cefuroxima (por ejemplo, 5 mg), mientras que la otra cámara contiene un volumen apropiado de solución salina isotónica (por ejemplo, 0,5 ml). En el vial se incorpora un mecanismo que tras el accionamiento libera la solución salina en la cámara que contiene cefuroxima seca para su reconstitución.

5 Después de la agitación manual para la obtención de una solución de cefuroxima homogénea, se usarían una jeringa o jeringas de suministro para retirar 0,1 ml de solución de cefuroxima, lo que representa una dosis individual para inyección intracameral. Se necesitará un adaptador de vial (preferentemente con una válvula) o una aguja o agujas protegidas con capucha para la última retirada de solución de cefuroxima en una jeringa o jeringas de suministro. Los sistemas de vial o cartucho de dos cámaras adecuados están disponibles en el mercado, por

10 ejemplo, Act-0-Vial de Pfizer Centre-Source (Kalamazoo, MI) y "EZ Fusion two-in-one" de Degill International Corp. de Taiwan. Para enumerar sus componentes, el sistema de suministro incluye un vial o cartucho de dos cámaras que contiene cefuroxima y solución salina isotónica, una o más jeringas de suministro estériles de 0,1 ml con conector Luer macho y un adaptador de vial o una o más agujas con conector Luer hembra para la retirada de líquido del vial en la jeringa o jeringas de suministro. El sistema de suministro se montará y se envasará en un

15 recipiente y contendrá información para el usuario como se ha descrito anteriormente para los sistemas de suministro de seguridad preferentes. El sistema de suministro también puede incluir una o más agujas de inyección protegidas con capucha con conector Luer hembra.

La enumeración de intervalos de valores en el presente documento se pretende que sirva meramente como método

20 abreviado para referirse individualmente a cada valor distinto que entra dentro de un intervalo, a menos que se indique de otro modo en el presente documento, y cada valor distinto se incorpora a la memoria descriptiva como si se enumerara individualmente en el presente documento.

La descripción en el presente documento de cualquier aspecto o realización de la invención usando términos tales

25 como referencia a un elemento o elementos se pretende que proporcione apoyo a un aspecto o realización similar de la invención que "consista en", "consista básicamente en" o "comprenda básicamente" ese elemento o elementos particulares, a menos que se indique de otro modo o quede contradicho claramente por el contexto (por ejemplo, una composición que se describe en el presente documento que comprende un elemento particular se debería entender que también describe una composición que consiste en ese elemento, a menos que se indique de otro modo o

30 quede contradicho claramente por el contexto). La referencia a "medios" se puede caracterizar opcionalmente como uno o más dispositivos.

REIVINDICACIONES

1. Sistema de suministro de seguridad de cefuroxima, que comprende

- 5 (a) un vial estéril perforable llenado de forma estéril con una cantidad medida de cefuroxima,
 (b) un recipiente que contiene 0,1 ml de solución salina isotónica estéril por mg de cefuroxima en el vial
 perforable y medios para transferir la solución salina isotónica al vial perforable y para retirar del vial perforable
 una alícuota de cefuroxima disuelta en la solución salina isotónica con una concentración de 10 mg/ml, y
 10 (c) una o más jeringas de suministro esterilizadas con conector Luer macho, pudiendo contener cada jeringa de
 suministro al menos 0,1 ml de líquido expulsable y conteniendo una marca que indica un volumen de llegado de
 0,1 ml de líquido expulsable; en el que todos los componentes del sistema de suministro de seguridad de
 cefuroxima se proporcionan en estado estéril.

- 15 2. Un sistema de suministro de seguridad de cefuroxima de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el recipiente es
 una jeringa de reconstitución llenada de forma estéril con un conector Luer macho y los medios para transferir la
 solución salina isotónica al vial perforable y para retirar del vial perforable una alícuota de cefuroxima disuelta en la
 solución salina isotónica en la jeringa de suministro son un adaptador de vial con un conector Luer hembra o una o
 más agujas con un conector Luer hembra.

- 20 3. Un sistema de suministro de seguridad de cefuroxima de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el recipiente es
 una jeringa de reconstitución llenada de forma estéril con un conector Luer macho y los medios para transferir la
 solución salina isotónica al vial perforable y para retirar del vial perforable una alícuota de cefuroxima disuelta en la
 solución salina isotónica en la jeringa de suministro son un dispositivo de control de fluido.

- 25 4. Un sistema de suministro de seguridad de cefuroxima de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el recipiente es
 un segundo vial perforable llenado de forma estéril con la solución salina isotónica, y los medios para transferir la
 solución salina isotónica al primer vial perforable y para retirar del primer vial perforable una alícuota de cefuroxima
 disuelta en la solución salina isotónica en la jeringa de suministro son una jeringa de reconstitución vacía con un
 conector Luer macho y un volumen de llenado suficientemente grande para contener la solución salina isotónica
 30 contenida en el segundo vial perforable y dos adaptadores de vial con conector Luer hembra o una o más agujas
 protegidas con capucha con conector Luer hembra.

- 35 5. Un sistema de suministro de seguridad de cefuroxima de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el recipiente es
 un segundo vial perforable llenado de forma estéril con la solución salina isotónica, y los medios para transferir la
 solución salina isotónica al primer vial perforable y para retirar del primer vial perforable una alícuota de cefuroxima
 disuelta en la solución salina isotónica en la jeringa de suministro son un adaptador de transferencia de vial a vial y
 un adaptador de vial con un conector Luer hembra o una o más agujas protegidas con capucha con conector Luer
 hembra.

- 40 6. Un sistema de suministro de seguridad de cefuroxima de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el recipiente es
 un segundo vial perforable llenado de forma estéril llenado previamente con la solución salina isotónica, y los medios
 para transferir la solución salina isotónica al primer vial perforable para retirar del primer vial perforable una alícuota
 de cefuroxima disuelta en la solución salina isotónica en la jeringa de suministro son un dispositivo de transferencia
 sin aguja.

- 45 7. Uso de un sistema de suministro de seguridad de cefuroxima de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-
 6 en la preparación de una dosis de un mg de cefuroxima adecuada para inyección intracameral, que comprende las
 etapas de

- 50 (a) transferir el contenido completo del segundo vial perforable al primer vial perforable,
 (b) agitar manualmente el primer vial perforable para obtener una solución homogénea de sus contenidos, y
 (c) retirar en la jeringa de suministro 0,1 ml de solución inyectable del primer vial perforable.

- 55 8. El sistema de suministro de seguridad de cefuroxima de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 envasado en un
 recipiente sellado, mediante lo cual los componentes individuales o agrupados del sistema de suministro se envasan
 por separado de forma estéril.

- 60 9. Un sistema de suministro de cefuroxima de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 u 8 en el que el vial
 perforable o el primer vial perforable se ha llenado de polvo con cefuroxima en condiciones estériles o se llenó de
 forma estéril con una solución acuosa estéril de cefuroxima, cuya solución se sometió a liofilización.

10. Uso de un sistema de suministro de seguridad de cefuroxima de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 3 en la
 preparación de una dosis de un mg de cefuroxima adecuada para inyección intracameral, que comprende las etapas
 de

65

- (a) transferir el contenido completo de la jeringa de reconstitución llenada previamente al vial perforable que comprende cefuroxima,
- (b) agitar manualmente dicho vial para obtener una solución homogénea de los contenidos del vial cerrado, y
- (c) retirar en la jeringa de suministro 0,1 ml de solución expulsable de dicho vial.

5