

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 712 477**

51 Int. Cl.:

A61M 5/315 (2006.01)

A61J 1/00 (2006.01)

A61M 5/24 (2006.01)

A61M 5/31 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.08.2005 PCT/US2005/028035**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.07.2006 WO06073505**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2005 E 05783332 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2018 EP 1833752**

54 Título: **Sistema de suministro de cierre de recipiente**

30 Prioridad:

30.12.2004 US 640625 P
30.06.2005 US 172064

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.05.2019

73 Titular/es:

LYOTIP, INC. (100.0%)
820 Calle Plano
Camarillo, CA 93012, US

72 Inventor/es:

CHANG, BYEONG S. y
LIU, ROGER W.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 712 477 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 de cierre de recipiente

Campo técnico

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

Antecedentes

10 Debido a los continuos avances en las tecnologías de ingeniería genética y celular, las proteínas que se sabe que exhiben varias acciones farmacológicas in vivo son capaces de producirse en grandes cantidades para aplicaciones farmacéuticas. Sin embargo, una de las tareas más difíciles en el desarrollo de proteínas farmacéuticas es lidiar con las inestabilidades físicas y químicas inherentes de tales proteínas, especialmente en formas de dosificación acuosas. Para intentar comprender y maximizar la estabilidad de las proteínas farmacéuticas y de cualquier otra proteína utilizable, se han realizado muchos estudios, especialmente en las dos últimas décadas. Estos estudios han cubierto muchas áreas, incluyendo el plegamiento y despliegue/desnaturalización de las proteínas, mecanismos de inestabilidad química y física de las proteínas, así como diversos medios para estabilizar proteínas en forma acuosa; véase, por ejemplo, Manning y col., Pharm Res., 1989; 6: 903-918; Arakawa y col., Adv Drug Deliv Rev., 2001; 46: 307-326; Wang W., Int J Pharm., 1999; 185: 129-188; Chen T., Drug Dev Ind Pharm., 1992; 18: 1311-1354, y las referencias citadas en los mismos.

20 Debido a los problemas de inestabilidad asociados con las formas de dosificación acuosas, generalmente se prefieren las formulaciones en polvo para lograr una estabilidad suficiente para la vida útil deseada del producto. En la industria farmacéutica y biotecnológica se han conocido, comprobado y practicado diversas técnicas para preparar polvos secos. Tales técnicas incluyen liofilización, secado por pulverización, liofilización por pulverización, cristalización en masa, secado al vacío y secado por espuma. La liofilización (criodesecación) es a menudo un procedimiento preferido utilizado para preparar polvos secos (liofilizados) que contienen proteínas. Los expertos en la materia conocen bien diversos procedimientos de liofilización; véase, por ejemplo, Pikal MJ., En: Cleland JL, Langer R. eds. Formulación y suministro de proteínas y péptidos. Washington, DC: Sociedad química americana; 1994: 120-133; Wang W., Int J Pharm. 2000; 203: 1-60, y las referencias citadas en los mismo. El procedimiento de liofilización consiste en tres fases: congelación, secado primario y secado secundario. Como el producto proteico se mantiene congelado durante todo el procedimiento de secado, la liofilización proporciona las siguientes ventajas sobre las técnicas alternativas: mínimo daño y pérdida de actividad en materiales delicados y susceptibles al calor; rapidez y exhaustividad de la rehidratación; la posibilidad de una dosificación limpia y precisa en los recipientes del producto final para reducir la contaminación de partículas y bacterias; permite la reconstitución del producto a una concentración más alta de lo que era en el momento de la congelación; y permite el almacenamiento del producto a temperatura ambiente. Esta última puede ser particularmente útil para productos hospitalarios en áreas que no tienen acceso fácil a congeladores, especialmente a congeladores ultra fríos.

35 Desafortunadamente, incluso en formas de dosificación sólidas, algunas proteínas pueden ser relativamente inestables y esta inestabilidad puede ser un producto del procedimiento de liofilización usado para preparar las formas de dosificación sólidas y/o de la inestabilidad inherente de las formulaciones de dosificación sólidas reales en sí mismas. Por ejemplo, en ciertos casos, los eventos de procesamiento de liofilización pueden forzar a una proteína a sufrir cambios químicos y físicos significativos. Dichos eventos de procesamiento incluyen concentración de sales, precipitación, cristalización, reacciones químicas, cizalladura, pH, cantidad de humedad residual restante después de la criodesecación y similares. Dichos cambios químicos y físicos incluyen, por ejemplo, la formación de dímeros u otros agregados de orden superior, y el despliegue de la estructura terciaria. Desafortunadamente, estos cambios pueden dar lugar a la pérdida de actividad de la proteína, o pueden dar lugar a que porciones significativas de los materiales activos del fármaco se transformen químicamente en un producto o productos de degradación que realmente pueden comprender un antagonista para el fármaco o que pueden ocasionar efectos secundarios adversos. Además de las inestabilidades en las que incurren las proteínas debido a las etapas inherentes del procedimiento de liofilización, otras desventajas de la liofilización incluyen: largos y complejos tiempos de procesamiento; altos costes energéticos; y caro montaje y mantenimiento de las instalaciones de liofilización. Como tal, el uso de la liofilización generalmente se restringe a materiales delicados y termosensibles de alto valor. Además, los polvos liofilizados se forman normalmente como tortas, que requieren trituración y molienda adicional y, opcionalmente, etapas de procesamiento de tamizado para proporcionar polvos fluidos. Para tratar de comprender y optimizar la estabilidad de las proteínas durante la liofilización y después de la liofilización, se han realizado muchos estudios; véase, por ejemplo, Gómez G. y col., Pharm. Res. 2001; 18: 90-97; Strambini GB., Gabellieri E., Biophys J., 1996; 70: 971-976; Chang BS. y col., J Pharm Sci., 1996; 85: 1325-1330, Pikal MJ., Biopharm, 1990; 3:9, Izutsu K. y otros, Pharm. Res., 1994; 11-995., Overcashier DE., J Pharm Sci., 1999; 88:688, Schmidt EA. y col., J Pharm Sci., 1999; 88:291, y las referencias citadas en los mismos.

Para permitir la administración parenteral de estos fármacos en polvo, los fármacos primero deben colocarse en forma líquida. Para este fin, los fármacos se mezclan o se reconstituyen con un diluyente antes de suministrarse por vía parenteral a un paciente. El procedimiento de reconstitución debe realizarse en condiciones estériles, y en algunos procedimientos para la reconstitución, mantener las condiciones estériles es difícil. Una forma de reconstituir un fármaco en polvo es inyectar un diluyente líquido directamente en un vial de fármaco que contiene el fármaco en polvo. Esto puede realizarse mediante el uso de una jeringa de combinación y una aguja de jeringa con diluyente contenido en ella y viales de fármaco que incluyen un tope de goma perforable. El procedimiento de administración es el siguiente: 1) la aguja perfora el tope de goma del vial de fármaco y el líquido de la jeringa se inyecta en el vial; 2) se agita el vial para mezclar el fármaco en polvo con el líquido; 3) cuando el líquido y el fármaco se mezclan completamente, se introduce una cantidad medida del fármaco reconstituido en la jeringa; 4) la jeringa se retira del vial y posteriormente se inyecta el fármaco en el paciente.

Otros procedimientos de administración de fármacos en polvo incluyen el uso de cartuchos de inyección de doble cámara y/o de sistemas de jeringas precargadas. Los cartuchos de inyección del tipo de doble cámara se conocen bien y han encontrado un amplio uso. Se usan junto con varios tipos de aparatos de inyección que sirven para contener el cartucho cuando se prepara para la inyección y cuando posteriormente se administran inyecciones. Los cartuchos de inyección del tipo de doble cámara generalmente comprenden un barril cilíndrico, que tiene forma de cuello de botella en su extremo delantero y tiene un extremo trasero abierto. El extremo delantero está cerrado por un tabique de goma u otro material adecuado, que se sujeta en su lugar por medio de una cápsula. Esta cápsula tiene una abertura central en la que el tabique está expuesto y puede perforarse con una aguja hueca para establecer una conexión con el interior del cartucho; véase por ejemplo, la patente de Estados Unidos N.º 5.435.076 y las referencias citadas en la misma.

Los sistemas de jeringas precargadas de doble cámara se conocen bien y han encontrado un amplio uso comercial; véanse por ejemplo, las patentes de Estados Unidos N.ºs 5.080.649; 5.833.653; 6.419.656; 5.817.056; 5.489.266, y las referencias citadas en las mismas. Las jeringas precargadas del tipo de doble cámara generalmente comprenden un principio activo que se liofiliza en una cámara, mientras que una segunda cámara de la jeringa contiene un disolvente que se mezcla con la sustancia activa inmediatamente antes de la aplicación. En tales dispositivos, para facilitar el movimiento del émbolo de la jeringa contra la compresión del aire, la cámara que contiene el producto liofilizado normalmente tiene un espacio libre grande y es necesario algún mecanismo adicional, por ejemplo, la rotación del émbolo, enroscar el émbolo. Como resultado, el fármaco reconstituido necesita cebarse para eliminar grandes volúmenes de aire antes de la inyección; véase por ejemplo, la patente de Estados Unidos N.º 6.817.987 que describe una jeringa hipodérmica que contiene un disolvente y un componente soluble (medicamento) y en la que el disolvente y el medicamento se mezclan cuando el usuario presiona y luego libera el émbolo de la jeringa. Después de completar la mezcla, el usuario coloca una aguja y luego gira el émbolo de la jeringa para permitir la inyección.

Otros dispositivos utilizados para la reconstitución y el suministro de fármacos en polvo se describen, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos N.ºs 4.328.802; 4.410.321; 4.411.662; 4.432.755; 4.458.733; 4.898.209; 4.872.867; 3.826.260, y las referencias citadas en las mismas. Desafortunadamente, todos estos procedimientos conocidos requieren una completa reconstitución/mezcla/cebado del producto liofilizado en el diluyente antes de la inyección y esta etapa de reconstitución puede ser compleja, ardua y tediosa para el paciente. La necesidad de esta etapa adicional de reconstitución/mezcla/cebado hace que la inyección de productos liofilizados con dispositivos de suministro convenientes, tales como los autoinyectores, sea inviable. Por el contrario, las formulaciones líquidas no requieren dicha preparación y pueden suministrarse con jeringas precargadas y/o autoinyectores convenientes.

Aunque estos estudios y avances han fomentado la tecnología, todavía existe claramente una necesidad de formulaciones de fármacos en polvo estables en almacenamiento mejoradas y de procedimientos de liofilización mejorados que sean menos complejos y más económicos, que no den lugar a la inestabilidad de las proteínas durante el procesamiento y que produzcan polvos de proteína estables (a temperatura ambiente) para la vida útil deseada del producto. También existe claramente una necesidad de procedimientos mejorados para el suministro de fármacos en polvo que no requieran una etapa de reconstitución/mezcla/cebado del fármaco en polvo con un diluyente.

La patente de Estados Unidos 6 386 872 B1 desvela las características del preámbulo de la reivindicación 1.

Divulgación de la invención

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un dispositivo de suministro para la administración de un producto farmacéutico en polvo que comprende las características de la reivindicación 1:

un primer componente que tiene un puerto de eyección en un extremo, una cámara que contiene un depósito de diluyente y un medio de activación para facilitar el flujo de dicho diluyente a través de dicho puerto de eyección; y un segundo componente que contiene un polvo de fármaco liofilizado, dicho segundo componente capaz de engancharse a dicho primer componente en un extremo y de engancharse a una aguja de tipo convencional en el extremo opuesto, dicho segundo componente que comprende un mecanismo de válvula unidireccional formado como un conjunto de émbolo que, tras la activación de dicho primer componente, permite que el

diluyente eyectado de dicho primer componente fluya hacia dicho segundo componente y encuentre el polvo en dicho segundo componente, se reconstituya rápidamente y pase a través de dicha aguja.
caracterizado porque dicho segundo componente es un conjunto de cierre de recipiente que comprende:

un componente de tapón duro que comprende:

- 5 una cavidad de encaje de deslizamiento luer hembra para permitir el encaje por fricción de una jeringa tipo de deslizamiento luer convencional;
una cavidad circular que puede acomodar la jeringa tipo de deslizamiento luer convencional; y
una depresión y una porción hembra que puede juntarse con el levantamiento cónico de sellado del componente de tapón blando para crear una válvula unidireccional;

10 un componente de tapón blando que comprende:

- un hueco interior capaz de aceptar dicho componente de tapón duro para crear el conjunto de émbolo;
orificios de ventilación que permiten que los vapores se escapen durante los procedimientos de liofilización;
15 crestas de sellado que sirven para sellar dicho componente de tapón blando contra la pared interior del componente de recipiente de producto; y
un levantamiento cónico de sellado que puede juntarse con dicha depresión y dicha porción hembra de dicho componente de tapón duro para crear una válvula unidireccional; y

un componente de recipiente de producto que comprende:

- 20 un extremo abierto que tiene una cámara capaz de contener un líquido a liofilizar y capaz de recibir dicho conjunto de émbolo; y
un área de cuello opuesta que tiene una base desmontable para permitir la unión de una aguja de jeringa tipo de deslizamiento luer o tipo de bloqueo luer convencional, y

porque no hay espacio de aire entre el polvo de fármaco liofilizado y el conjunto de émbolo.

25 De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento con las características de la reivindicación 2 para la preparación de un conjunto de cierre de recipiente que contiene un producto farmacéutico en polvo liofilizado, para su uso en el primer aspecto, que comprende las etapas de:

- 1) cargar un recipiente de producto vacío en una línea de llenado de viales convencional de la industria;
2) llenar dicho recipiente de producto con una formulación líquida que contiene un producto farmacéutico;
30 3) hacer descender un conjunto de émbolo, el conjunto de émbolo que comprende un componente de tapón duro insertado en un componente de tapón blando, en la parte superior de dicho recipiente de producto para crear un conjunto de cierre de recipiente;
4) colocar dicho conjunto de cierre de recipiente en un aparato liofilizador;
5) someter dicho conjunto de cierre de recipiente a un procedimiento de liofilización; y
35 6) completar dicho procedimiento de liofilización, de manera que la compresión vertical de los estantes del liofilizador selle dicho conjunto de émbolo en dicho recipiente de producto para crear un conjunto de cierre de recipiente sellado que contenga un producto farmacéutico en polvo liofilizado con un espacio libre mínimo.

40 Se desvela un sistema de suministro de cierre de recipiente que es adecuado para productos farmacéuticos inyectables liofilizados y facilita la inyección directa y fácil del producto liofilizado sin la necesidad de una etapa de reconstitución/mezcla del polvo y un diluyente líquido. La presente invención usa formulaciones en polvo y procedimientos de liofilización que están optimizados para producir polvos que proporcionan una disolución "rápida" del polvo liofilizado, es decir, los polvos se disuelven de forma fácil e inmediata al contacto con un diluyente líquido.

45 Un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo conjunto de cierre de recipiente adecuado para productos farmacéuticos inyectables liofilizados y diseñado para proporcionar la inyección directa de un producto liofilizado sin la necesidad de una etapa de reconstitución/mezcla/cebado del polvo y del diluyente antes de la inyección. El conjunto de cierre de recipiente de la presente invención consiste en tres componentes operativos diseñados para funcionar en una función de fabricación y en una función de usuario final: un componente de recipiente de producto; un componente de tapón blando; y un componente de tapón duro de deslizamiento luer/bloqueo luer. El conjunto de cierre de recipiente está diseñado específicamente para tener un espacio libre mínimo para evitar la necesidad de cebado. El componente de recipiente de producto está diseñado específicamente para contener un líquido a liofilizar y para ser capaz de contener un conjunto de émbolo. El componente de tapón blando y el componente de tapón duro están diseñados específicamente para acoplarse entre sí para formar un conjunto de émbolo que puede insertarse en el recipiente de producto. Una vez finalizado el procedimiento de liofilización, el conjunto de émbolo se comprime de manera que se apoya directamente sobre la parte superior del producto farmacéutico en polvo, es decir, no hay espacio de aire entre el polvo y el conjunto de émbolo, y el conjunto de émbolo sirve como válvula unidireccional para permitir el flujo de líquido en el conjunto de cierre de recipiente, es decir, para permitir que el líquido encuentre el polvo y se reconstituya rápidamente. Es importante destacar que el conjunto de cierre de recipiente está diseñado para usar o ser fácilmente adaptable a los

sistemas de llenado comerciales convencionales o existentes, proporcionando una alternativa más económica. Debido al diseño de conjunto único, el conjunto de cierre de recipiente facilita la inyección fácil y directa del producto liofilizado sin la necesidad de una etapa de reconstitución/mezcla/cebado del polvo y un diluyente líquido por parte del usuario final.

- 5 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento mejorado para la preparación de un conjunto de cierre de recipiente que contiene un producto en polvo liofilizado. Este procedimiento mejorado comprende las siguientes etapas: 1) usando una línea de llenado de viales convencional de la industria, el recipiente de producto se carga en el equipo de manera similar a los viales regulares; 2) el recipiente de producto se llena de principio activo líquido; 3) la porción de tapón duro se inserta cómodamente en la porción de tapón blando para crear un conjunto de émbolo; 10 4) el conjunto de émbolo desciende a una posición "abierta" en la parte superior del recipiente de producto, sellando el recipiente de producto de la misma manera que los toques de liofilización se montan en viales regulares; 5) el conjunto completo de cierre de recipiente se coloca en el liofilizador; 6) tras la liofilización, se permite que el vapor escape a través de las aberturas dentro del conjunto de émbolo; y 7) al finalizar la liofilización, la compresión vertical de los estantes del liofilizador sellará el conjunto de émbolo en el recipiente de producto, creando un conjunto de 15 cierre de recipiente sellado que retiene la esterilidad del principio activo.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra una vista en sección transversal del componente de recipiente de producto del conjunto de cierre de recipiente de la presente invención.

20 La figura 2 muestra una vista isométrica de la porción de tapón blando del conjunto de cierre de recipiente de la presente invención.

La figura 3 muestra una vista en sección transversal de la porción de tapón blando del conjunto de cierre de recipiente de la presente invención.

La figura 4 muestra una vista en sección transversal de la porción de tapón duro del conjunto de cierre de recipiente de la presente invención.

25 La figura 5 muestra una vista en sección transversal de una realización del conjunto de cierre de recipiente, con lo que un conjunto de émbolo que consiste en una porción de tapón blando y una porción de tapón duro se instala en el recipiente de producto después de llenar el recipiente de producto con el principio activo líquido y antes de la colocación del conjunto de cierre de recipiente dentro de un aparato de criodesecación, es decir, el conjunto de émbolo se instala en una posición "abierta" en el recipiente de producto.

30 La figura 6 muestra un área de sección transversal de una realización del conjunto de cierre de recipiente al finalizar el ciclo de criodesecación, con lo que el principio activo líquido se ha convertido en un polvo seco y los estantes del criodesecador han comprimido el conjunto de émbolo para crear un conjunto de cierre de recipiente sellado.

35 La figura 7 muestra el uso previsto del conjunto de cierre de recipiente sellado de la presente invención con una jeringa precargada y una aguja. En la figura 7, la base unida al área de cuello del conjunto se ha desprendido para permitir la unión de una aguja.

40 La figura 8 es un gráfico que representa el perfil de inyección de "suministro de gradiente" asociado con la administración de un fármaco en polvo usando las formulaciones en polvo, los procedimientos de liofilización y el conjunto de cierre de recipiente de la presente invención. La concentración de proteína se representa en función del volumen de inyección acumulado.

La figura 9 es un gráfico que representa un perfil de inyección representativo de los asociados con la administración de fármacos en polvo usando dispositivos de la técnica anterior que requieren una etapa de reconstitución y/o de mezcla del fármaco en polvo con un diluyente antes de la inyección. La concentración de proteína se representa en función del volumen de inyección acumulado.

Modos de llevar a cabo la invención.

45 Como apreciarán los expertos en la materia, la descripción detallada anterior describe en detalle ciertas realizaciones preferidas de la invención, y por lo tanto es solo representativa y no representa el ámbito real de la invención. Antes de describir en detalle la presente invención, se entiende que la invención no se limita a los aspectos y realizaciones particulares descritas, ya que estos pueden variar dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas. También debe entenderse que la terminología usada en el presente documento tiene el fin de describir 50 solo realizaciones particulares, y no pretende limitar el ámbito de la invención definido por las reivindicaciones adjuntas.

Haciendo referencia ahora con más detalle a los dibujos, la figura 1 muestra el recipiente **100** de producto (también denominado Componente C en el presente documento) del conjunto **600** de cierre de recipiente descrito. El 55 recipiente **100** de producto, cuyo eje vertical está descrito por el eje A, está construido de un material plástico adecuado, tiene forma cilíndrica y tiene en un extremo una abertura y en el otro extremo un puerto de eyección con base **110** desmontable. El radio circular de la pared del recipiente **100** de producto crea un volumen de contención suficiente de principio **200** activo líquido. Al moverse hacia abajo del eje vertical A, el radio del recipiente se reduce para formar el área **120** de cuello del recipiente del producto. El área de la superficie exterior de esta área **120** de 60 cuello es de un radio suficiente para permitir un encaje por fricción de un accesorio de aguja de jeringa tipo de deslizamiento luer o de bloqueo luer convencional. Al final del área **120** de cuello, se forma un punto **130** de ruptura

o de puntuación de manera que cuando la base **110** se rota, se romperá en este punto **130**. La base **110** es de forma circular y está diseñada para agarrarla, rotarla y eliminarla cuando las fuerzas se presentan de cualquier otra forma que no sea verticalmente, a lo largo del eje A. Se integra una cresta **140** de bloqueo en la pared lateral del recipiente **100** de producto, de modo que tras la inserción completa del conjunto **500** de émbolo, el conjunto **500** de émbolo no puede eliminarse

Las figuras 2 y 3 muestran la porción **300** de tapón blando (también denominada Componente B en el presente documento) del conjunto **600** de cierre de recipiente descrito. Se prevé que esta porción **300** de tapón blando se construya con un material adecuado que pueda ofrecer las propiedades de sellado adecuadas. La porción **300** de tapón blando tiene un hueco interior y está construida para aceptar la porción **400** de tapón duro para crear un conjunto **500** de émbolo para el conjunto **600** de cierre de recipiente. En la figura 2, se representan orificios **310** de ventilación que permiten que los vapores se escapen durante los procedimientos de liofilización. En la figura 3, se representan crestas **320** de sellado que sirven para sellar la porción **300** de tapón blando contra la pared interior del recipiente **100** de producto. En la figura 3 también se representa un levantamiento **330** cónico de sellado que sirve para sellar el principio activo durante la fabricación y que es la porción masculina que cuando se acopla con la depresión **430** de la porción **400** de tapón duro en el conjunto **600** de cierre de recipiente sellado, formará una válvula unidireccional durante el uso por parte del paciente.

La figura 4 muestra la porción **400** de tapón duro de deslizamiento luer/bloqueo luer (también denominada Componente A en el presente documento) del conjunto **600** de cierre de recipiente descrito. Esta porción **400** de tapón duro, cuyo eje vertical está descrito por el eje A, se prevé que esté construida de un material plástico adecuado. En la figura 4, se representa una cavidad **410** de encaje de deslizamiento luer hembra en la que una jeringa tipo de deslizamiento luer convencional puede unirse por fricción. En la figura 4 también se representa una cavidad **420** circular (cuando se ve sobre el eje A) que puede acomodar un encaje de bloqueo luer convencional que se encuentra en la mayoría de las jeringas de bloqueo luer existentes. En la figura 4 también se representa una depresión **430** y la porción hembra que cuando se acopla con el levantamiento **330** cónico de sellado de la porción **300** de tapón blando en el conjunto **600** de cierre de recipiente sellado, formará una válvula unidireccional durante el uso por parte del paciente.

La figura 5 muestra una vista en sección transversal de una realización del conjunto **600** de cierre de recipiente con lo que un conjunto **500** de émbolo que consiste en una porción **300** de tapón blando y una porción de tapón duro **400** se instala en el recipiente **100** de producto después de llenar el recipiente **100** de producto con el principio **200** activo líquido y antes de colocar el conjunto de cierre de recipiente dentro de un aparato de liofilización, es decir, el conjunto **500** de émbolo se instala en una posición "abierta" en el recipiente **100** de producto.

La figura 6 muestra un área de sección transversal de una realización del conjunto **600** de cierre de recipiente una vez finalizado el ciclo de criodeseación con lo que el principio activo líquido se ha formado en un polvo seco y los estantes del criodeseador han comprimido el conjunto **500** de émbolo para crear un conjunto **600** de cierre de recipiente sellado.

La figura 7 muestra el uso previsto del conjunto **600** de cierre de recipiente sellado de la presente invención con una jeringa **700** precargada y una aguja **800**. En la figura 7, la base **110** unida al área **120** de cuello **120** del conjunto **600** se ha desprendido para permitir la unión de una aguja **800**.

Se contemplan para uso en el conjunto de cierre de recipiente de la presente invención las formulaciones en polvo estables en almacenamiento de productos farmacéuticos. De manera importante, las formulaciones en polvo de la presente invención están optimizadas para producir polvos que proporcionen una disolución "rápida" del polvo liofilizado, es decir, los polvos se disuelven fácil e inmediatamente al contacto con un diluyente líquido. Los polvos liofilizados de la presente invención comprenden un principio activo, por ejemplo, una proteína y un estabilizador. Se agregan estabilizadores a la formulación liofilizada para mejorar la estabilidad del principio activo. Pueden agregarse estabilizantes tales como, por ejemplo, tensioactivos, azúcares, polímeros, antioxidantes, aminoácidos, para estabilizar el principio activo durante el procedimiento de congelación; y pueden agregarse aditivos que pueden sustituir los enlaces de hidrógeno del agua durante el procedimiento de deshidratación, por ejemplo, sacarosa, trehalosa, lactosa u otros azúcares, para estabilizar los productos farmacéuticos manteniendo su estructura nativa.

Para mantener una gran área superficial, las formulaciones en polvo pueden comprender además agentes de carga que pueden formar matrices cristalinas (por ejemplo, manitol, glicina, polietilenglicol y similares). Alternativamente, pueden agregarse a la formulación otros agentes de carga vítreos como azúcares y polímeros, por ejemplo, sacarosa, trehalosa, lactosa, proteínas, dextrano y sus derivados, ciclodextrano, carboximetilcelulosa, PVA, PVC, almidón y sus derivados.

Las formulaciones en polvo pueden comprender además tensioactivos y tampones. Tales tensioactivos incluyen polisorbato 80 (o Tween 80), polisorbato 20 (o Tween 20), o pluronics. Dichos tampones incluyen, por ejemplo, fosfato, histidina, imidazol, citrato, acetato, succinato, glutamato y glicina, que pueden agregarse para mantener el pH deseable.

Para minimizar la masa que debe disolverse durante la inyección, la formulación puede estar compuesta principalmente por principios activos. Por ejemplo, los productos de proteínas o péptidos pueden liofilizarse con el contenido sólido final del 95 % de proteína o péptido y el 5 % de estabilizador.

5 Los productos farmacéuticos (principios activos) contemplados para su uso incluyen moléculas pequeñas, vacunas, células vivas o atenuadas, oligonucleótidos, ADN, péptidos y proteínas recombinantes o naturales, ya sean humanas o animales, útiles para aplicaciones profilácticas, terapéuticas o de diagnóstico. El principio activo puede ser natural, sintético, semisintético o derivados de los mismos. Además, los principios activos de la presente invención pueden ser perceptibles. Se contempla una amplia gama de principios activos. Estos incluyen, entre otros, hormonas, citoquinas, factores hematopoyéticos, factores de crecimiento, factores antiobesidad, factores tróficos, factores antiinflamatorios y enzimas. Un experto en la materia podrá adaptar fácilmente un principio activo deseado a las formulaciones en polvo de la presente invención.

15 Los principios activos pueden incluir, entre otros, insulina, gastrina, prolactina, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), hormona estimulante de la tiroides (TSH), hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH), gonadotropina coriónica humana (HCG), motilina, interferones (alfa, beta, gamma), interleucinas (IL-1 a IL-12), antagonistas del receptor de interleucina-1 (IL-1ra), factor de necrosis tumoral (TNF), proteína de unión al factor de necrosis tumoral (TNF-bp), eritropoyetina (EPO), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor de células madre (SCF), leptina (proteína OB), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF), factor neurotrófico 3 (NT3), factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento neurotrófico (NGF), factores de crecimiento óseo como la osteoprotegerina (OPG), factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), factor de crecimiento derivado de megacariocitos (MGDF), facción de crecimiento de queratinocitos (KGF), trombopoyetina, factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PGDF), nueva proteína estimulante de la eritropoyesis (NESP), proteína morfogenética ósea (BMP), superóxido dismutasa (SOD), activador del plasminógeno tisular (TPA), urocina, estreptoquinasa y caliceína. El término proteínas, como se usa en el presente documento, incluye péptidos, polipéptidos, moléculas de consenso, análogos, derivados o combinaciones de los mismos.

En una realización de la presente invención, la formulación liofilizada comprende una sustancia farmacéutica proteica, un antagonista del receptor de interleucina 1 (IL-1ra) y excipientes convencionales, glicina, sacarosa y polisorbato 20.

30 El diluyente que se usará con los polvos contenidos en el conjunto de cierre de recipiente también puede personalizarse para lograr la mejor estabilidad y el mejor cumplimiento para el paciente. Los diluyentes contemplados para su uso incluyen agua para inyectables (WFI) disponible comercialmente, agua para inyectables bacteriostática (BWFI), solución salina tamponada con fosfato (PBS), etc. El diluyente personalizado puede contener un agente tamponante, por ejemplo, acetato, fosfato, histidina, citrato, acetato, succinato, glutamato y glicina; tensioactivos; estabilizadores modificadores de la tonicidad como el cloruro de sodio; iones metálicos; agentes anestésicos locales como lidocaína o alcohol bencílico, e hidrogeles de liberación controlada, etc.

Los materiales contemplados para su uso en la fabricación del recipiente de producto y de la porción de tapón duro de la presente invención incluyen, por ejemplo, policarbonato, poliestireno, teflón y similares. Los expertos en la materia conocen bien dichos materiales y están fácilmente disponibles.

40 Los materiales contemplados para su uso en la fabricación de la porción de tapón blando de la presente invención incluyen caucho u otro material farmacéuticamente aceptable que ofrezca propiedades de sellado apropiadas. Los expertos en la materia conocen bien dichos materiales y están fácilmente disponibles.

45 Se entiende que el conjunto de cierre de recipiente de la presente invención puede variar en tamaño y es fácilmente adaptable y funcional con cualquier jeringa precargada de tipo convencional y con agujas de tipo convencional. Los expertos en la materia conocen bien dichas jeringas y agujas y están fácilmente disponibles. En general, las dimensiones físicas del recipiente no deben superar los 15 mm x 15 mm x 15 mm y el recipiente debe tener provisiones para llenar hasta 1,5 ml de producto farmacéutico líquido a liofilizar.

50 En el procedimiento mejorado para la preparación de un conjunto de cierre de recipiente que contiene un producto en polvo liofilizado, 1) el recipiente de producto vacío se carga en una línea de llenado de viales convencional de la industria de manera similar a los viales regulares; 2) el recipiente de producto se llena con una formulación líquida optimizada que contiene un producto farmacéutico; 3) el componente de tapón duro se inserta cómodamente en el componente de tapón blando para crear un conjunto de émbolo; 4) el conjunto de émbolo se hace descender a una posición "abierta" en la parte superior del recipiente de producto, sellando el recipiente de producto de la misma manera que los toques de liofilización se montan en viales regulares, creando un conjunto de cierre de recipiente; 5) el conjunto de cierre de recipiente se coloca en el liofilizador y se somete a un procedimiento de liofilización; 6) durante la liofilización, el vapor se escapa a través de las aberturas dentro del conjunto de émbolo; y 7) una vez completada la liofilización, la compresión vertical de los estantes del liofilizador sellará el conjunto de émbolo en el recipiente de producto, creando un conjunto de cierre de recipiente sellado con un espacio libre mínimo y que retiene la esterilidad del producto farmacéutico. Es importante destacar que, en este procedimiento, el conjunto de émbolo

se comprime de manera que se apoya directamente sobre el polvo farmacéutico y no hay espacio de aire entre el polvo y el conjunto de émbolo (véase la figura 6). Este concepto de diseño facilita la inyección directa del polvo liofilizado sin la necesidad de una etapa separada de reconstitución/mezcla/cebado del polvo con diluyente. Además, el conjunto de cierre de recipiente sellado de la presente invención puede retener la esterilidad del producto farmacéutico en polvo y es estable al almacenamiento a temperatura ambiente durante la vida útil del producto.

En un procedimiento mejorado para la administración de un producto farmacéutico liofilizado que utiliza el conjunto de cierre de recipiente de la presente invención, 1) el conjunto de cierre de recipiente sellado se une en un extremo mediante un encaje por fricción a una jeringa precarga de bloqueo luer o de encaje luer que contiene el diluyente; 2) la base desmontable situada en el extremo del cuello del conjunto de cierre de recipiente se retira aplicando una fuerza tangencial en la base, exponiendo así una punta de encaje luer para la unión de una aguja; 3) se une una aguja de encaje luer mediante un encaje por fricción a la punta de encaje luer expuesta del conjunto de cierre de recipiente; 4) la inyección se inicia insertando la aguja en el sitio de inyección; y 5) se aplica fuerza al émbolo de la jeringa, por lo que el diluyente en la jeringa se forzará a través del conjunto de émbolo (más específicamente, el diluyente fluirá a través del Componente A y hacia el Componente B a través de la válvula unidireccional creada por la unión de los Componentes A y B, posteriormente fluirá a través del canal central y saldrá por las aberturas del Componente B); 6) el diluyente se encontrará con el polvo liofilizado en el Componente C y se reconstituirá rápidamente; y 7) la mezcla de producto licuado reconstituida sale del conjunto de cierre de recipiente en la punta luer al final del área del cuello del Componente C, pasa a través de la aguja adjunta y al sitio de inyección. Como alternativa a las etapas 2) y 3), el conjunto de cierre de recipiente puede tener una aguja insertada (con un protector de aguja) unida en el extremo de cuello, y el protector de aguja retirado antes de realizar la etapa 4). Es importante destacar que el procedimiento no requiere una etapa de reconstitución/mezcla/cebado separada, lo que proporciona un uso más conveniente y fácil para el paciente y/o usuario final.

Y, lo que es más importante, el procedimiento de suministro mejorado de la presente invención proporciona un "suministro de gradiente" del producto farmacéutico inyectable. Por ejemplo, debido a que la presente invención proporciona la reconstitución inmediata del fármaco en polvo al contacto con el diluyente, el producto se inyecta en el paciente de una manera en la que se inyecta inicialmente un producto más altamente concentrado. Es el concepto de diseño de conjunto de cierre de recipiente y de procedimiento mejorados descritos en el presente documento el que facilita la administración directa del principio activo en polvo, sin la necesidad de una etapa separada de reconstitución/mezcla. Por lo tanto, se prevé que las formulaciones liofilizadas, los procedimientos de liofilización y los conceptos de diseño de conjuntos de cierre descritos en este documento podrían aplicarse a los dispositivos de suministro existentes, por ejemplo, sistemas de bolígrafos, sistemas de autoinyectores, sistemas de inyección sin aguja, cartuchos de inyección de doble cámara y/o sistemas de jeringas precargadas, para proporcionar procedimientos de administración mejorados que proporcionen un suministro de gradiente y que sean más fáciles de usar para el paciente y/o el usuario final.

Ejemplo 1

En este Ejemplo, se ha realizado un estudio para demostrar el perfil de inyección de "suministro de de gradiente" asociado con la administración de un fármaco en polvo usando las formulaciones, los procedimientos de liofilización y el diseño del conjunto de cierre de recipiente de la presente invención.

El estudio se ha realizado usando una sustancia farmacológica de proteína modelo, un antagonista del receptor de interleucina 1 con excipientes convencionales, glicina, sacarosa y polisorbato 20. El estudio se ha realizado usando un conjunto de cierre de recipiente sellado preparado usando el procedimiento de la presente invención y que contenía 10 mg de IL-1ra en polvo que se secó en un procedimiento común de liofilización. Una jeringa que contenía 1 ml de diluyente (agua) se unió al conjunto de émbolo del conjunto de cierre de recipiente y se retiró la base desmontable en el extremo de cuello del conjunto de cierre de recipiente. Se aplica fuerza al émbolo de la jeringa de manera que el agua fluya a través del conjunto, reconstituya el polvo y la solución resultante gotee por el puerto de eyección del conjunto. La concentración de IL-1ra en cada gota de solución se midió con un espectrómetro ultravioleta. Los datos recopilados y mostrados en la figura 8 caracterizan el perfil general del suministro de gradiente asociado con la administración de un fármaco en polvo usando las formulaciones, los procedimientos de liofilización y el diseño del conjunto de cierre de recipiente de la presente invención. Como se representa en la figura 8, la concentración de la dosis suministrada sobre el volumen de inyección para un suministro de gradiente no es constante, dado que la mayor parte del principio farmacéutico activo se suministra durante la porción inicial de la inyección.

Este suministro de gradiente único del producto farmacéutico inyectable en polvo puede ser ventajoso para el paciente en ciertos entornos terapéuticos. Hasta la fecha, ninguna de las técnicas y dispositivos de administración conocidos de la técnica anterior usados para el suministro de fármacos en polvo tiene tal perfil, ya que todos requieren una etapa de reconstitución y/o mezcla del fármaco en polvo con un diluyente antes de la inyección, y por lo tanto tienen un perfil de inyección similar al que se representa en la figura 9. Aunque se usó esta proteína específica, es muy probable que para los expertos en la materia y para la mayoría de los productos farmacéuticos activos convencionales, los excipientes y otros principios puedan lograr los mismos resultados y reflejarán las misma características y respuestas de inyección.

5 Las formulaciones liofilizadas, los procedimientos de liofilización y los conceptos de diseño de conjuntos de cierre mejorados de la presente invención proporcionan a los pacientes y usuarios finales un dispositivo alternativo, menos costoso y más fácil de usar que los actuales sistemas de suministro del estado de la técnica para productos liofilizados. La utilización del concepto de diseño descrito para el conjunto de cierre de recipiente de la presente invención en dispositivos de suministro existentes proporcionaría un beneficio valioso y muy necesario para aquellos pacientes que dependen de los fármacos en polvo en sus entornos terapéuticos.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de suministro para la administración de un producto farmacéutico en polvo que comprende un primer componente (700) y un segundo componente (600):

5 el primer componente (700) que tiene un puerto de eyección en un extremo, una cámara que contiene un depósito de diluyente y un medio de activación para facilitar el flujo de dicho diluyente a través de dicho puerto de eyección; y
 el segundo componente (600) que contiene un polvo de fármaco liofilizado, dicho segundo componente (600) capaz de acoplarse a dicho primer componente (700) en un extremo y de acoplarse a una aguja (800) de tipo convencional en el extremo opuesto, dicho segundo componente (600) que comprende un mecanismo de válvula unidireccional formado como un conjunto (500) de émbolo que tras la activación de dicho primer componente (700), permite que el diluyente eyectado de dicho primer componente (700) fluya hacia dicho segundo componente (600) y encuentre el polvo en dicho segundo componente (600), se reconstituya rápidamente y pase a través de dicha aguja (800)

caracterizado porque dicho segundo componente es un conjunto (600) de cierre de recipiente que comprende:

15 a) un componente (400) de tapón duro que comprende:

una cavidad (410) de encaje de deslizamiento luer hembra para permitir el encaje por fricción de una jeringa tipo de deslizamiento luer convencional;
 una cavidad (420) circular que puede acomodar la jeringa (700) tipo de deslizamiento luer convencional; y
 una depresión y una porción (430) hembra que pueden juntarse con el levantamiento (330) cónico de sellado del componente (300) de tapón blando para crear una válvula unidireccional;

b) un componente (300) de tapón blando que comprende:

un hueco interior capaz de aceptar dicho componente (400) de tapón duro para crear el conjunto (500) de émbolo;
 orificios (310) de ventilación que permiten que los vapores se escapen durante los procedimientos de liofilización;
 crestas (320) de sellado que sirven para sellar dicho componente (300) de tapón blando contra la pared interior del componente (100) de recipiente de producto; y
 un levantamiento (330) cónico de sellado que puede juntarse con dicha depresión y dicha porción (430) hembra de dicho componente (400) de tapón duro para crear una válvula unidireccional; y

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

un extremo abierto que tiene una cámara capaz de contener un líquido a liofilizar y capaz de recibir dicho conjunto (500) de émbolo; y
 un área (120) de cuello opuesta que tiene una base (110) desmontable para permitir la unión de una aguja de jeringa (800) tipo de deslizamiento luer o tipo de bloqueo luer convencional, y

35 **porque** en uso, no hay espacio de aire entre el polvo de fármaco liofilizado y el conjunto (500) de émbolo.

2. Un procedimiento para la preparación de un conjunto (600) de cierre de recipiente que contiene un producto farmacéutico en polvo liofilizado, para su uso como segundo componente en el dispositivo de suministro de la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

40 1) cargar un recipiente (100) de producto vacío en una línea de llenado de viales convencional de la industria;
 2) llenar dicho recipiente (100) de producto con una formulación líquida que contiene un producto farmacéutico;
 3) hacer descender un conjunto (500) de émbolo, el conjunto (500) de émbolo que comprende un componente (400) de tapón duro insertado en un componente (300) de tapón blando, en la parte superior de dicho recipiente (100) de producto para crear un conjunto (600) de cierre de recipiente;
 4) colocar dicho conjunto (600) de cierre de recipiente en un aparato liofilizador;
 45 5) someter dicho conjunto (600) de cierre de recipiente a un procedimiento de liofilización; y
 6) completar dicho procedimiento de liofilización, de manera que la compresión vertical de los estantes del liofilizador selle dicho conjunto (500) de émbolo en dicho recipiente (100) de producto para crear un conjunto (600) de cierre de recipiente sellado que contenga un producto farmacéutico en polvo liofilizado con un espacio libre mínimo.

50 3. El dispositivo de suministro de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el componente (100) de recipiente de producto comprende además una cresta (140) de bloqueo que evita la extracción del conjunto (500) de émbolo cuando está completamente insertado en el componente (100) de recipiente de producto.

4. El dispositivo de suministro de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en el que el polvo de fármaco liofilizado comprende un principio activo.

5. El dispositivo de suministro de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el principio activo comprende una molécula pequeña, una vacuna, un oligonucleótido, un péptido, una proteína o un producto natural, sintético, semisintético, recombinante o derivados de los mismos, útil para aplicaciones profilácticas, terapéuticas o de diagnóstico.
- 5 6. El dispositivo de suministro de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el principio activo comprende una hormona, una citoquina, un factor hematopoyético, un factor de crecimiento, un factor antiobesidad, un factor trófico, un factor antiinflamatorio o una enzima.
7. El dispositivo de suministro de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el principio activo comprende una insulina, una gastrina, una prolactina, una hormona adrenocorticotrópica, una hormona estimulante de la tiroides, 10 una hormona luteinizante, una hormona folículoestimulante, una gonadotropina coriónica humana, una motilina, un interferón, una interleucina, un antagonista del receptor de la interleucina 1, un factor de necrosis tumoral, una proteína de unión al factor de necrosis tumoral, una eritropoyetina, un factor estimulante de colonias de granulocitos, un factor de células madre, una leptina, un factor neurotrófico derivado del cerebro, un factor neurotrófico derivado de la glía, un factor neurotrófico 3, un factor de crecimiento de fibroblastos, un factor de crecimiento neurotrófico, un 15 factor de crecimiento óseo, un factor de crecimiento similar a la insulina, un factor estimulante de colonias de macrófagos, un factor estimulante de colonias de macrófagos de granulocitos, un factor de crecimiento derivado de megacariocitos un factor de crecimiento de queratinocitos, una trombopoyetina, un factor de crecimiento derivado de las plaquetas, una nueva proteína estimulante de la eritropoyesis, una proteína morfogenética ósea, una superóxido dismutasa, un activador tisular del plasminógeno, una uroquinasa, una estreptoquinasa o una calicreína.
- 20 8. El dispositivo de suministro de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-7, en el que el fármaco en polvo liofilizado comprende además un estabilizador, un agente de carga, un tensioactivo y/o un tampón.
9. El dispositivo de suministro de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-8, en el que el conjunto de émbolo comprende:
- 25 un componente (400) de tapón duro; y
un componente (300) de tapón blando que comprende un hueco interior capaz de aceptar dicho componente (400) de tapón duro para crear el conjunto (500) de émbolo.
10. El dispositivo de suministro de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el componente (400) de tapón duro comprende una cavidad (410) de encaje de deslizamiento luer hembra para permitir el encaje por fricción de una jeringa (700) de deslizamiento tipo luer convencional.
- 30 11. El dispositivo de suministro de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en el que el componente (300) de tapón blando comprende crestas (320) de sellado que sirven para sellar dicho componente (300) de tapón blando contra la pared interior del recipiente (100) de producto.

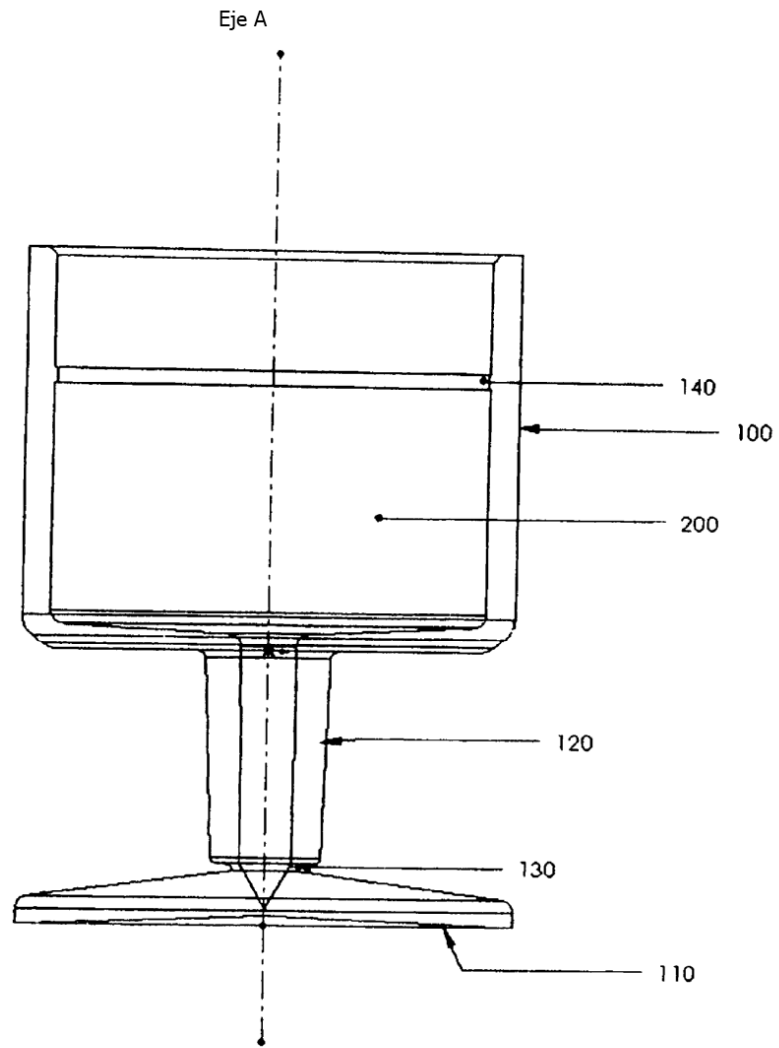


Fig 1

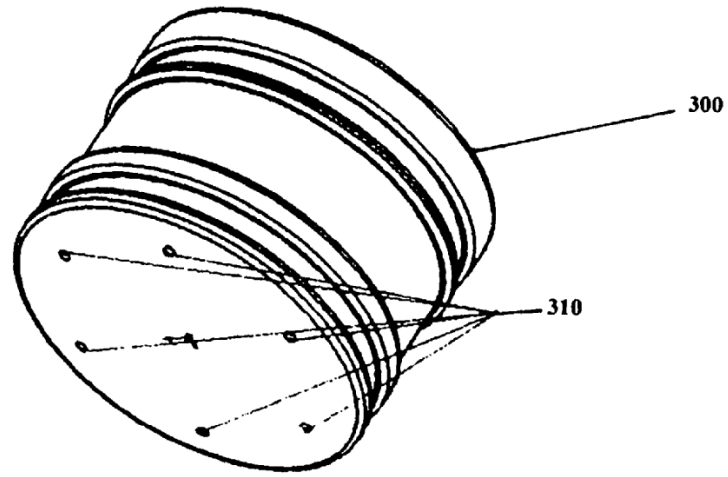


Fig 2

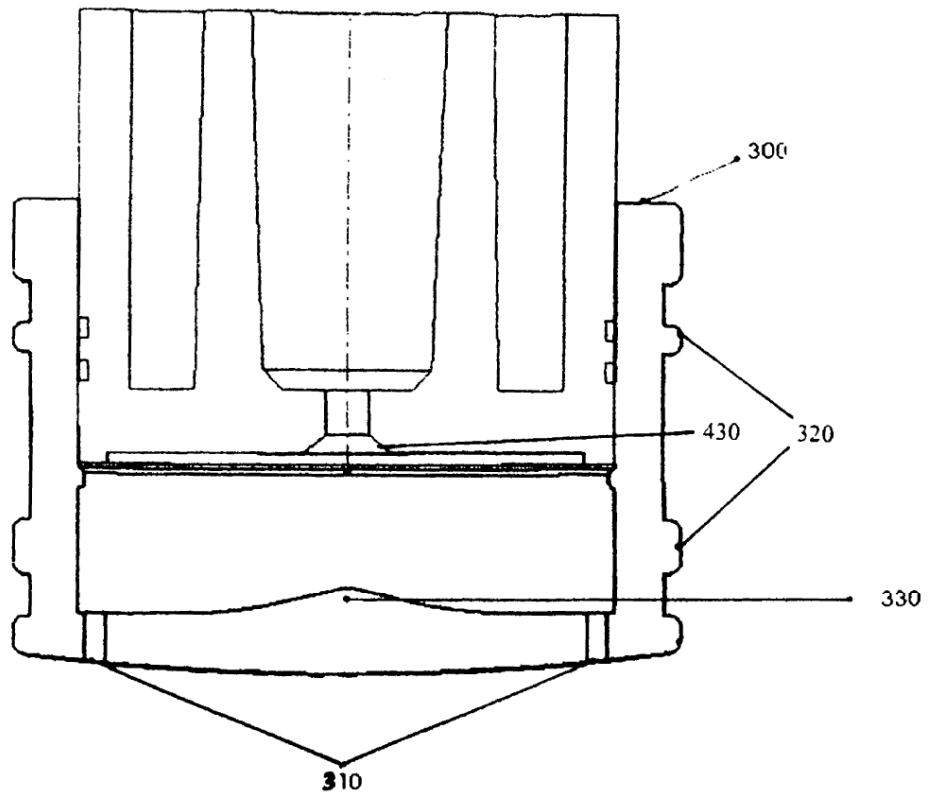


Fig 3

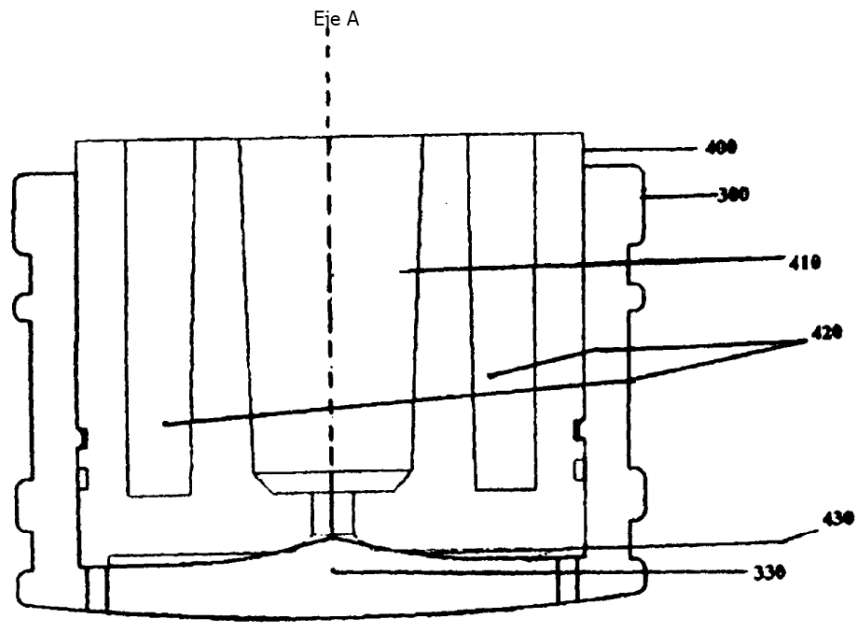


Fig 4

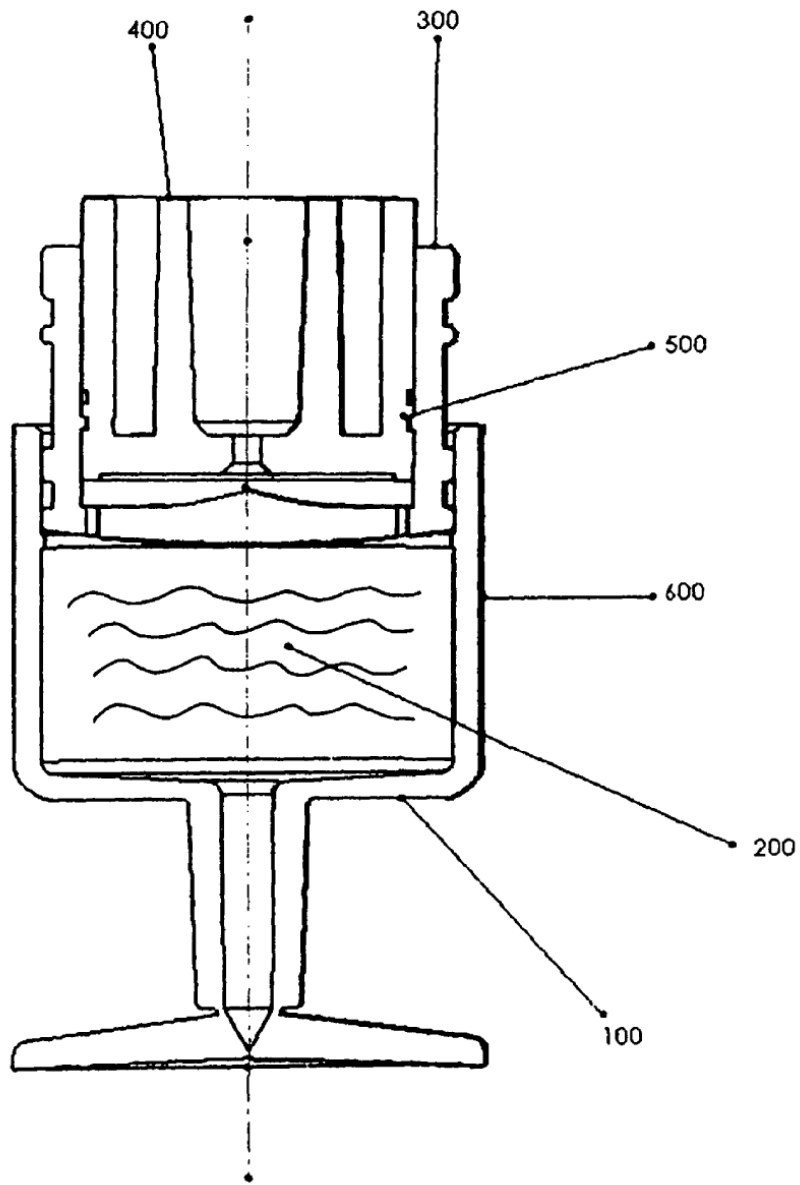


Fig 5

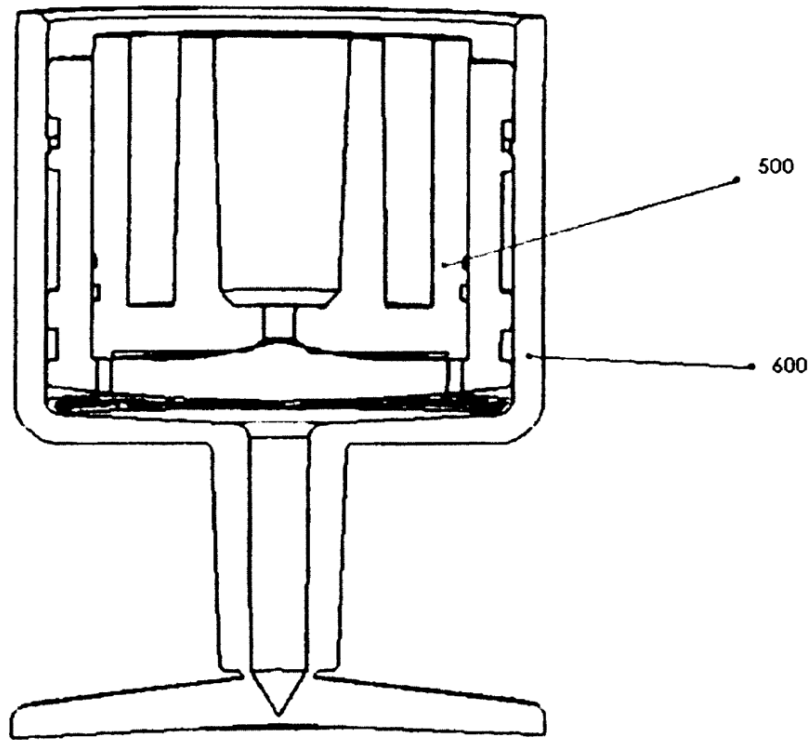


Fig 6

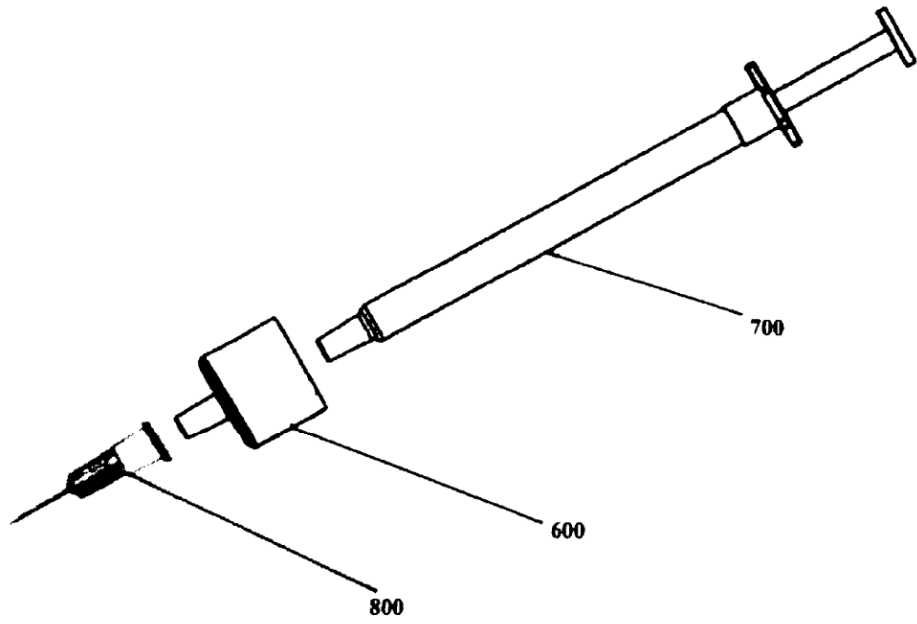


Fig 7

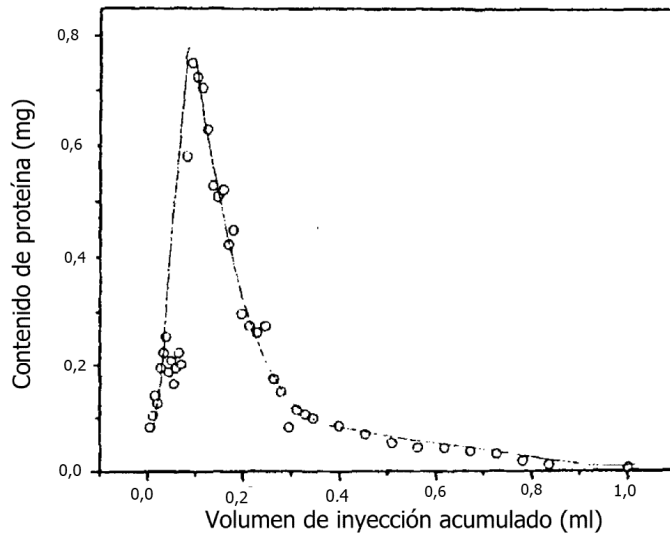


Fig 8

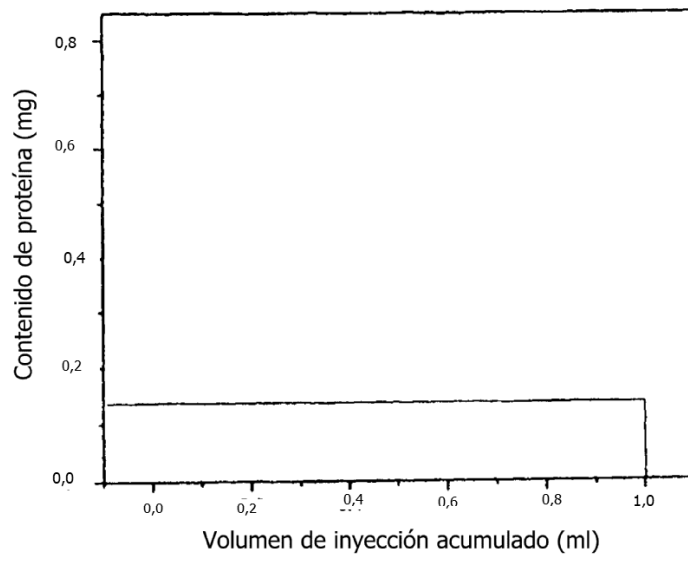


Fig 9