

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 808 945**

51 Int. Cl.:

A61J 1/10 (2006.01)

A61J 1/14 (2006.01)

A61J 1/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.05.2016 PCT/IB2016/052772**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.11.2016 WO16181356**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2016 E 16735678 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020 EP 3294253**

54 Título: **Dispositivo para reconstituir y administrar fármacos**

30 Prioridad:

14.05.2015 IT UB20150414

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

02.03.2021

73 Titular/es:

**GEXIT S.R.L. (100.0%)
Via San Marino, 12
00198 Roma, IT**

72 Inventor/es:

**KHEVENHÜLLER METSCH, JOHANNES
FRANZISKUS**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 808 945 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

Dispositivo para reconstituir y administrar fármacos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un dispositivo de reconstitución y administración de fármacos, especialmente fármacos en forma de polvo estéril contenido en un vial y reconstituible con un diluyente estéril contenido en una bolsa flexible; la invención también se refiere a un procedimiento para la producción del dispositivo.

Antecedentes de la técnica

10 Algunos fármacos inyectables no son estables en disolución. Por esta razón, se comercializan en forma de polvo estéril contenido en un vial estéril interno. La reconstitución del fármaco en disolución debe prepararse inmediatamente antes de la administración por personal debidamente capacitado. Por lo general, el producto reconstituido tiene una caducidad muy reducida que puede durar desde unas pocas horas hasta dos días a temperatura ambiente y hasta 4 días a temperaturas refrigeradas. Por lo tanto, es aconsejable administrar disoluciones recién reconstituidas.

15 El diluyente estéril para la reconstitución a menudo está contenido en bolsas flexibles que pueden tener diferentes volúmenes y que deben ser internamente estériles. Son ejemplos de diluyentes adecuados agua (agua para inyección), solución salina (NaCl al 0,9%), dextrosa u otros.

Actualmente, para reconstituir el fármaco en polvo, un operador debe dirigirse a un ambiente limpio, aunque no estéril, e introducir el diluyente estéril (contenido en la bolsa) en el vial que contiene el fármaco, siguiendo un procedimiento específico.

20 Los viales son recipientes de vidrio o fibra de vidrio adecuadamente cerrados con una tapa perforable con una aguja y sellados con un revestimiento de aluminio que tiene una porción extraíble, también denominada *flip-off*. El procedimiento de llenado del vial se lleva a cabo en la fábrica en condiciones estériles y se realiza en salas limpias apropiadas.

Las bolsas flexibles son sustancialmente recipientes de polipropileno o un material similar, que se llenan con un diluyente ultrafiltrado y se esterilizan mediante autoclave de vapor.

25 Para la administración intramuscular (IM) a través de una jeringa, el procedimiento de reconstitución requiere que el usuario retire el diluyente estéril de una bolsa flexible usando una jeringa, lo inyecte en el vial que contiene el fármaco usando la jeringa y retire la disolución reconstituida usando una jeringa para administración IM.

30 En el caso de la administración intravenosa (IV) por infusión, generalmente se usa un conector para conectar el vial y la bolsa flexible, también denominado conector binario, que consiste en un punzón, o espiga, con dos puntas. Dos extremos opuestos del conector están conformados para acoplarse al vial y a la bolsa flexible, respectivamente, después de que el punzón haya pasado a través de la tapa del vial y el cierre del puerto de salida de la bolsa flexible, respectivamente. La disolución reconstituida se devuelve a la bolsa flexible y se administra a través de un tubo de infusión dedicado directamente a una vena.

Estas operaciones tienen la desventaja de estar sujetas a inconvenientes. En particular:

- 35
- riesgo de contaminación, ya que la reconstitución se lleva a cabo en un ambiente limpio pero no estéril y la disolución entra en contacto con componentes no estériles;
 - riesgo de errores de reconstitución, ya que se puede usar un diluyente incorrecto, tal como una bolsa que contiene un diluyente y/o un volumen de diluyente que no es el requerido;
 - riesgo de lesiones personales, debido a puntas expuestas que implican riesgos de lesiones o pinchaduras accidentales por parte de los operadores;
 - riesgo de degradación del principio activo, si la administración del fármaco no se lleva a cabo en poco tiempo. Esto sucede, por ejemplo, en los casos en que las disoluciones se reconstituyen en farmacias hospitalarias, que son lugares dedicados a la denominada formación de compuestos, pero cuando están listas para la administración deben llegar al departamento o al hogar del paciente.
- 40

45 Los ejemplos de conectores, o conectores binarios, para la reconstitución de disoluciones para uso IV se describen en los documentos AU 2002 301 321 B2 y EP 0565 103 A1.

50 Estos documentos describen conectores diseñados específicamente para conectarse al vial y a la bolsa en el hospital o en el hogar. El conector se proporciona individualmente en un embalaje, y necesariamente debe ser manipulado por un operador para realizar la conexión al vial y la bolsa. En particular, el embalaje que contiene el conector binario está diseñado para abrirse en un entorno que, si bien esté limpio, no sea estéril. Está claro que los entornos hospitalarios en los que se llevan a cabo los procedimientos para la reconstitución de disoluciones inyectables no son comparables

a los entornos estériles que la industria debe utilizar para maximizar la calidad tanto del fármaco en polvo como del diluyente.

5 Por lo tanto, el uso de este tipo de conectores no garantiza la esterilidad requerida. En particular, las zonas de conexión con el vial y con la bolsa pueden no ser estériles durante la operación de conexión al vial y a la bolsa flexible. Además, los conectores conocidos requieren un procedimiento de ensamblaje antes de la reconstitución que es demasiado complejo, tiene altos costos de producción y, como ya se ha mencionado, no garantiza la esterilidad del sistema. Por lo tanto, algunos tipos de conectores conocidos no cumplen con los estándares de calidad que deben respetarse.

10 Otras soluciones conocidas implican incorporar todo el vial en un recipiente adicional. De esta manera, sin embargo, se incrementa la complejidad del dispositivo y se reduce la posibilidad de verificar la disolución correcta de la sustancia, que es un control importante para llevar a cabo la disolución para verificar la ausencia de partículas externas. Finalmente, los conectores a menudo son muy delicados y, por lo tanto, están sujetos a roturas, en particular durante la manipulación y transporte por parte del usuario, y no aseguran una perforación correcta de ambos elementos a perforar, es decir, de la tapa del vial y de la bolsa flexible.

15 Por lo tanto, existe la necesidad de proporcionar un dispositivo de reconstitución y administración de fármacos en polvo y un procedimiento para su producción, que permita superar los inconvenientes mencionados anteriormente.

Compendio de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo de reconstitución y administración de un fármaco en polvo que asegure la esterilidad de la disolución que contiene el fármaco reconstituido con un diluyente.

20 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo de este tipo que permita simplificar la etapa de formación de compuestos, es decir, la reconstitución del fármaco para la administración, al tiempo que evita riesgos debido a errores humanos.

La presente invención, por lo tanto, logra estos y otros objetos al proporcionar un dispositivo de reconstitución de un principio activo en forma de polvo, de acuerdo con la reivindicación 1.

25 De acuerdo con otro aspecto, la invención también proporciona un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9 para obtener dicho dispositivo.

30 La presencia de la cámara estéril, que es un espacio vacío entre el vial y el componente de conexión, es una gran ventaja en comparación con la técnica anterior. La colocación de un anillo de sellado, o junta tórica, entre la cabeza del vial y el componente de conexión permite mantener las condiciones estériles apropiadas de dicha cámara. Para abrir la conexión entre la bolsa flexible y el vial, es suficiente presionar sobre la cabeza del punzón desde fuera de la bolsa flexible en la dirección del vial. Esto es posible debido a la flexibilidad de la bolsa, y para facilitar la operación, es preferible que la cabeza de la espiga, que está opuesta a la punta, tenga un mayor tamaño con respecto al resto de la espiga.

Ventajosamente, la invención proporciona un dispositivo único que comprende el vial que contiene el fármaco y la bolsa que contiene el diluyente ensamblados entre sí por medio del componente de conexión.

35 Con el dispositivo de la invención, se da continuidad a los esfuerzos de la industria que produjeron los componentes para la administración de fármacos en polvo en conformidad con las GMP (buenas prácticas de fabricación). De hecho, el dispositivo de la invención asegura la esterilidad del fármaco y de la disolución tanto durante el procedimiento de reconstitución como después, incluso si la reconstitución se lleva a cabo en un entorno no estéril. De hecho, como se ha mencionado, la presencia de la cámara estéril entre el componente de conexión y el vial permite mantener la esterilidad durante la reconstitución del fármaco y de la disolución una vez que se ha reconstituido.

40 Además, se proporciona una mayor facilidad de uso en comparación con la técnica anterior, y el personal médico puede administrar un fármaco recién reconstituido al paciente, minimizando el tiempo que transcurre entre la reconstitución y la administración y, por lo tanto, la degradación del fármaco en disolución antes de la administración.

45 Otro aspecto ventajoso de la presente invención es que se asegura una unión estable y segura entre la bolsa flexible y el vial, incluso durante la manipulación por parte del operador.

Además, con el dispositivo de la invención no es necesario incorporar el vial en una carcasa.

50 Otras ventajas del dispositivo de la invención residen en la eliminación del riesgo de errores de dosificación de la cantidad de diluyente para la reconstitución, ya que la bolsa contiene una cantidad predeterminada de líquido, y de los riesgos de pinchaduras accidentales para el usuario. Dado que el vial y la bolsa flexible están conectados de una manera sustancialmente inseparable, el riesgo de combinar dos componentes incompatibles entre sí se elimina y la posibilidad de que el dispositivo haya sido forzado es claramente evidente.

Ventajosamente, el vial es sustancialmente de tipo convencional y se produce siguiendo los estándares vigentes.

Preferentemente, el componente de conexión entre el vial y la bolsa flexible es suficientemente transparente, para permitir la inspección visual del acoplamiento con el vial y la colocación correcta de la espiga. Para este fin, también es preferente que la espiga esté hecha de un color que sea claramente visible a través del componente de conexión. Por ejemplo, el componente de conexión puede ser de color blanco suficientemente transparente y la espiga puede ser roja.

Las reivindicaciones dependientes describen realizaciones preferentes de la invención.

Breve descripción de las figuras

Otras características y ventajas de la invención aparecerán con mayor claridad a partir de la descripción detallada de realizaciones preferentes, pero no exclusivas, de un dispositivo de reconstitución y administración de un fármaco de acuerdo con la presente invención, mostrado a modo de ejemplo no limitativo con la ayuda de los dibujos adjuntos, en los que:

la figura 1 muestra una vista lateral de un dispositivo de la invención de acuerdo con una primera realización;

la figura 2 muestra una vista en perspectiva de algunos componentes del dispositivo de la figura 1;

la figura 3 muestra la sección A-A del dispositivo de la figura 1 en posición de reposo;

la figura 4 muestra un detalle de la figura 3;

la figura 5 muestra un detalle ampliado de la figura 4;

la figura 6 muestra otro detalle ampliado de la figura 4;

la figura 7 es similar a la figura 4, con el vial separado del componente de conexión;

la figura 8 muestra la sección A-A del dispositivo de la figura 1 en posición de trabajo;

la figura 9 muestra una vista en sección de un dispositivo de una segunda realización de la invención;

la figura 10 muestra un detalle del dispositivo en la figura 9.

Los mismos números de referencia en las figuras identifican los mismos elementos y componentes o elementos y componentes equivalentes.

Descripción detallada de una realización de la invención

Con referencia a las figuras 1 a 8, se muestra una primera realización de un dispositivo 100 de reconstitución de un fármaco, o principio activo, proporcionado en forma de polvo. El dispositivo también está adaptado para la administración del fármaco reconstituido. Normalmente, el fármaco reconstituido se administra en una vena o músculo.

El dispositivo 100 comprende:

- un vial 4 estéril, que contiene el fármaco en forma estéril en polvo, tapado por un elemento de cierre 8, o tapa 8, y sellado por un miembro de sellado 11, o sello 11;
- una bolsa flexible 1, también denominada bolsa de diluyente 1, que contiene un diluyente estéril adecuado para reconstituir el fármaco en polvo;
- un componente de conexión 5 unido al vial 4 y a la bolsa flexible 1,
- una espiga 7, o punzón o aguja, adaptada para el paso del diluyente desde la bolsa flexible 1 al vial 4, y viceversa;
- un anillo de sellado 10, tal como una junta tórica 10, unida entre el componente de conexión 5 y el miembro de sellado 11.

El vial 4 es de tipo convencional y cumple con las regulaciones de la industria para el almacenamiento y la administración de fármacos. En particular, el vial 4 corresponde al estándar actual y se llena con el fármaco de acuerdo con las normas GMP vigentes. El vial 4, hecho de vidrio o material sintético, tiene una boca 9 que delimita una abertura, y un hombro 13 adyacente a la parte sustancialmente cilíndrica del vial 4. Se proporciona un cuello 19, preferentemente cilíndrico, entre la boca 9 y el hombro 13. La extensión radial de la boca 9 es mayor que la extensión radial del cuello 19, de modo que un escalón anular 21 está presente en la superficie externa del vial 4, entre la boca 9 y el cuello 19. Además, se proporciona una zona de transición 20 agudizada hacia la boca 9 entre el cuello 19 y el hombro 13. En particular, la zona de transición 20 está formada sustancialmente por una superficie curva. La abertura de la boca 9 está cerrada por un miembro de cierre 8 que está adaptado para ser perforado por la espiga 7, y que es

preferentemente una tapa 8 de caucho, tal como clorobutilo o bromobutilo. La tapa 8 está apoyada contra la boca 9. El vial 4 se proporciona además con un miembro de sellado 11, o sello 11, hecho por ejemplo de aluminio u otro material adecuado, que sirve para fijar la tapa 8 en el vial 4 y asegurar la esterilidad del interior del vial 4. El miembro de sellado 11 reviste la tapa 8 y la boca 9 y está firmemente unido a este último que se ancla al escalón 21. En particular, el miembro de sellado 11 tiene una porción que sigue el perfil del escalón 21. El miembro de sellado 11 tiene una porción central abierta, para dejar una porción central 71 de la superficie superior de la tapa 8 descubierta.

La bolsa flexible 1 contiene una cantidad predeterminada de fluido diluyente estéril en su interior para reconstituir el fármaco en polvo. El diluyente puede ser de cualquier tipo comúnmente usado para este propósito, tal como dextrosa, solución salina (tal como NaCl al 0,9%) o agua (WFI). Preferentemente, la bolsa flexible 1 está fabricada con material polimérico transparente, para permitir la inspección de su contenido, y es adecuada para contener líquidos para administrar a un ser humano. Son ejemplos no limitativos de materiales adecuados cloruro de polivinilo, en particular sin ftalatos, polietileno, polipropileno, poliuretano, etileno acetato de vinilo y similares. La bolsa flexible 1 se proporciona con al menos un puerto 2, 3 para la administración del fármaco reconstituido con el diluyente y/o para la adición de fármacos o disoluciones adicionales. Preferentemente, la bolsa flexible 1 se proporciona con dos puertos 2, 3 sellados adecuadamente, de los cuales un puerto 2, o puerto de espiga, para espigas de transfusión, y un puerto 3, o puerto de aguja, para agujas de jeringas, bien conocidos en la industria.

El componente de conexión 5 y la bolsa flexible 1 se aseguran en conjunto, preferentemente mediante soldadura. La soldadura asegura que la bolsa flexible 1 y el componente de conexión 5 sean inseparables, y una posible separación entre estos daría como resultado la ruptura de la bolsa flexible 1.

Más detalladamente, el componente de conexión 5 tiene una porción superior 51 soldada a la bolsa flexible 1, y una porción inferior 52 unida al vial 4.

La porción superior 51 está incorporada al menos parcialmente en la bolsa flexible 1. La superficie lateral de la porción superior 51 está soldada al lado interno de la bolsa flexible 1, en particular, al lado interno del borde inferior 35.

Un collarín tubular rígido 54, que es integral al componente de conexión 5, se extiende desde la porción superior 51 que sobresale hacia arriba. El collarín tubular 54 está dispuesto dentro de la bolsa flexible 1 y delimita un orificio 53 que pasa a través de la porción superior 51. El orificio 53 está alineado con la porción central descubierta 71 de la tapa 8 del vial 4.

Una placa 55, por ejemplo de forma circular, que también está atravesada por el orificio 53, se extiende desde la porción superior 51, en particular desde el extremo opuesto al que se extiende el collarín tubular 54. Se proporciona una membrana de sellado 25 en la porción del orificio 53 delimitada por la placa 55.

La placa 55 tiene una proyección anular 56 que se engrana en un cavidad anular 56' respectiva de la porción inferior 52, estando la proyección anular 56 y la cavidad anular 56' unidas entre sí, por ejemplo mediante soldadura (figura 6). La placa 55 también tiene otra proyección anular 57, radialmente más interna con respecto a la proyección anular 56. La proyección anular 57 está ventajosamente en contacto con la superficie lateral del sello 11. Aún más adentro, está formado un asiento anular 61, o ranura anular, en el que el anillo de sellado elastomérico 10, preferentemente fabricado con clorobutilo o bromobutilo, está parcialmente ubicado. En general, es preferente que el anillo de sellado 10 esté fabricado con un material adecuado para contactar el diluyente y la disolución reconstituida. El anillo de sellado 10 puede simplemente insertarse en el asiento anular 61 y unirse al último por fricción; alternativamente, la fijación se puede lograr con un pegamento apropiado.

Ventajosamente, se proporciona una cámara estéril sellada herméticamente 70 entre el componente de conexión 5 y el vial 4, delimitada lateralmente por el anillo de sellado 10. Preferentemente, el anillo de sellado 10 está en contacto con la superficie superior del sello 11, aunque se contempla que puede estar en contacto con la porción central de la tapa 8.

Más detalladamente, la cámara 70 estéril, que es un espacio vacío, está delimitada en la parte superior por la membrana de sellado 25 y por el componente de conexión 5, en particular por una porción del lado inferior de la placa 55, lateralmente por el anillo de sellado 10, y en la parte inferior por una parte del lado superior del sello 11 y por la porción central descubierta 71 de la tapa 8.

La presencia de la cámara 70 estéril es una gran ventaja. De hecho, debido a la cámara 70 estéril, la espiga estéril 7 mantiene su condición estéril después de haber perforado tanto la membrana de sellado 25 como la tapa 8. Esto asegura que el procedimiento de reconstitución del fármaco siempre se lleve a cabo en condiciones estériles, obteniendo así un fármaco reconstituido que sea estéril.

La porción superior 51 tiene una extensión a lo largo de un eje perpendicular al eje X (figura 3) que es mayor que la extensión de la placa 55 y de la porción inferior 52, de modo que la porción superior 51 se proyecta lateralmente, por ejemplo, desde dos lados, con respecto a la porción inferior 52. De esta manera, la porción superior 51 proporciona dos zonas de agarre, cada una para un dedo de la mano. De hecho, los dos dedos pueden colocarse en la superficie inferior de la porción superior 51. Por lo tanto, el dispositivo 100 puede ser fácilmente agarrado y usado por un operador.

ES 2 808 945 T3

Preferentemente, la porción superior 51 se extiende a lo largo del borde inferior 35 de la bolsa flexible 1 en una longitud comprendida entre 60% y 100% de la extensión del borde inferior 35. Esto proporciona un agarre óptimo ya que las zonas de agarre son suficientemente grandes.

5 La porción inferior 52 comprende una pared sustancialmente cilíndrica 58, que tiene un diámetro interno mayor que la proyección anular 57 que la rodea. Una corona 59, en la que se forma el cavidad anular 56' soldada a la proyección anular 56 de la placa 55, se extiende radialmente hacia el exterior desde el extremo superior de la pared cilíndrica 58 (figura 6). Una pluralidad de dientes de acoplamiento 60 se extienden desde el extremo inferior de la pared cilíndrica 58, internamente a la pared cilíndrica 58, formando una porción de unión. Los dientes de acoplamiento 60, que en esta realización son seis, están inclinados desde la parte inferior hacia arriba hacia el interior de la pared cilíndrica 58.
10 Además, los dientes de acoplamiento 60 son flexibles, para permitir el ajuste rápido del vial 4 en el componente de conexión 5. La unión al vial 4 se produce porque el componente de conexión 5 está diseñado de modo que los dientes de acoplamiento 60 estén en contacto con la porción de sellado 11 que reviste el escalón 21 del vial 4.

15 En otras palabras, con un movimiento de inserción del vial 4 en el componente de conexión 5, o viceversa, los dientes de acoplamiento 60 se ensanchan ligeramente, mediante deformación elástica, para permitir la inserción y fijación del vial 4 al componente de conexión 5. Una vez que se ha producido dicha unión, el componente de conexión 5 y el vial 4 no son separables entre sí con un movimiento de separación axial.

En esta realización, los dientes flexibles 60 tienen un extremo unido a la porción cilíndrica 68 y un extremo libre, para que puedan doblarse.

20 El componente de conexión 5 también está diseñado de manera que, mediante dicha unión del componente de conexión 5 al vial 4, el anillo de sellado 10 se someta a compresión, para asegurar la estanqueidad de la cámara 70 estéril.

El componente de conexión 5 está fabricado con plástico, preferentemente del mismo material del que está fabricada la bolsa flexible 1, y es preferente que tenga un cierto grado de transparencia.

25 La espiga 7 o punzón comprende una cabeza 12 y solo una punta 30, dispuestos en extremos mutuamente opuestos. La espiga 7 está dispuesta con la punta 30 hacia el vial 4 y es coaxial con la porción central descubierta 71 de la tapa 8.

30 Un cuerpo 29 se extiende desde la cabeza 12, que tiene un diámetro exterior más pequeño que la cabeza 12. En particular, el cuerpo 29 comprende una porción 62 adyacente a la cabeza 12 y otra porción 63 adyacente a la porción 62. La porción 63 comprende la punta 30 y preferentemente tiene un diámetro exterior más pequeño que la porción 62. La espiga 7 está dispuesta dentro de la bolsa flexible 1. En particular, una parte de la porción 62 se inserta en el collarín tubular 54. La superficie exterior de la porción 62 está en contacto con la superficie interior del collarín tubular 54, para proporcionar estabilidad a la espiga 7. Se forma una ranura anular 64 en la superficie externa de la porción 62. Se proporciona una proyección anular 65 en la superficie interna del collarín tubular 54, alojada en la ranura periférica 64 de la espiga 7. De esta manera, se evitan los movimientos axiales indeseados de la espiga 7 mientras se permite el deslizamiento axial de la espiga 7 cuando se ejerce una presión sobre la cabeza 12 con un dedo de la mano.
35

La espiga 7 se proporciona con un orificio axial 26, o luz, para definir un paso axial para el diluyente y para la disolución que contiene el fármaco reconstituido con el diluyente. La espiga 7 define un eje longitudinal X sustancialmente perpendicular a la base del vial 4.

40 La cabeza 12, que es la porción más grande 12 de la espiga 7, sirve para dar soporte a un dedo, tal como el pulgar, para empujar la espiga a través de la membrana 25, y a través de la tapa 8 hacia el vial 4, abriendo así un flujo bidireccional del diluyente hacia el interior del vial 4 y luego de la disolución nuevamente dentro de la bolsa flexible 1.

45 Preferentemente, la espiga 7 está fabricada con plástico, tal como policarbonato. Además, también es preferente que la espiga 7 esté hecha de un color que sea claramente visible a través del componente de conexión 5. Por ejemplo, el componente de conexión puede ser de color blanco suficientemente transparente y la espiga puede ser roja.

Con referencia a las figuras 9 a 12, se muestra una segunda realización de un dispositivo 200 de acuerdo con la invención.

El vial 4 y la bolsa flexible 1 son sustancialmente iguales a los proporcionados en la primera realización y, por lo tanto, no se describirán adicionalmente.

50 También en esta realización, el borde inferior 35 de la bolsa flexible 1 está soldado a lo largo de la superficie lateral exterior de la porción superior 151, o el borde superior 151 del componente de conexión 105.

El componente de conexión 105, fabricado con plástico rígido preferentemente transparente, se proporciona con un collarín tubular 124 que delimita una abertura central 128 en la que se inserta la espiga 107. El collarín tubular 124 está en la porción central descubierta 71 de la tapa 8, es decir, la porción de la superficie superior de la tapa 8 no

cubierta por el miembro de sellado 11. Una membrana de cierre 125 adaptada para ser perforada por la espiga 107 se proporciona en el collarín tubular 124.

5 El componente de conexión 105 se proporciona con una porción de unión 114 al vial 4. La porción de unión 114 comprende una cavidad 115 que tiene una primera zona, proximal a la bolsa flexible 1, y una segunda zona, con al menos un miembro de acoplamiento flexible 116 en su interior, adaptada para ajustarse a presión a la boca 9, y en particular debajo del escalón 21 del vial 4, mediante un movimiento de inserción axial del vial 4. Esta realización también puede contemplar más de un miembro de acoplamiento flexible, por ejemplo, una pluralidad de dientes de acoplamiento.

10 La primera zona es cilíndrica y está adaptada para recibir la tapa 8 sellada por el miembro de sellado 11 y la superficie lateral de la boca 9. Se proporciona un anillo de sellado 110, o junta tórica elastomérica 110, en la primera zona, fijada entre la superficie superior del miembro de sellado 11 y el componente de conexión 105. La junta tórica 110 puede ajustarse, por ejemplo, por la presión ejercida por los elementos entre los que se interpone, o puede fijarse mediante un pegamento no tóxico o mediante soldadura al componente de conexión 105. La segunda zona de la cavidad 115 es distal de la bolsa flexible 101 y comprende en su interior el al menos un miembro de acoplamiento flexible 116. El miembro de acoplamiento flexible 116 sobresale radialmente hacia dentro con respecto a la pared cilíndrica de la primera zona de cavidad 115; además, el al menos un miembro de acoplamiento flexible 116 está conformado para ajustarse al perfil del cuello 19 y de la zona de transición 20. Más detalladamente, el miembro de acoplamiento flexible 116 está conformado como un diente circunferencial con el perfil de la superficie interna orientada hacia el vial 4 que está curvado, y está adaptado para anclarse sobre el miembro de sellado 11, y en particular sobre su parte que está anclada al escalón 21. Con un movimiento de inserción del vial 4 en el componente de conexión 105, o viceversa, el miembro de acoplamiento 116 puede ensancharse ligeramente, mediante deformación elástica, para permitir la inserción y unión del vial 4 al componente de conexión 105. Una vez que se ha producido dicha unión, el componente de conexión 105 y el vial 4 no se pueden separar entre sí con un movimiento de separación axial. El componente de conexión 105 también está conformado para que el usuario pueda agarrarlo fácilmente. En particular, se proporciona una porción de agarre 123 en la que el usuario puede colocar dos dedos, tal como los dedos índice y medio, para empujar la espiga con el pulgar hacia el vial 4, como se describirá adicionalmente. La porción de agarre 123 está formada por una superficie curva hacia el interior debajo del borde superior 45. Preferentemente, el borde superior 151 se extiende a lo largo del borde 35 de la bolsa flexible 1 en una longitud comprendida entre 60% y 100% de la extensión del borde 35. Esto proporciona un agarre óptimo ya que la porción de agarre 123 es suficientemente grande.

30 La espiga 107 se proporciona con un orificio axial 126 para definir un paso axial, y tiene un cuerpo central 129 y una cabeza 112, opuesta a la punta 130. La cabeza 112 es sustancialmente plana y tiene una mayor extensión radial que el cuerpo central 129 de la espiga 107. La cabeza 112, que es la porción más grande de la espiga 107, sirve para dar soporte a un dedo, tal como el pulgar o la punta de la mano, para empujar la espiga a través de la membrana 125 y la tapa 8 dentro del vial 4, abriendo así un flujo de dos vías del diluyente hacia el interior del vial 4 y luego de la disolución nuevamente dentro de la bolsa flexible 1. En la configuración de reposo, la espiga 107 está dispuesta completamente en la bolsa flexible 1. En particular, se inserta parcialmente axialmente en el tubo collarín 124. Su punta 130 se orienta hacia la porción central descubierta 71 de la tapa 8. Además, la espiga 107 no puede deslizarse axialmente hacia el interior de la bolsa flexible 1 ya que se proporciona con al menos un tope, tal como una lengüeta flexible 131, que se apoya contra una porción de escalón 132 correspondiente del collarín tubular 124. En particular, la lengüeta 131, comenzando desde el cuerpo central 129 de la espiga 107, está separada de esta última de manera creciente con su extensión hacia la parte central de la bolsa flexible 101.

También en esta realización, se proporciona una cámara 170 estéril entre el componente de conexión 105 y el vial 4, delimitada por la junta tórica 110.

45 Con el fin de proporcionar una mejor comprensión de la invención, se describirá ahora el uso del dispositivo 100 para reconstituir el fármaco contenido en el vial 4 por medio del líquido contenido en la bolsa flexible 1. Los expertos en la técnica comprenderán que el uso del dispositivo 200 de la segunda realización es similar.

El dispositivo 100 se proporciona con una espiga 7 dispuesta dentro, preferentemente completamente dentro, de la bolsa flexible 1 en una configuración definida como "posición de reposo", mostrada en la figura 3.

50 En esta configuración, un operador puede agarrar el componente de conexión 5 con una mano, por ejemplo colocando el dedo índice y el dedo medio en la superficie inferior de la porción superior 51 del componente de conexión 5. La espiga 7 se hace deslizar hacia el vial 4 empujándola con el pulgar o con la mano, pasando la proyección 65. El posicionamiento del pulgar, que está en contacto con la pared exterior de la bolsa flexible 1, se proporciona sobre la cabeza 12 de la espiga 7. La espiga 7 perfora primero la membrana 25, luego la tapa 8, cruzando la cámara 70 estéril. Preferentemente, el deslizamiento de la espiga 7 se detiene cuando la cabeza 12 se apoya contra el collarín tubular 54. En esta configuración (figura 8), el diluyente puede pasar del tubo flexible bolsa 1 al vial 4, escapando de la luz de la espiga 7 en la punta 30. Una vez reconstituido, el fármaco está en disolución con el diluyente. La disolución se puede transferir a la bolsa flexible 1, haciéndola pasar a través de la espiga 7. Para facilitar la transferencia de la disolución desde el vial 4 a la bolsa flexible 1, el dispositivo debe mantenerse con el vial 4 en la parte superior y la bolsa flexible 1 en la parte inferior. Se crea una sobrepresión en el vial 4 ejerciendo una presión sobre la bolsa flexible 1 desde el exterior, tal como una compresión. La sobrepresión forzará la disolución hacia la bolsa flexible 1. Usando

los puertos 2 o 3, se puede administrar la disolución. Esta segunda configuración (mostrada en la figura 8), en la que la espiga 7 está parcialmente dentro del vial 4, se define como "posición de trabajo". Por lo tanto, al ejercer presión sobre la cabeza 12 de la espiga 7, la espiga 7 se adapta para cambiar de la posición de reposo, en la que la espiga está dentro de la bolsa flexible 1, a la posición de trabajo, en la que la espiga 7 está parcialmente dentro del vial 4.

5 Ventajosamente, especialmente debido a la presencia de la cámara 70 estéril, se asegura la esterilidad del fármaco reconstituido durante y después de la reconstitución. De hecho, la disolución se produce en un sistema cerrado, proporcionado por el dispositivo 100, por lo que la esterilidad no se interrumpe y la disolución con el fármaco reconstituido es estéril. La cámara 70 estéril también asegura que la espiga 7 que penetra en el vial siga siendo estéril y nunca esté expuesta al entorno externo.

10 Otras ventajas del dispositivo de la invención incluyen la eliminación de errores de combinación de principio activo y diluyente; la simplificación destacable de las operaciones manuales para preparar la disolución, eliminando el riesgo de lesiones por parte del personal involucrado y reduciendo los costos laborales; una conexión estable de la bolsa flexible con el vial; la posibilidad de reconstituir disoluciones altamente inestables inmediatamente antes de la administración, lo que permite al paciente recibir un fármaco de alta calidad, ya que el proceso de degradación del fármaco se minimiza.

15

De acuerdo con otro aspecto, la invención también proporciona un procedimiento para montar un dispositivo 100 o 200 descrito anteriormente.

El dispositivo de la invención puede obtenerse mediante un procedimiento que comprende

las etapas de

20 a) esterilizar el vial 4 y la bolsa flexible 1, proporcionados con el componente de conexión 5, por exposición a rayos UV;

b) montar el vial 4 al componente de conexión 5 de la bolsa flexible 1 en un entorno estéril, definiendo la cámara 70 estéril delimitada por el miembro de cierre 8 del vial 4, por el componente de conexión 5 y por el anillo de sellado 10.

25 La unión entre la bolsa flexible 1 y el componente de conexión se produce preferentemente mediante soldadura por calor.

La unión entre el vial 4 y el componente de conexión 5 se produce preferentemente mediante un ajuste rápido por medio de un robot.

30 El componente de conexión 5, y por lo tanto también la espiga 7, y la superficie externa del vial 5 se esterilizan adecuadamente. Por ejemplo, la esterilización se puede obtener por exposición a rayos UV-C. El montaje se lleva a cabo en un ambiente estéril.

Alternativamente, los componentes pueden montarse en un entorno no estéril y la esterilización puede llevarse a cabo mediante un haz de electrones para obtener la cámara 70 estéril. Esta operación se lleva a cabo en la fábrica.

En este caso, el procedimiento comprende las etapas de

35 a) fijar la bolsa flexible 1 al componente de conexión 5;

b) fijar el vial 4 al componente de conexión 5, definiendo una cámara 70 delimitada por el miembro de cierre 8 del vial 4, por el componente de conexión 5 y por el anillo de sellado 10,

c) esterilizar la cámara 70 por medio de esterilización por haz de electrones.

En ambos casos, es preferente verificar la conexión correcta del vial 4 al componente de conexión 5.

40 Después de haber proporcionado una descripción ejemplar de las realizaciones de la invención, se proporcionan algunas aclaraciones para evitar que la invención sea malinterpretada o interpretada de manera limitante. En particular, está claro que los términos tal como "superior", "inferior", "hacia arriba", "internamente" y similares se usan con fines descriptivos de una manera convencional y haciendo referencia a las figuras adjuntas.

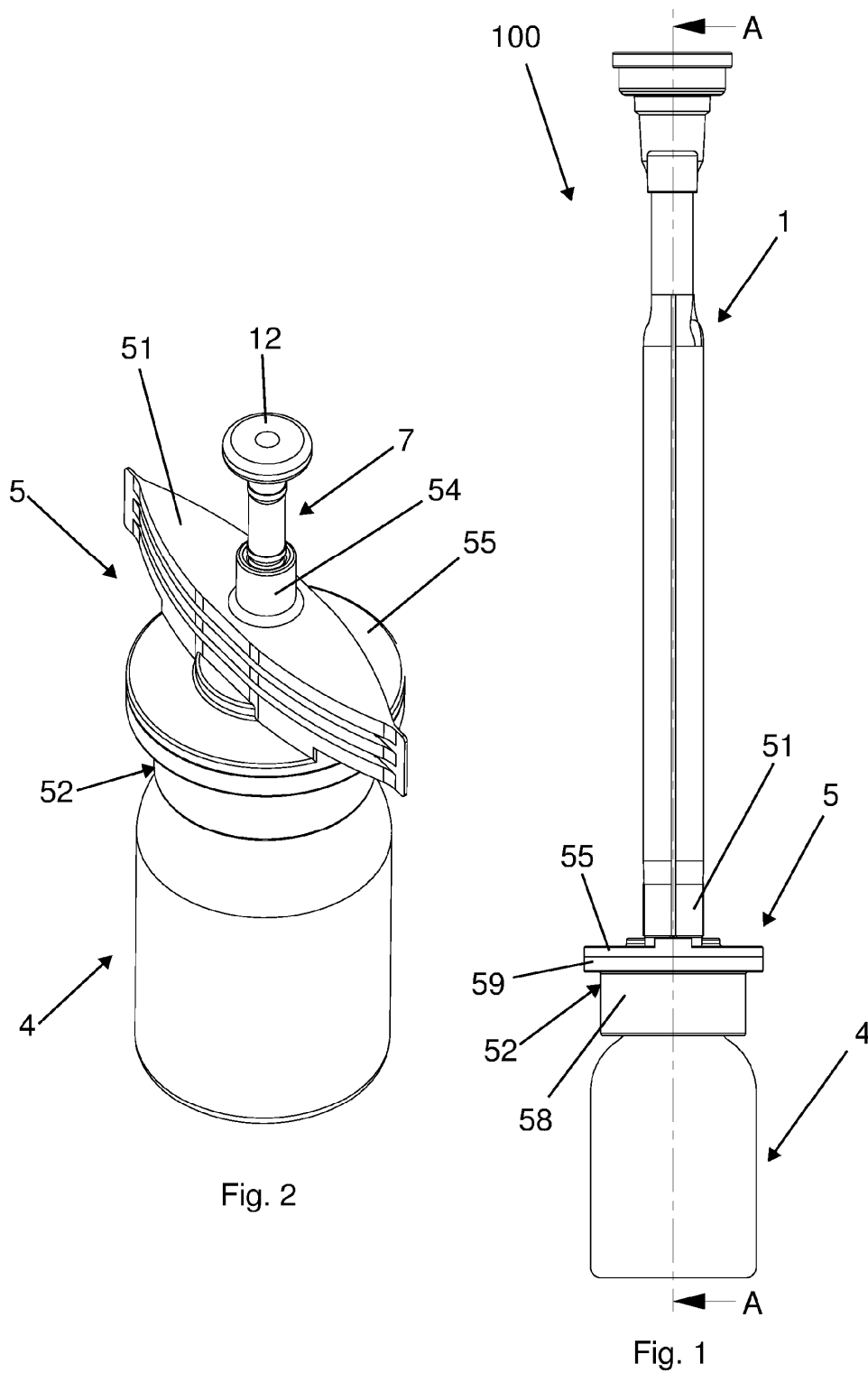
REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo (100) para reconstituir un principio activo en forma de polvo estéril, que comprende:
 - un vial (4) que contiene dicho principio activo como polvo estéril que tiene una boca (9) y un miembro de cierre perforable (8) que cierra la boca (9);
- 5
 - una bolsa flexible (1) que contiene un líquido estéril;
 - un componente de conexión (5) fijado al vial (4) y a la bolsa flexible (1);
 - una espiga perforada axialmente (7), limitada al componente de conexión (5) y adaptada para perforar el miembro de cierre (8), comprendiendo dicha espiga una punta (30), orientada hacia el miembro de cierre (8), y una cabeza (12) opuesta a la punta (30),
- 10 en donde la espiga perforada axialmente (7) se inserta en un orificio (53) del componente de conexión (5), y en donde se proporciona una membrana perforable (25) que sella dicho orificio (53),
caracterizado por que el dispositivo (100) comprende además
 - un miembro de sellado (11) que sella el miembro de cierre (8) en la boca (9), que tiene una porción central abierta y dispuesta para dejar una porción central (71) del miembro de cierre (8) descubierta;
- 15
 - un anillo de sellado elastomérico (10) dispuesto entre el componente de conexión (5) y el miembro de cierre (8) del vial (4);por que el componente de conexión (5) comprende un asiento anular (61) donde el anillo de sellado elastomérico (10) está parcialmente alojado,
por que el anillo de sellado elastomérico (10) está en contacto con el miembro de sellado (11);
- 20 por que se proporciona una cámara estéril sellada herméticamente (70), delimitada por el miembro de cierre (8), por el componente de conexión (5) y por el anillo de sellado elastomérico (10, 110), siendo la cámara estéril sellada herméticamente (70) un espacio vacío delimitado en la parte superior por la membrana de sellado perforable (25) y por el componente de conexión (5), lateralmente por el anillo de sellado elastomérico (10), y en la parte inferior por una parte del lado superior del miembro de sellado (11) y por la porción central descubierta (71) del miembro de cierre (8);
- 25 por que el componente de conexión (5) se dota de una pluralidad de dientes de acoplamiento (60) que fijan el componente de conexión (5) al vial (4), estando los dientes de acoplamiento (60) apoyados contra la porción del miembro de sellado (11) que reviste un escalón (21) del vial (4) de modo que el anillo de sellado elastomérico (10) se somete a compresión, para asegurar la estanqueidad de la cámara estéril sellada herméticamente (70);
- 30 por que la espiga perforada axialmente (7) está adaptada para deslizarse desde una posición de reposo dentro de la bolsa flexible (1) a una posición de trabajo, perforando la membrana de sellado perforable (25) antes de cruzar la cámara estéril sellada herméticamente (70) y perforando el miembro de cierre (8) cuando se ejerce presión sobre la cabeza (12) con al menos un dedo de una mano, permitiendo el paso del líquido estéril de la bolsa flexible (1) al vial (4) y del principio activo reconstituido desde el vial (4) hasta la bolsa flexible (1),
- 35 por el cual el principio activo se reconstituye en condiciones estériles.
2. Un dispositivo (100) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el componente de conexión (5) se dota de un collarín tubular (54) dispuesto dentro de la bolsa flexible (1), y en donde la espiga perforada axialmente (7) está insertada al menos parcialmente en el collarín tubular (54).
3. Un dispositivo (100) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha cabeza (12) de la espiga perforada axialmente (7) es más grande que el resto de la espiga perforada axialmente (7).
4. Un dispositivo (100) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la espiga perforada axialmente (7) se dota de primeros medios de acoplamiento (64) y el componente de conexión (5) se dota de segundos medios de acoplamiento (65) limitados a los primeros medios de acoplamiento (64) en dicha posición de reposo, para evitar deslizamientos axiales no deseados de la espiga perforada axialmente (7).
- 45 5. Un dispositivo (100) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente de conexión (5) está soldado a la bolsa flexible (1).
6. Un dispositivo (100) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente de conexión (5) comprende una porción de agarre alargada, por lo que la espiga perforada axialmente (7) está adaptada para ser empujada hacia el vial (4) aplicando una fuerza sobre la misma con un dedo de la mano y simultáneamente agarrando la porción de agarre alargada con otros dos dedos de la mano.
- 50

7. Un dispositivo (100) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente de conexión (5) comprende una proyección anular (57) en contacto con una superficie lateral del miembro de sellado elastomérico (11).
- 5 8. Un dispositivo (100) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende uno o más puertos (2, 3) para la administración del principio activo reconstituido.
9. Un procedimiento de obtención de un dispositivo (100) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende las etapas de:
 - a) esterilizar el vial (4) y la bolsa flexible (1), dotados del componente de conexión (5), mediante exposición a rayos UV;
- 10 b) montar el vial (4) al componente de conexión (5) de la bolsa flexible (1) en un entorno estéril, definiendo la cámara estéril sellada herméticamente (70) delimitada por el miembro de cierre (8) del vial (4), por el componente de conexión (5) y por el anillo de sellado (10),

o que comprende las etapas de:

 - a) fijar la bolsa flexible (1) al componente de conexión (5);
- 15 b) fijar el vial (4) al componente de conexión (5), definiendo la cámara herméticamente sellada (70) delimitada por el miembro de cierre (8) del vial (4), por el componente de conexión (5) y por el anillo de sellado elastomérico (10),
 - c) esterilizar la cámara herméticamente sellada (70) mediante esterilización con haz de electrones.



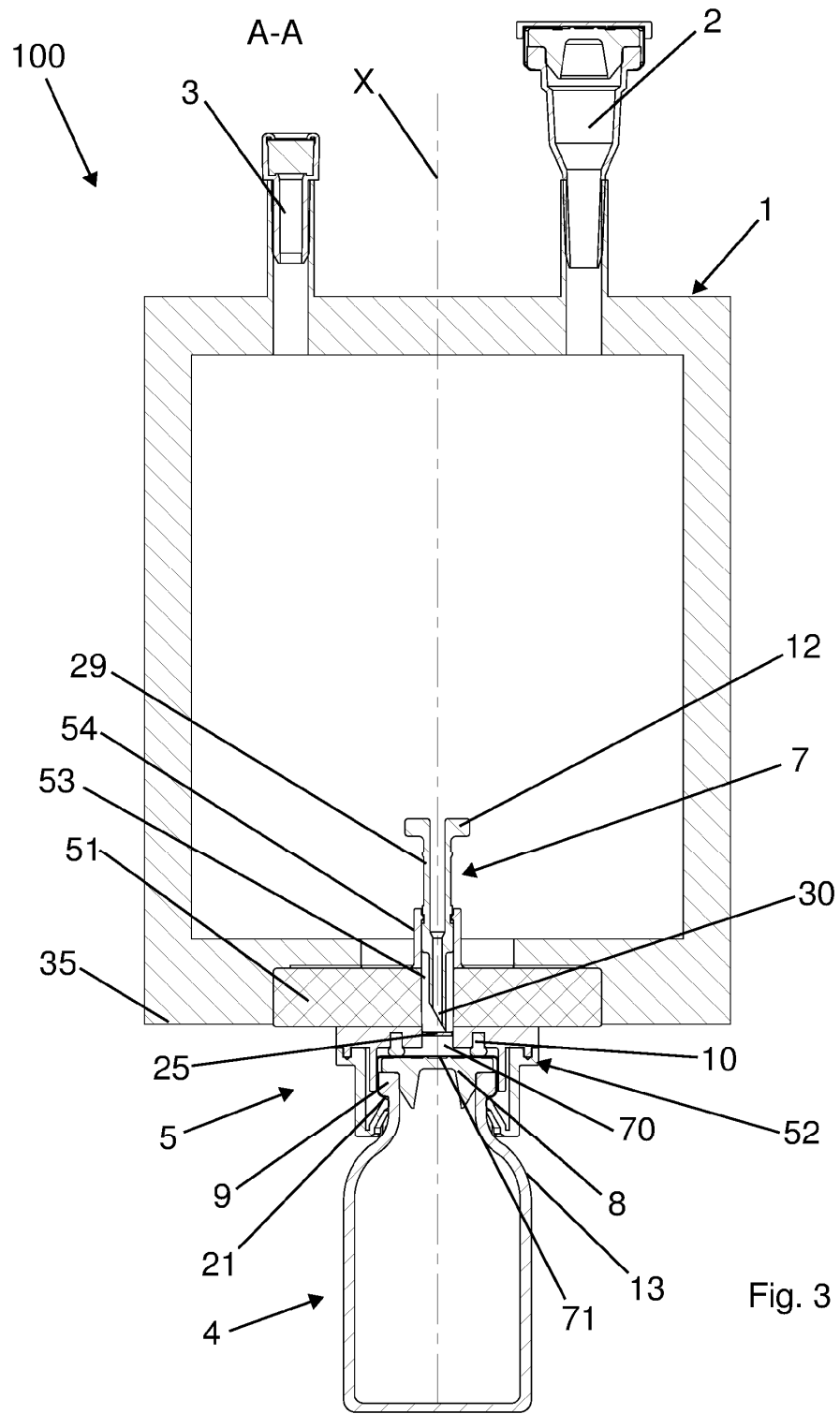
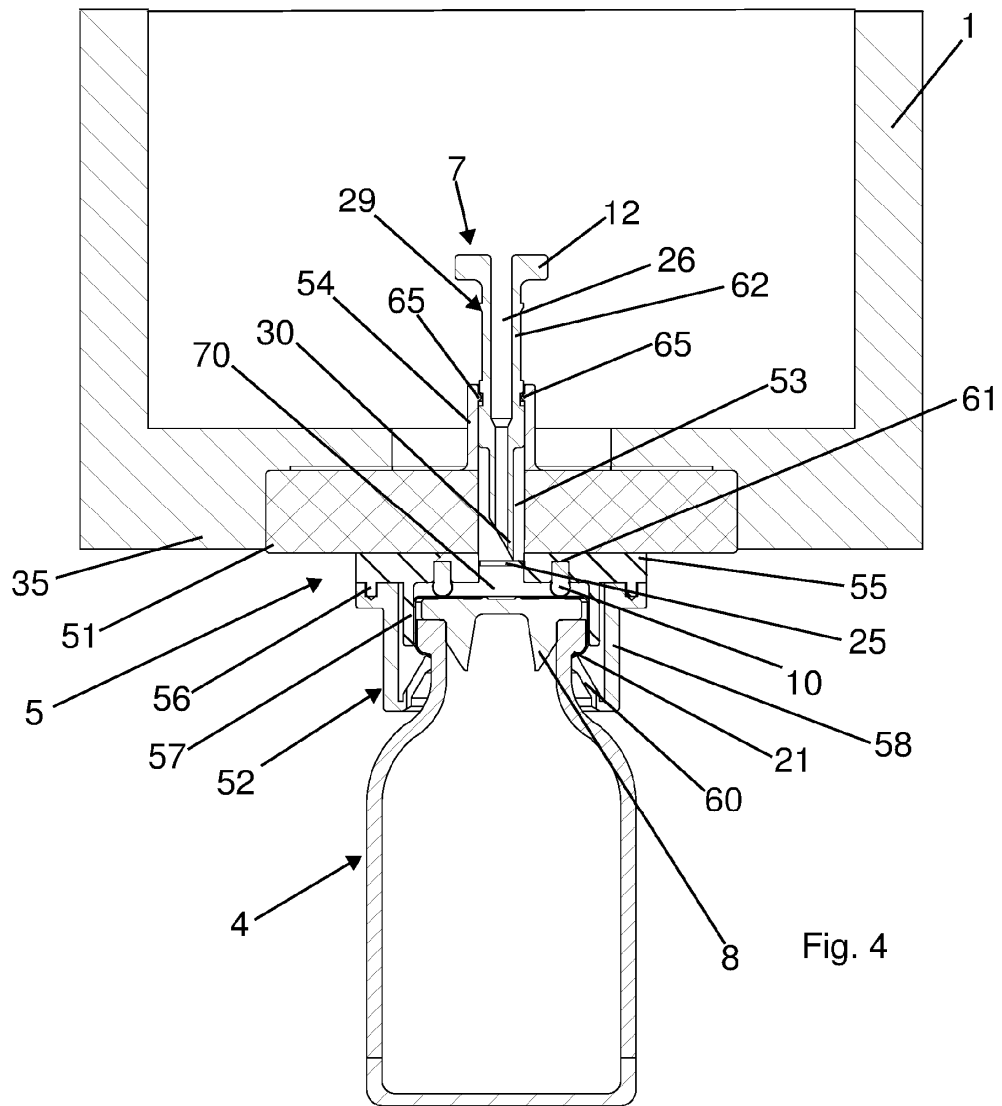
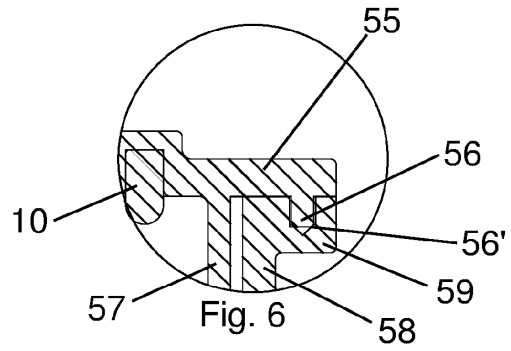
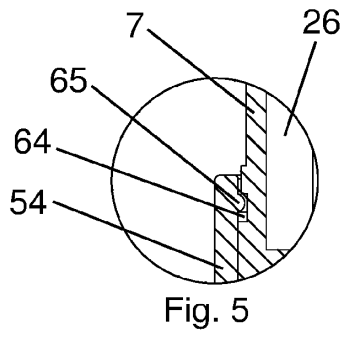


Fig. 3



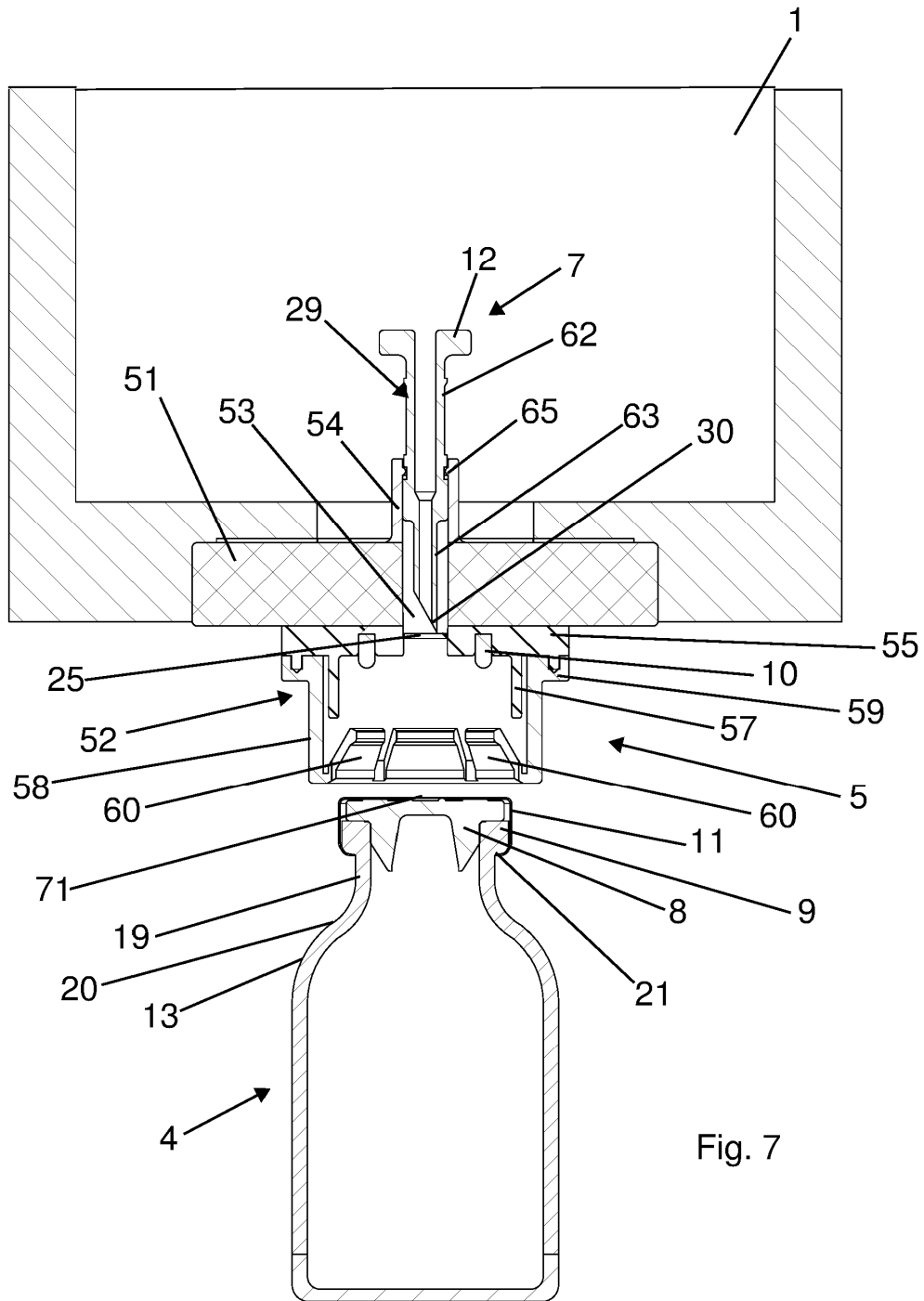
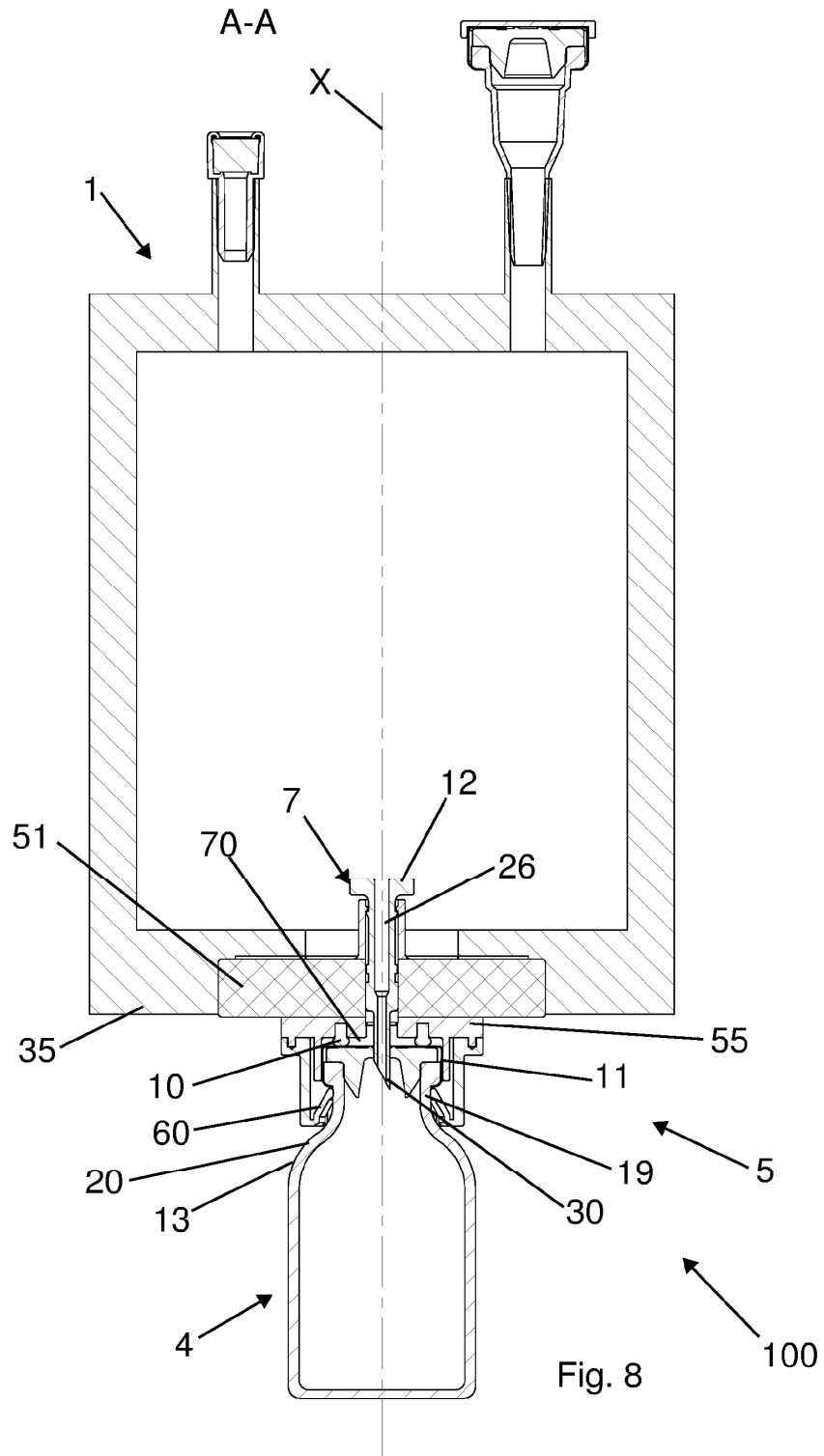


Fig. 7



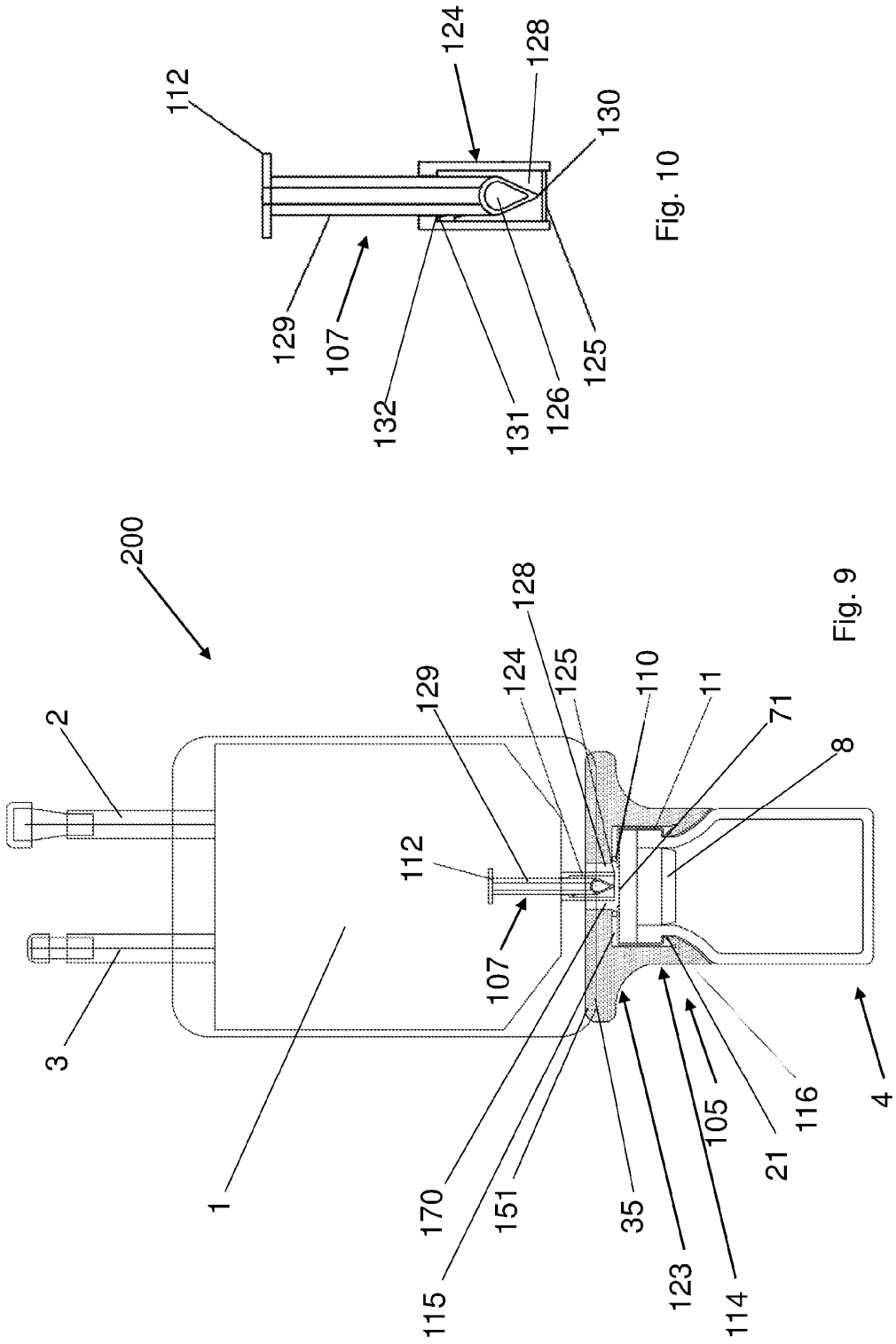


Fig. 10

Fig. 9