(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) **EP 2 645 982 B1**

(12) **FASCICULE DE BREVET EUROPEEN**

(45) Date de publication et mention de la délivrance du brevet:
22.04.2015 Bulletin 2015/17

(21) Numéro de dépôt: **11808670.1**

(22) Date de dépôt: **28.11.2011**

(51) Int Cl.:
A61J 1/20 *(2006.01)* ***B65D 51/28*** *(2006.01)*
B65D 81/32 *(2006.01)* *A61J 1/03* *(2006.01)*
A61J 1/06 *(2006.01)*

(86) Numéro de dépôt international:
PCT/FR2011/052795

(87) Numéro de publication internationale:
WO 2012/072934 (07.06.2012 Gazette 2012/23)

(54) **DISPOSITIF DE CONDITIONNEMENT, DE CONSERVATION ET DE PRÉPARATION EXTEMPORANÉE DE PLUSIEURS PRINCIPES ACTIFS.**

VORRICHTUNG ZUR VERPACKUNG, LAGERUNG UND UNMITTELBAREN ZUBEREITUNG VON MEHREREN WIRKSTOFFEN

DEVICE FOR PACKAGING, STORING, AND EXTEMPORANEOUSLY PREPARING A PLURALITY OF ACTIVE PRINCIPLES

(84) Etats contractants désignés:
AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR

(30) Priorité: **30.11.2010 FR 1059883**

(43) Date de publication de la demande:
09.10.2013 Bulletin 2013/41

(73) Titulaire: **Perovitch, Philippe**
33680 Le Temple (FR)

(72) Inventeur: **Perovitch, Philippe**
33680 Le Temple (FR)

(74) Mandataire: **CAPRI**
Caninet de Propriété Industrielle
33, rue de Naples
75008 Paris (FR)

(56) Documents cités:
EP-B1- 1 023 229
WO-A1-99/61339
WO-A1-2009/138644
WO-A2-2008/002160
WO-A2-2009/016309
WO-A2-2011/006589
FR-A1- 2 564 433
US-A1- 2002 030 056
US-A1- 2006 254 935
US-B1- 6 644 471

Il est rappelé que: Dans un délai de neuf mois à compter de la publication de la mention de la délivrance du brevet européen au Bulletin européen des brevets, toute personne peut faire opposition à ce brevet auprès de l'Office européen des brevets, conformément au règlement d'exécution. L'opposition n'est réputée formée qu'après le paiement de la taxe d'opposition. (Art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

EP 2 645 982 B1

Description

[0001] La présente invention concerne des dispositifs de conditionnement, de conservation et de préparation extemporanée de plusieurs principes actifs, notamment sous très faibles dosages et en particulier de principes actifs fragiles, labiles ou instables, en vue plus particulièrement de leur administration locale ou systémique, intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée ou par voie per-muqueuse buccale.

[0002] Le document WO2009138644 décrit un dispositif permettant de réaliser un mélange entre un principe actif, conservé en conditions hermétiques et stériles dans l'espace intérieur d'une tête mobile dudit dispositif, tête mobile munie d'un moyen de rupture, destiné à rompre une membrane étanche obturant un compartiment réservoir étanche sous-jacent, contenant un liquidé solvant du principe actif en référence, solvant lui aussi stérile. L'effraction de la membrane par le moyen de rupture de la tête mobile permet la dissolution extemporanée instantanée du principe actif déposé dans ladite tête mobile, lors de la rencontre entre principe actif et liquide de dissolution. Ce dispositif permet, sans aucune extériorisation des contenus et en atmosphère toujours étanche et stérile, de réaliser la mise en contact entre principe actif et solvant, afin d'obtenir la dissolution instantanée du principe actif. Plus particulièrement, ce dispositif permet la dissolution extemporanée en conditions stériles, de très faibles dosages de principe actif, typiquement de moins de 1 mg à quelques dizaines de milligrammes seulement, dosages infimes que la main de l'homme ne saurait manipuler sans générer déperdition ou altération ou encore contamination de leurs éléments secs ou liquides.

[0003] Le document WO2009016309 décrit de manière similaire un moyen de mise en dissolution de principe actif administrable par voie per-muqueuse buccale, sous forme de solution hydro-alcoolique à haut degré d'Éthanol, contenue dans un réservoir étanche, scellé par une membrane perforable. Cette dissolution est obtenue après mélange extemporané interne audit dispositif, entre principe actif et solvant. Le dispositif permet aussi l'administration thérapeutique de la solution de faible volume (typiquement inférieur à 5 ml), par son dépôt précis au contact d'une zone muqueuse buccale, au moyen d'une canule formant la partie supérieure dudit dispositif.

[0004] Or, dans ces dispositifs, le principe actif est simplement déposé lors du conditionnement dans des enceintes constitutives de chacun des deux dispositifs, en l'occurrence dans les documents WO2009138644 et WO2009016309, les parois de la tête mobile et aussi le plancher constitué par la membrane perforable, laquelle peut soutenir ledit principe actif, tout en obturant de manière étanche le réservoir de solvant. Cependant, il apparaît qu'un certain nombre de conditions d'optimisation de la protection du principe actif ne se trouvent pas réalisées de manière totalement satisfaisante dans chacun de ces deux dispositifs, puisque ce principe actif demeure placé en contact intime avec les matériaux constitutifs de ces mêmes enceintes et supports, lesquels ne remplissent généralement pas les meilleures conditions et qualités actuellement exigibles des matériaux de conservation pour des principes actifs pharmaceutiques. En fait, même déposé par exemple sous forme de lyoc au contact d'une membrane obturante inerte, il peut se produire une perte de qualité du principe actif, ce par le simple contact entre principe actif et air ambiant et/ou principe actif et paroi polymérique interne du contenant. Ainsi les meilleures conditions de stabilité du principe actif ne sont pas garanties, puisqu'il peut y avoir migration de certains composants, en particulier polymériques, depuis les parois du contenant vers le principe actif pharmaceutique, très souvent labile qui s'y trouve déposé. À cet effet, les Autorités Sanitaires exigent toujours que soient réalisées de longues études de contrôle portant sur les possibles échanges, dégradations et pollutions, par migrations de résidus depuis les parois du contenant vers le principe actif ou par altération du principe actif à leur seul contact. Les documents FR2564433, EP1023229, US2002030056 et US6644471 décrivent d'autres dispositifs de l'art antérieur.

[0005] La présente invention a pour objet de surmonter les inconvénients susmentionnés des dispositifs existants, et notamment ceux des documents WO2009138644 et WO2009016309, en facilitant leur industrialisation et leurs procédés de conditionnement des substances, tout en leur apportant des compétences supplémentaires, en particulier l'exploitation facilitée de préparations complexes à composants et/ou solvants multiples.

[0006] La présente invention a notamment pour but d'améliorer en les simplifiant les modalités et les coûts de la fabrication industrielle de ces dispositifs, afin de mieux garantir la protection, la conservation et la qualité intrinsèque à long terme - pour au moins trois ans de délai de péremption - de plusieurs principes actifs introduits dans ces mêmes dispositifs, principes actifs souvent extrêmement fragiles et très coûteux (parfois plusieurs milliers d'euros par dose).

[0007] La présente invention a aussi pour objet de proposer une solution technique simple qui va, sans complexifier ni renchérir les fabrications des dispositifs considérés, permettre de prévenir tout risque de contaminations et/ou dégradations chimiques des principes actifs dans le temps, par exemple dans le cadre d'une possible interaction contenu/contenant, et ainsi prévenir les exigences d'études et contrôles issus de la Réglementation.

[0008] La présente invention propose en particulier, de confier à la membrane séparatrice, située entre compartiment sec et compartiment liquidien, une double compétence: tout en demeurant une membrane d'étanchéité intercompartimentale perforable, elle présente désormais une capacité de contenant de principes actifs multiples, à la fois assemblés en son sein mais aussi parfaitement séparés les uns des autres.

[0009] La présente invention a donc pour objet un dispositif de conditionnement, de conservation et de prépa-

ration extemporanée de plusieurs principes actifs, comprenant un réservoir, comportant au moins un compartiment destiné à contenir au moins un volume de liquide, ledit réservoir comportant un col définissant une ouverture de distribution du réservoir, une tête mobile par rapport audit réservoir entre une première position de conservation dans laquelle ladite tête est en position distale par rapport au corps et une seconde position de préparation dans laquelle ladite tête est en position proximale par rapport au corps, des moyens de fermeture étanche du col dudit réservoir, et des moyens de rupture desdits moyens de fermeture étanche, lesdits moyens de fermeture étanche étant formés par un blister étanche contenant au moins deux principes actifs, ledit blister comportant au moins deux compartiments séparés par des cloisons longitudinales et/ou transversales et/ou superposées, chaque compartiment contenant un principe actif, ledit blister étant fixé sur le col dudit réservoir pour le fermer de manière étanche, de telle sorte qu'après ouverture dudit blister par lesdits moyens de rupture, lesdits principes actifs entrent en contact avec le liquide et se dissolvent dans celui-ci.

[0010] Avantageusement, au moins un principe actif est sous forme solide.

[0011] Avantageusement, au moins un principe actif est sous forme de poudre, de lyoc, de lyophilisat, de comprimé ou de gel.

[0012] En variante, au moins un principe actif est sous forme liquide.

[0013] Avantageusement, ledit blister comporte une paroi extérieure tournée vers l'extérieur du réservoir et une paroi intérieure tournée vers l'intérieur du réservoir.

[0014] Avantageusement, ledit blister comporte une bride périphérique radialement externe fixée sur un bord radial dudit réservoir.

[0015] Avantageusement, ladite fixation est réalisée par des procédés de scellage à chaud ou de polymérisation par hautes fréquences ou de sertissage étanche par contrainte mécanique avec joints souples sous bague formée ou rétractile ou sertie.

[0016] Avantageusement, ledit blister est préalablement fabriqué, rempli avec lesdits principes actifs et scellés, avant d'être fixé de manière étanche sur ledit réservoir.

[0017] Avantageusement, un joint d'étanchéité est interposé entre la tête et le réservoir pour garantir l'étanchéité après ouverture du blister par les moyens de rupture.

[0018] Avantageusement, ledit liquide contenu dans le réservoir est un solvant ou une solution hydro-alcoolique.

[0019] Avantageusement, le volume dudit liquide contenu dans le réservoir est inférieur à 5 ml.

[0020] Avantageusement, ledit réservoir comporte une ouverture de remplissage opposée audit col du réservoir, ladite ouverture de remplissage étant, après remplissage dudit réservoir avec ledit liquide, scellée de manière étanche par un bouchon, avantageusement solidaire d'une palette de préhension.

[0021] Selon un premier mode de réalisation avantageux, ladite tête comporte un filtre et une membrane de prélèvement, un composant interne, de préférence en forme de cylindre creux, étant inséré dans ladite tête pour définir ladite chambre de prélèvement dans le volume délimité dans ledit composant interne entre ledit filtre et ladite membrane de prélèvement.

[0022] Avantageusement, les dimensions dudit composant interne sont modulables, pour définir des chambres de prélèvement de formes et volumes variables.

[0023] Selon un second mode de réalisation avantageux, ladite tête mobile comporte une canule dont l'orifice de distribution est obturé par un bouchon d'extrémité contenant des principes actifs solides ou liquides, maintenus dans ledit bouchon d'extrémité par une membrane de séparation, lesdits principes actifs étant libérés dans ladite canule par rupture de ladite membrane de séparation, avantageusement par un vissage complet dudit bouchon d'extrémité sur ledit orifice de distribution de ladite canule.

[0024] En variante, ladite tête mobile comporte une canule dont l'orifice de distribution est obturé par un bouchon d'extrémité contenant au moins un principe actif solide ou liquide, maintenu dans ledit bouchon d'extrémité par une membrane de séparation, ladite canule contenant également au moins un principe actif solide ou liquide, lesdits principes actifs étant mélangés dans ladite canule par rupture de ladite membrane de séparation, avantageusement par un vissage complet dudit bouchon d'extrémité sur ledit orifice de distribution de ladite canule.

[0025] Ces caractéristiques et avantages, et d'autres, de la présente invention, apparaîtront plus clairement à partir de la description détaillée suivante, faite en référence aux dessins joints, donnés à titre d'exemples non limitatifs, et sur lesquels,

- la figure 1 est une vue en perspective du dispositif selon un premier mode de réalisation avantageux de l'invention,
- la figure 2 est une vue schématique en coupe du dispositif de la figure 1, avant utilisation,
- les figures 3 et 4 représentent des vues schématiques de deux variantes de l'invention,
- les figures 5 à 7 représentent des vues schématiques de dessus de trois autres variantes de l'invention, et
- la figure 8 est une vue schématique en coupe d'un second mode de réalisation avantageux de l'invention.

[0026] Afin de rendre les dessins explicites, la proportion des échelles n'est pas nécessairement respectée.

[0027] En référence aux figures 1 et 2, il va être décrit un mode de réalisation avantageux de l'invention basé sur le dispositif du document WO 2009/138644. Il est entendu que la présente invention s'applique aussi à d'autres types de dispositifs, et notamment du type décrit

dans le document WO 2009/016309, qui sera plus précisément décrit en référence à la figure 8.

[0028] Dans l'exemple des figures 1 et 2, on a représenté un dispositif 10 comprenant un réservoir 12 qui peut être en toute matière évitant l'évaporation à travers la paroi et apte à prévenir l'action de la lumière ou de l'air sur le contenu. De préférence, le matériau constitutif du réservoir 12 ne relargue pas de substances constitutives indésirables au contact du solvant qu'il contient, en particulier un solvant aqueux. Ce réservoir comporte un col définissant une ouverture de distribution à travers laquelle le contenu dudit réservoir pourra être distribué.

[0029] Un tel réservoir est avantageusement en matière plastique monobloc épais ou en verre, de préférence opacifié, de qualité pharmaceutique, avec une haute résistance mécanique, de section quelconque, par exemple carrée, ovale, rectangulaire, triangulaire ou ronde.

[0030] Ce dispositif 10 comprend une tête 14, solidarisée de façon mobile au moins en translation par rapport au réservoir 12.

[0031] Cette tête 14 est mobile entre une première position de conservation dans laquelle ladite tête 14 est en position distale par rapport au réservoir 12 et une seconde position de préparation dans laquelle ladite tête 14 est en position proximale par rapport au réservoir 12.

[0032] Le réservoir 12 comprend au moins un compartiment destiné à contenir un très faible volume d'au moins un solvant pharmaceutique 22, tel que du sérum physiologique pour une application sous forme injectable, ou une solution hydro-alcoolique pour permettre l'administration des principes actifs en dissolution au contact de la muqueuse buccale.

[0033] Préférentiellement le volume de solvant dans un compartiment est un volume inférieur à 5ml, très préférentiellement inférieur à 1 ml.

[0034] Le col du réservoir 12 est obturé de manière étanche. Selon un aspect de l'invention, cette obturation étanche du col de réservoir est réalisée par une membrane en forme de blister disposant d'un volume interne d'accueil de substances, ci-après appelé blister 100, comprenant au moins deux compartiments destinés à contenir chacun une dose d'au moins un principe actif sous forme solide, par exemple sous forme de lyophilisat, poudre, comprimé ou gel polymérique spécifique, ou sous forme liquide. De façon préférée, le principe actif est sous forme pulvérulente ou lyophilisée.

[0035] La dose de principe actif dans un tel blister est préférentiellement une dose inférieure à 50 mg, préférentiellement inférieure à 10 mg, voire inférieure à 5 mg.

[0036] Le dispositif selon l'invention est adapté à des dosages variables selon le type de principes actifs considérés, leurs voies spécifiques d'administration et le nombre de composants et de compartiments différents du dispositif. Il est particulièrement adapté à l'administration de très faibles dosages de principes actifs, mais peut être utilisé pour des dosages plus importants.

[0037] Par principe actif on entend une substance ou une association de substances capable(s) de produire une activité pharmacologique démontrée sur des ensembles de tissus ou de récepteurs, extra ou intracellulaires, afin de réduire, prévenir ou corriger une affection aiguë ou chronique ou épidémique ou une dégénérescence particulière.

[0038] Le blister 100 comporte une bride périphérique radialement externe 110 adaptée à être fixée de manière étanche sur le bord du col du réservoir 12. Si le remplissage du réservoir 12 se fait par ledit col, la fixation du blister 100 se fera après remplissage. En variante, si le remplissage du réservoir 12 se fait par un autre passage de remplissage, par exemple par une ouverture de remplissage prévue dans le réservoir, placée dans une section quelconque dudit réservoir, par exemple sa partie basale, le remplissage peut se faire avantageusement après une fixation préalable du blister 100 sur le col du réservoir. La fixation dudit blister 100 pour obturation du col du réservoir 12 peut, par exemple, être réalisée par des procédés de scellage à chaud, ou de polymérisation par hautes fréquences, ou tous autres procédés usuels dans ces applications, ou encore par l'utilisation d'autres modalités compatibles et adaptées, comme le scellage par contrainte mécanique (bague formée ou rétractile ou sertie). Les figures 3 et 4 illustrent deux variantes de fixation du blister 100 sur le réservoir 12, avec la cavité du blister orientée respectivement vers l'intérieur (figure 3) ou vers l'extérieur (figure 4) du réservoir 12, après fixation. La figure 2 reprend la variante de la figure 3, mais il est entendu que ce n'est qu'un exemple de réalisation non limitatif. Ce blister 100 comporte une paroi extérieure 101 et une paroi intérieure 102. La paroi extérieure 101 est donc tournée vers l'extérieur du réservoir 12 et la paroi intérieure 102 est tournée vers l'intérieur du réservoir 12. Ces deux parois extérieure et intérieure 101, 102 sont de préférence parallèles l'une à l'autre, et sensiblement perpendiculaire à l'axe central longitudinal du réservoir 12.

[0039] La structure du blister pourra varier, par exemple selon le nombre de compartiments que l'on souhaite avoir. La figure 3 montre un blister avec deux compartiments 105a et 105b séparés par une cloison longitudinale 120, c'est-à-dire une cloison qui s'étend dans le sens de la largeur parallèlement aux parois supérieure et inférieure 101 et 102 du blister 100. La figure 4 comporte trois compartiments 105a, 105b et 105c séparés par deux cloisons longitudinales 120 et 130. La figure 6 décrit quatre compartiments 105a, 105b, 105c et 105d séparés par trois cloisons transversales 120', 130' et 140', c'est-à-dire des cloisons qui s'étendent dans le sens de la hauteur perpendiculairement aux parois supérieure et inférieure 101 et 102 du blister 100. La figure 7 décrit une structure complexe avec une cloison 120" en forme d'étoile vue de dessus, qui définit cinq compartiments, quatre compartiments 105a, 105b, 105c et 105d à l'extérieur de la cloison 120", et un compartiment 105e à l'intérieur de cette cloison 120". Bien entendu, un nombre quelconque de compartiments, et des cloisons de formes

quelconques souhaitables sont envisageables, et les exemples représentés ne sont donc pas limitatifs.

[0040] Avec le blister de l'invention, plusieurs principes actifs peuvent ainsi se trouver rassemblés sans difficulté en cet espace à la fois obturateur et contenant étanche perforable, pour autoriser la pratique des dissolutions internes extemporanées.

[0041] Avec ce blister obturateur perforable situé à l'intérieur du dispositif pour préparation extemporanée, lesdits principes actifs se trouvent concentrés au meilleur endroit de contact pour leur dissolution et en même temps, protégés de toutes dégradations ou altérations, qu'elles soient issues des parois des dispositifs ou réciproques entre différents constituants, puisqu'ils demeurent conservés strictement séparés les uns des autres dans ledit blister, éventuellement compartimenté ou encore stratifié. De cette manière, compte tenu de la compétence d'étanchéité liée à la qualité de ce blister obturateur, une barrière efficace sépare en continu les principes actifs de toute possible contamination chimique relevant de la rémanence des structures chimiques constitutives des matériaux de ces dispositifs et ce, jusqu'à leur mise en dissolution.

[0042] Les dépôts de principe(s) actif(s) peuvent ainsi être réalisés au sein dudit blister, sous toutes formes connues (poudre, lyoc, granule, grain, gel semi-solide, etc...).

[0043] Les poudres très faiblement dosées peuvent par exemple être très précisément déposées sans déperditions dans ces mêmes blisters, par des systèmes robotisés conçus à cet effet.

[0044] Il est à remarquer que ledit blister pourrait même comporter dans ses espaces internes disponibles, un compartiment de liquide. Dans le cas d'un blister obturateur disposant de compartiments sec et liquide, le conditionnement/remplissage du blister peut se dérouler en deux étapes successives, par exemple d'abord celui du compartiment sec (poudre, lyoc...) scellé dans une première opération, puis le compartiment liquide, rempli et scellé au cours d'une deuxième étape.

[0045] Dans le mode de réalisation des figures 1 et 2, la tête 14 comprend dans sa partie supérieure au moins une chambre de prélèvement 32 munie d'un filtre ou membrane filtrante 40, ce qui permet d'éviter toute contamination particulaire du principe actif dissous lors du prélèvement, en assurant une filtration mécanique de la solution avant ce prélèvement. Si nécessaire, le dispositif peut aussi comprendre plusieurs chambres de prélèvement.

[0046] La chambre de prélèvement 32 a de préférence une taille adaptée. Sa longueur est avantageusement supérieure ou égale à celle d'une aiguille de prélèvement, soit typiquement entre environ 8 et 40 mm, de telle manière qu'en bout de course une aiguille ne puisse jamais endommager le filtre 40 et aussi que l'extrémité de l'aiguille de prélèvement introduite, demeure plus constamment située au sein même du liquide à prélever.

[0047] Le filtre 40 présente préférentiellement un maillage compris entre 5 et 500 microns.

[0048] Le dispositif 10 des figures 1 et 2 comprend également des moyens de rupture 18 du blister 100 pour que les principes actifs entrent en contact avec le solvant 22 et se dissolvent dans celui-ci.

[0049] Selon un mode de réalisation préféré, les moyens de rupture 18 sont des moyens de découpe des parois 101 et 102 du blister 100, par exemple des moyens de perforation.

[0050] Le réservoir 12 et la tête 14 sont équipés de moyens de déplacement 30, 34 permettant un déplacement en translation de ladite tête 14 de la position distale à la position proximale. Dans le mode de réalisation préféré, les moyens de déplacement en translation comprennent par exemple un ensemble pas de vis 30 ou un dispositif baïonnette permettant la rotation maintenue, de préférence parcouru en totalité sur un quart de rotation seulement, et porté par le réservoir 12, plus particulièrement par le col de ce réservoir, et un filetage 34 de profil conjugué du pas de vis du contenant porté par la tête 14 de façon à coopérer par vissage.

[0051] Le contenant est aussi muni de moyens de verrouillage de sécurité de façon à interdire tout déplacement involontaire, en translation, de la tête 14 par rapport au réservoir 12. Les moyens de verrouillage comprennent avantageusement une bague 36 amovible, interposée entre la tête 14 en position distale et le réservoir 12. Cette bague 36 peut avoir un profil en C ou être une bande circulaire continue déchirable, qui vient se monter élastiquement sur le pas de vis 30 porté par le réservoir 12, interdisant le mouvement en translation de la tête 14 par rapport à ce réservoir 12.

[0052] Selon un autre aspect, la tête 14 est munie d'une membrane de prélèvement 38 souple et étanche, protectrice et perforable pour permettre le prélèvement. Cette membrane de prélèvement 38 est destinée à être perforée pour un prélèvement du contenu du dispositif 10 par seringue et aiguille stériles. Préférentiellement cette membrane de prélèvement 38, qui peut être en gomme latex médical stérile ou en polymère, est fixée sur la tête et protégée par un capuchon de protection 42 maintenu, par exemple via une fixation 45 par vissage ou clipsage ou sertissage, sur la tête 14. Ce capuchon 42, peut comporter une ouverture axiale centrale fermée par une languette de sécurité amovible 44, protectrice de la stérilité de ladite membrane de prélèvement 38.

[0053] Lorsque le praticien souhaite administrer la composition médicamenteuse, il lui suffit de retirer la bague 36 par simple traction puis de visser la tête 14. Il se produit alors un déplacement en translation de ladite tête qui amène les moyens de rupture 18 à ouvrir les parois 101 et 102 du blister qui assurait la fermeture étanche du réservoir 12 et la séparation entre le solvant 22 et les principes actifs, permettant aux principes actifs de se dissoudre dans le solvant. Pour une meilleure dissolution, il est préférable d'agiter la solution pendant quelques secondes. Le retrait de la languette de sécurité 44 permet d'accéder à la membrane de prélèvement 38 à travers

l'ouverture centrale axiale du capuchon 42. En variante, le capuchon 42 peut aussi être amovible de la tête 14, par exemple dévissable. L'utilisateur n'a plus qu'à perforer la membrane de prélèvement 38 à l'aide d'une mini seringue et d'une aiguille stériles pour prélever le contenu du dispositif. Le dispositif étant tenu de manière verticale, la membrane de prélèvement 38 vers le bas, l'utilisateur peut alors injecter à travers la membrane 38, un volume d'air de préférence au moins supérieur au double du volume de solution médicamenteuse qu'il souhaite prélever, afin de créer une pression d'air positive interne dans la partie supérieure du dispositif lors de l'extraction du liquide et ainsi, faciliter le passage de la solution thérapeutique à travers le filtre 40. Il récupère par aspiration dans la seringue de prélèvement le volume désiré de la solution contenue dans le dispositif 10 et dépose ce volume à l'endroit escompté, par exemple dans la chambre antérieure de l'oeil dans le cas de la prévention des infections post-phacocystectomie.

[0054] L'aiguille stérile portée par une seringue adéquate permet l'administration immédiate de la solution reconstituée, quelle que soit la voie d'administration, intra-ophtalmique, intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, intra-articulaire, intra-cavitaire.

[0055] Ainsi, le principe actif est dissous dans le solvant juste avant son administration, ce qui prévient toute dégradation prématurée.

[0056] Une dose requise de principe actif est administrée de façon précise et contrôlée.

[0057] Ainsi que cela vient d'être décrit, les dimensions du dispositif ont été maximisées pour permettre de mieux faire apparaître les détails de constitution mais il faut prendre en compte le fait qu'il peut s'agir d'un contenant de 0,01 ml à 5 ml, dispositif extrêmement petit et difficile à manipuler.

[0058] Une palette de préhension 46, disposée avantageusement en partie inférieure du réservoir 12, peut aussi être prévue. Cette palette de préhension 46 permet une bonne saisie en pince bidigitale, malgré la petitesse du contenant afin de permettre à l'utilisateur de manoeuvrer la tête 14 en rotation. Cette palette 46 peut aussi former une extension d'un bouchon de fermeture étanche d'une ouverture de remplissage qui serait prévue dans la base du réservoir 12. La palette 46 apporte aussi un avantage de manipulation après rotation de la tête par rapport au réservoir et après retrait de la languette de sécurité 44, à savoir celui d'autoriser un prélèvement aisé du contenu à l'aide d'un dispositif adapté à cette manipulation.

[0059] De plus, la tête 14 peut comporter sur sa surface extérieure périphérique des moyens de préhension facilitée 50, comme des ailettes d'appui.

[0060] Les avantages liés à l'utilisation d'un blister obturateur sont nombreux:

- lors de la perforation dudit blister, les principes actifs sont dissous extemporanément et simultanément à la rencontre avec la solution liquide délivrée par cette rupture; ils se trouvent de ce fait idéalement assemblés pour leur meilleure dissolution en un seul temps, puisque mis au contact du liquide exprimé lors de la rupture à ce même point de l'ensemble blister,
- le blister, lorsque compartimenté, présente l'avantage de pouvoir contenir plusieurs principes actifs qui ne seraient jamais compatibles entre eux dans le temps s'ils devaient demeurer en contiguïté et surtout, de les protéger de manière parfaitement étanche et séparée,
- l'invention répond de la manière la plus appropriée aux recommandations des Autorités de Santé, soucieuses de prévenir des échanges prolongés et migrations par contact entre principe(s) actif(s) et les parois du contenant; en effet, grâce à l'invention, la solution thérapeutique étant mise en forme au seul instant de son usage médical, elle ne sera pas en contact plus de quelques secondes avec les matériaux pariétaux du contenant avant d'en être extraite, pour administration, soit un délai dépourvu de conséquences vraiment mesurables,
- sur le plan pharmaceutique, le blister garantit une protection optimale des principes actifs considérés, puisqu'à travers l'usage très répandu depuis des décennies de ces structures composites, par exemple de type métalloplastique, se trouve employé un moyen extrêmement répandu dans les industries pharmaceutiques et leurs sous-traitants, moyen longuement évalué comme parfaitement adapté à la plupart des principes actifs pharmaceutiques et à leurs particularités spécifiques, pour leur meilleure conservation dans le temps, ce sous des formulations diversifiées,
- l'invention simplifie considérablement le procédé de fabrication industrielle, puisqu'elle permet de réaliser une double opération par le même moyen, à savoir obturer le réservoir de solvant et en même temps, rassembler et protéger les principes actifs dans les meilleures conditions de stabilité requises sur plusieurs années, tout en les plaçant dans les meilleures dispositions possibles pour leur mise en solution, à savoir au contact proximal du liquide solvant,
- l'invention permet aussi, de manière extrêmement avantageuse et économique par rapport aux techniques antérieures, de mettre en oeuvre des programmes de fabrication distincts dans le temps, à savoir le conditionnement du blister obturateur étanche contenant les principes actifs, le remplissage du réservoir de solvant, et l'obturation du réservoir par ce même blister, sans aucune contrainte de simultanéité pour des opérations également exigeantes, toujours réalisées en atmosphère et conditions stériles.

[0061] L'invention simplifie donc considérablement le conditionnement des principes actifs concernés, surtout s'il s'agit de très faibles dosages et garantit leur qualité pharmaceutique maintenue dans le temps.

[0062] La fabrication et le remplissage de ces blisters de très faibles dimensions, comportant un ou plusieurs compartiments séparés ou une ou plusieurs strates de remplissage superposées, chacun(e) recélant de faibles dosages de principes actifs, peuvent être réalisés par des machines automatiques conventionnelles de remplissage/scellage pour conditionnements pharmaceutiques de microdosages, par exemple du type « Xcelodose » proposé par Capsugel Inc., ou encore, les appareils de microdosage avec délivrance unitaire du type Quantos Dosing de la société Mettler Toledo.

[0063] Selon un autre aspect, le dispositif des figures 1 et 2, adapté à la préparation extemporanée de solutions stériles injectables, comporte un composant interne 200 qui peut être placé au contact des parois de la chambre de prélèvement 32, laquelle se trouvera de ce fait modifiée en dimensions, et particulièrement en section, en hauteur et en volume. Ce composant interne 200, de préférence réalisé sous la forme d'un cylindre creux, peut être introduit dans ladite chambre de prélèvement 32 pour fournir plusieurs fonctions :

1°/ maintenir le filtre ou membrane filtrante 40 de la tête mobile 14, par exemple en coinçant ledit filtre entre le bord inférieur du cylindre (dans la position de la figure 2) et un épaulement interne approprié de la tête mobile 14,

2°/ maintenir la membrane protectrice 38 de la tête mobile 14, par exemple en coinçant ladite membrane entre le bord supérieur du cylindre (dans la position de la figure 2) et le capuchon de protection 42 ; ceci permet aussi de mieux assurer, du fait de la contrainte exercée, l'étanchéité de la tête au niveau de cette membrane protectrice 38,

3°/ simplifier l'assemblage du filtre 40 et de la membrane protectrice 38,

4°/ possibilité d'utiliser le volume interne dudit cylindre comme contenant d'un principe actif supplémentaire, qui y serait déposé sous quelque forme appropriée ; on comprend ici que le corps dudit cylindre 200 peut être constitué d'un matériau parfaitement inerte et par là-même, dépourvu de toute rémanence chimique, par exemple verre ou métal, de sorte que le principe actif qui s'y trouverait déposé au contact n'en ressentira pas d'altérations,

5°/ créer une chambre de prélèvement 32 de volume et de hauteur modulables, volume défini par la cavité interne disponible dudit cylindre, avec une capacité déterminée spécifiquement pour chaque application à des principes actifs particuliers ; avec ce cylindre modulable, l'invention permet d'obtenir une colonne liquidienne interne à ladite chambre de prélèvement, de telle façon que se trouvant établie sur une hauteur adaptée, ladite colonne liquidienne demeure toujours suffisamment étroite en largeur ou en section pour que l'extrémité de l'aiguille aspirante qui a été introduite à travers la membrane stérile perforable 38, reste en présence d'une quantité suffisante de liquide à aspirer, de sorte que lors d'un prélèvement conventionnel en position verticale, l'aiguille de prélèvement va demeurer plus constamment au contact de la solution qu'elle prélève sans aspirer de l'air.

[0064] Il est à noter que l'utilisation de ce cylindre se combine avantageusement à l'utilisation du blister décrit précédemment, mais que le cylindre pourrait aussi être mis en oeuvre de manière indépendante dudit blister. En particulier, un tel cylindre peut s'utiliser très avantageusement dans un dispositif tel que décrit dans le document WO 2009/138644.

[0065] Il est à noter que l'utilisation du blister 100 a été exposée ci-dessus en référence aux figures 1 et 2 pour un dispositif du type de celui décrit dans le document WO2009138644. Bien entendu, ce blister pourrait aussi être utilisé sur d'autres types de dispositifs, par exemple du type décrit dans le document WO2009016309, comme illustré schématiquement sur la figure 8. Dans ce second mode de réalisation, il est décrit un dispositif pour l'administration per-muqueuse buccale de principes actifs mis en solution hydro-alcoolique. Les éléments constitutifs similaires comportent la même référence numérique. Le dispositif 10 comporte un réservoir 12, typiquement en plastique ou en verre, contenant un faible volume d'une solution hydro-alcoolique 23. Le réservoir est obturé de manière étanche par une structure de blister 100 contenant plusieurs principes actifs. La structure et la fonction du blister 100 peuvent être identiques ou similaires à celles décrites précédemment en référence au premier mode de réalisation, et représentées sur les figures 3 à 7. Ce blister rend un service exclusif en permettant le mélange extemporané de principes actifs labiles avec une solution hydro-alcoolique afin de permettre une administration thérapeutique systémique instantanée, par cette voie per-muqueuse buccale. Le col du réservoir 12 peut comporter un pas de vis 30 sur lequel peut par exemple se visser un filetage 34 dans une tête mobile 14. Une bande de sécurité 36 est avantageusement prévue pour empêcher tout déplacement non souhaité de la tête 14 par rapport au réservoir 12. Cette tête mobile 14 comporte une canule 141 définissant un tube avec prise d'air 142. L'orifice de distribution de la canule 141 peut être obturé par un bouchon d'extrémité 143. Ce bouchon d'extrémité 143 peut aussi contenir au moins deux principes actifs, qu'ils soient sous forme solide ou liquide, retenus dans ledit bouchon d'extrémité par une membrane séparatrice appropriée. Ces principes actifs sont susceptibles de se trouver libéré dans l'espace libre de la canule 141 par rupture de ladite membrane de séparation, ce qui peut être réalisé par exemple par un vissage complet dudit bouchon d'extrémité 143 sur l'orifice de distribution de la canule 141. En variante, le bouchon peut comporter au moins un principe actif et ladite canule 141 peut elle aussi contenir au moins un principe actif. Dans ce cas, les principes actifs peuvent aussi se mélanger dans la canule, notamment par vissage complet dudit bouchon d'extrémité. Dans l'exemple de la figure

8, le remplissage liquidien du réservoir 12 est réalisé non par le col du réservoir fermé par le blister 100, mais par une ouverture de remplissage 121 prévue à la base dudit réservoir, et donc opposée audit col. Dans ce cas particulier, ledit réservoir est clos par un bouchon étanche 400, qui peut être solidaire de la palette de préhension 46, bouchon étanche qui fait avantageusement l'objet d'un scellage définitif après ce même remplissage. On comprend aussitôt que cette mise en oeuvre procure un avantage technique déterminant, à savoir celui de permettre l'assemblage complet du dispositif et la pose du blister d'obturation du réservoir dans des conditions facilitées de propreté et sécheresse. Le réservoir peut ainsi être rempli en toute dernière phase, de manière automatisée, dès que nécessaire, alors que l'ensemble du dispositif est déjà prêt. Les modalités et l'organisation des séquences de fabrication et d'assemblage deviennent ainsi extrêmement souples, le réservoir pouvant être rempli dès que nécessaire sur des produits déjà complets, réduisant la contrainte des délais de fabrication.

[0066] Selon encore un autre aspect avantageux, tant pour le premier mode de réalisation des figures 1 et 2 pour solutions injectables que pour le second mode de réalisation de la figure 8 pour administration per-muqueuse buccale de principes actifs mis en solution hydro-alcoolique, un joint d'étanchéité 300 peut être disposé à l'intérieur de la partie de la tête 14 qui reçoit le filetage 34, pour garantir l'étanchéité du dispositif après perforation, lorsque le vissage de la tête 14 vient en butée sur le bord supérieur du col du réservoir 12. La compression de ce joint 300 entre les deux sections de la tête 14 et du réservoir 12 garantit la réalisation d'une étanchéité complète et suffisante compte tenu du court délai d'utilisation du produit lorsqu'il a été constitué.

[0067] De préférence, dans un dispositif du premier mode de réalisation des figures 1 et 2, à savoir un dispositif du type décrit dans le document WO2009138644 pour solutions injectables, le dispositif contiendra de préférence une quantité de principe actif et un volume liquidien de dissolution légèrement supérieurs aux dosages thérapeutiques utiles, ceci afin de ne pas risquer un défaut de produit, qu'il soit lié à une perte par confinement résiduel interne au dispositif ou à une erreur de manipulation lors du prélèvement.

[0068] Diverses modifications sont possibles pour un homme du métier sans sortir du cadre de la présente invention tel que défini par les revendications annexées. En particulier, les diverses caractéristiques et fonctionnalités du dispositif décrites dans les différents modes de réalisation et variantes peuvent être combinées entre elles d'une quelconque façon appropriée.

Revendications

1. Dispositif (10) de conditionnement, de conservation et de préparation extemporanée de plusieurs principes actifs, comprenant :

- un réservoir (12), comportant au moins un compartiment destiné à contenir au moins un volume de liquide, ledit réservoir (12) comportant un col définissant une ouverture de distribution du réservoir (12),
- une tête (14) mobile par rapport audit réservoir entre une première position de conservation dans laquelle ladite tête (14) est en position distale par rapport au réservoir (12) et une seconde position de préparation dans laquelle ladite tête (14) est en position proximale par rapport au réservoir (12),
- des moyens de fermeture étanche (100) du col dudit réservoir (12), et
- des moyens de rupture (18) desdits moyens de fermeture étanche (100),

caractérisé en ce que lesdits moyens de fermeture étanche (100) sont formés par un blister étanche contenant au moins deux principes actifs, ledit blister (100) comportant au moins deux compartiments (105a, 105b, 105c, ...) séparés par des cloisons longitudinales et/ou transversales et/ou superposées (120 ; 120' ; 120" ; 130 ; 130' ; 140', ...), chaque compartiment contenant un principe actif, ledit blister étant fixé sur le col dudit réservoir (12) pour le fermer de manière étanche, de telle sorte qu'après ouverture dudit blister (100) par lesdits moyens de rupture (18), lesdits principes actifs entrent en contact avec le liquide et se dissolvent dans celui-ci.

2. Dispositif selon la revendication 1, dans lequel au moins un principe actif est sous forme solide.

3. Dispositif selon la revendication 2, dans lequel au moins un principe actif est sous forme de poudre, de lyoc, de lyophilisat, de comprimé ou de gel.

4. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel au moins un principe actif est sous forme liquide.

5. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel ledit blister (100) comporte une paroi extérieure (101) tournée vers l'extérieur du réservoir (12) et une paroi intérieure (102) tournée vers l'intérieur du réservoir (12).

6. Dispositif selon la revendication 5, dans lequel ledit blister (100) comporte une bride périphérique radialement externe (110) fixée sur un bord radial dudit réservoir (12).

7. Dispositif selon la revendication 6, dans lequel ladite fixation est réalisée par des procédés de scellage à chaud ou de polymérisation par hautes fréquences ou de sertissage étanche par contrainte mécanique avec joints souples sous bague formée ou rétractile

ou sertie.

8. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel ledit blister (100) est préalablement fabriqué, rempli avec lesdits principes actifs et scellés, avant d'être fixé de manière étanche sur ledit réservoir (12).

9. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel un joint d'étanchéité (300) est interposé entre la tête (14) et le réservoir (12) pour garantir l'étanchéité après ouverture du blister (100) par les moyens de rupture (18).

10. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel ledit liquide contenu dans le réservoir (12) est un solvant (22) ou une solution hydro-alcoolique (23).

11. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le volume dudit liquide contenu dans le réservoir (12) est inférieur à 5 ml.

12. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel ledit réservoir (12) comporte une ouverture de remplissage (121) opposée audit col du réservoir, ladite ouverture de remplissage (121) étant, après remplissage dudit réservoir avec ledit liquide, scellée de manière étanche par un bouchon (400), avantageusement solidaire d'une palette de préhension (46).

13. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel ladite tête (14) comporte un filtre (40) et une membrane de prélèvement (38), un composant interne (200), de préférence en forme de cylindre creux, étant inséré dans ladite tête (14) pour définir une chambre de prélèvement (32) dans le volume délimité dans ledit composant interne (200) entre ledit filtre (40) et ladite membrane de prélèvement (38).

14. Dispositif selon la revendication 13, dans lequel les dimensions dudit composant interne (200) sont modulables, pour définir des chambres de prélèvement de formes et volumes variables.

15. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, dans lequel ladite tête mobile (14) comporte une canule (141) dont l'orifice de distribution est obturé par un bouchon d'extrémité (143) contenant des principes actifs solides ou liquides, maintenus dans ledit bouchon d'extrémité (143) par une membrane de séparation, lesdits principes actifs étant libérés dans ladite canule (141) par rupture de ladite membrane de séparation, avantageusement par un vissage complet dudit bouchon d'extrémité (143) sur ledit orifice de distribution de ladite canule (141).

16. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, dans lequel ladite tête mobile (14) comporte une canule (141) dont l'orifice de distribution est obturé par un bouchon d'extrémité (143) contenant au moins un principe actif solide ou liquide, maintenu dans ledit bouchon d'extrémité (143) par une membrane de séparation, ladite canule (141) contenant également au moins un principe actif solide ou liquide, lesdits principes actifs étant mélangés dans ladite canule (141) par rupture de ladite membrane de séparation, avantageusement par un vissage complet dudit bouchon d'extrémité (143) sur ledit orifice de distribution de ladite canule (141).

Patentansprüche

1. Vorrichtung (10) zur Verpackung, Lagerung und unmittelbaren Zubereitung mehrerer Wirkstoffe, umfassend:

- ein Reservoir (12), welches zumindest eine zur Aufnahme zumindest eines FlüssigkeitsVolumens vorgesehene Kammer aufweist, wobei das Reservoir (12) einen Hals aufweist, welcher eine Ausgabe /Verteilungs-Öffnung des Reservoirs (12) definiert,
- einen Kopf (14), welcher bezüglich des genannten Reservoirs zwischen einer ersten Lagerungs-Position, in welcher der Kopf (14) sich in distaler Position bezüglich des Reservoirs (12) befindet, und einer zweiten Zubereitungs-Position, in welcher sich der Kopf (14) in einer proximalen Position bezüglich des Reservoirs (12) befindet, bewegbar ist,
- abdichtende Verschlussvorrichtung(en) (100) für den Hals des genannten Reservoirs (12), und
- Einreiß-Vorrichtung(en) (18) für die genannten abdichtenden Verschlussvorrichtungen (100),

dadurch gekennzeichnet, dass die genannten abdichtende(n) Verschlussvorrichtungen (100) von einem dichten Blister gebildet werden, welcher zumindest zwei Wirkstoffe enthält, wobei der genannte Blister (100) zumindest zwei von längs und/oder quer und/oder überlagert verlaufenden Trennwänden (120; 120';120"; 130; 130';140',...) getrennte Kammern (105a, 105b, 105c,...) aufweist, wobei jede Kammer einen Wirkstoff enthält, wobei der genannte Blister am Hals des genannten Reservoirs (12) derart befestigt ist, dass er diesen dicht abschließt, derart, dass nach Öffnen des Blisters (100) mittels der genannten Einreiß-Vorrichtungen (18) die genannten Wirkstoffe mit der Flüssigkeit in Kontakt kommen und sich in dieser auflösen.

2. Vorrichtung gemäß Anspruch 1, wobei zumindest ein Wirkstoff in fester Form vorliegt.

3. Vorrichtung gemäß Anspruch 2, wobei zumindest ein Wirkstoff in Form von Pulver, Lyoc, Lyophilisat, Tablette oder Gel vorliegt.

4. Vorrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Wirkstoff in flüssiger Form vorliegt.

5. Vorrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der genannte Blister (100) eine der Außenseite des Reservoirs (12) zugewandte Außenwand (101) und eine der Innenseite des Reservoirs (12) zugewandte Innenwand (102) aufweist.

6. Vorrichtung gemäß Anspruch 5, wobei der genannte Blister (100) einen in Radialrichtung außen angeordneten Umfangs-Flansch (110) aufweist, welcher an einem Radial-Saum des genannten Reservoirs (12) befestigt ist.

7. Vorrichtung gemäß Anspruch 6, wobei die genannte Befestigung mittels Verfahren zur Wärme-Versiegelung oder Hochfrequenz-Polymerisation oder abdichtendem Falzen mittels mechanischer Spannung mittels flexibler ringförmiger Dichtung(en)/Näht(en), welche am Ausgang gebildet oder von/auf diesem/diesen zurückgezogen werden können, realisiert ist.

8. Vorrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Blister (100) vorab hergestellt, mit den genannten Wirkstoffen gefüllt und versiegelt wird, bevor er in dichter Weise auf/an dem genannten Reservoir (12) befestigt wird.

9. Vorrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei eine Dicht-Verbindung (300) zwischen dem Kopf (14) und dem Reservoir (12) zwischengeschaltet ist, um die Dichtheit nach Öffnen des Blisters (100) mittels der Einreiß-Vorrichtung(en) (18) sicherzustellen.

10. Vorrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die im Reservoir (12) enthaltene genannte Flüssigkeit ein Lösungsmittel (22) oder eine hydro-alkoholische Lösung (23) ist.

11. Vorrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Volumen der im Reservoir (12) enthaltenen genannten Flüssigkeit weniger als 5 ml beträgt.

12. Vorrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das genannte Reservoir (12) eine Füll-Öffnung (121) aufweist, welche dem genannten Hals des Reservoirs entgegengesetzt angeordnet ist, wobei die genannte Füll-Öffnung (121) nach Füllen des genannten Reservoirs mit der genannten Flüssigkeit mittels eines Verschlusses (400) dicht versiegelt wird, welcher vorzugsweise mit einer Greif-Platte (46) verbunden ist.

13. Vorrichtung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der genannte Kopf (14) aufweist: ein Filter (40) und eine Entnahme-Membran (38), eine innere Komponente (200), vorzugsweise in Hohlzylinder-Form, welche in den genannten Kopf (14) eingefügt ist, um eine Entnahme-Kammer (32) in dem Volumen zu definieren, welches in der genannten inneren Komponente (200) zwischen dem genannten Filter (40) und der genannten Entnahme-Membran (38) abgegrenzt ist.

14. Vorrichtung gemäß Anspruch 13, wobei die Maße der genannten inneren Komponente (200) modulierbar sind, um Entnahme-Kammern mit variablen Formen und Volumina zu definieren.

15. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei der genannte bewegbare Kopf (14) eine Kanüle (141) aufweist, deren Austritts-Öffnung mittels eines End-Verschlusses (143) verschlossen ist, welche(r) feste oder flüssige Wirkstoffe enthält, welche mittels einer Trennungs-Membran in dem genannten End-Verschluss (143) gehalten werden, wobei die genannten Wirkstoffe bei Einreißen der genannten Trennungs-Membran, vorzugsweise mittels eines vollständigen Schraubens des genannten End-Verschlusses (143) auf/in die genannte Austritts-Öffnung der genannten Kanüle (141) in die genannte Kanüle (141) freigesetzt werden.

16. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei der genannte bewegbare Kopf (14) eine Kanüle (141) aufweist, deren Austritts-Öffnung mittels eines End-Verschlusses (143) verschlossen ist, welche(r) zumindest einen festen oder flüssigen Wirkstoff enthält, welche(r) mittels einer Trennungs-Membran in dem genannten End-Verschluss (143) gehalten wird/werden, wobei die genannte Kanüle (141) ebenfalls zumindest einen festen oder flüssigen Wirkstoff enthält, wobei die genannten Wirkstoffe in der genannten Kanüle (141) bei Einreißen der genannten Trennungs-Membran, vorzugsweise mittels eines vollständigen Schraubens des genannten End-Verschlusses (143) in/auf die genannte Austritts-Öffnung der genannten Kanüle (141) gemischt werden.

Claims

1. A device (10) for packaging, conserving, and extemporaneously preparing a plurality of active principles, said device comprising:

• a reservoir (12) having at least one compartment for containing at least one volume of liquid, said reservoir (12) including a neck that defines a dispenser opening of the reservoir (12);
• a head (14) that is movable relative to said reservoir between a first position for conservation, in which said head (14) is in its distal position relative to the reservoir (12), and a second position for preparation, in which said head (14) is in its proximal position relative to the reservoir (12);
• leaktight closure means (100) for closing the neck of said reservoir (12); and
• rupture means (18) for rupturing said leaktight closure means (100);

the device being **characterized in that** said leaktight closure means (100) are formed by a leaktight blister that contains at least two active principles, said blister (100) having at least two compartments (105a, 105b, 105c, ...) that are separated by longitudinal and/or transverse and/or superposed partitions (120; 120'; 120"; 130; 130'; 140', ...), each compartment containing an active principle, said blister being fastened on the neck of said reservoir (12) so as to close it in leaktight manner, such that after opening said blister (100) by said rupture means (18), said active principles enter into contact with the liquid and dissolve therein.

2. A device according to claim 1, wherein at least one active principle is in solid form.

3. A device according to claim 2, wherein at least one active principle is in the form of a powder, an ODT, a lyophilisate, a tablet, or a gel.

4. A device according to any preceding claim, wherein at least one active principle is in liquid form.

5. A device according to any preceding claim, wherein said blister (100) includes an outer wall (101) that faces towards the outside of the reservoir (12), and an inner wall (102) that faces towards the inside of the reservoir (12).

6. A device according to claim 5, wherein said blister (100) includes a radially-outer peripheral flange (110) that is fastened on a radial edge of said reservoir (12).

7. A device according to claim 6, wherein said fastening is achieved by heat-sealing or high-frequency polymerization methods, or by leaktight crimping by mechanical stress with flexible gaskets under a formed or heat-shrink or crimped ring.

8. A device according to any preceding claim, wherein said blister (100) is manufactured beforehand, filled with said active principles and sealed, before being fastened in leaktight manner on said reservoir (12).

9. A device according to any preceding claim, wherein a sealing gasket (300) is interposed between the head (14) and the reservoir (12) so as to guarantee sealing after the blister (100) has been opened by the rupture means (18) .

10. A device according to any preceding claim, wherein said liquid contained in the reservoir (12) is a solvent (22) or a hydro-alcoholic solution (23).

11. A device according to any preceding claim, wherein the volume of said liquid contained in the reservoir (12) is less than 5 mL.

12. A device according to any preceding claim, wherein said reservoir (12) includes a filling opening (121) that is remote from said neck of the reservoir, said filling opening (121) being sealed in leaktight manner by a stopper (400) after filling said reservoir with said liquid, said stopper advantageously being secured to a grip tab (46).

13. A device according to any preceding claim, wherein said head (14) includes a filter (40) and a dose-taking membrane (38), an internal component (200), preferably in the shape of a hollow cylinder, being inserted into said head (14) so as to define a dose-taking chamber (32) in the volume defined in said internal component (200) between said filter (40) and said dose-taking membrane (38).

14. A device according to claim 13, wherein the dimensions of said internal component (200) can be varied, so as to define dose-taking chambers of shapes and volumes that vary.

15. A device according to any one of claims 1 to 12, wherein said movable head (14) includes a cannula (141) having a dispenser orifice that is closed by an end stopper (143) that contains solid or liquid active principles that are held in said end stopper (143) by a separator membrane, said active principles being released into said cannula (141) by rupturing said separator membrane, advantageously by tightening said end stopper (143) fully onto said dispenser orifice of said cannula (141).

16. A device according to any one of claims 1 to 12, wherein said movable head (14) includes a cannula (141) having a dispenser orifice that is closed by an end stopper (143) that contains at least one solid or liquid active principle that is held in said end stopper (143) by a separator membrane, said cannula (141) also containing at least one solid or liquid active prin-

ciple, said active principles being mixed in said cannula (141) by rupturing said separator membrane, advantageously by tightening said end stopper (143) fully onto said dispenser orifice of said cannula (141).

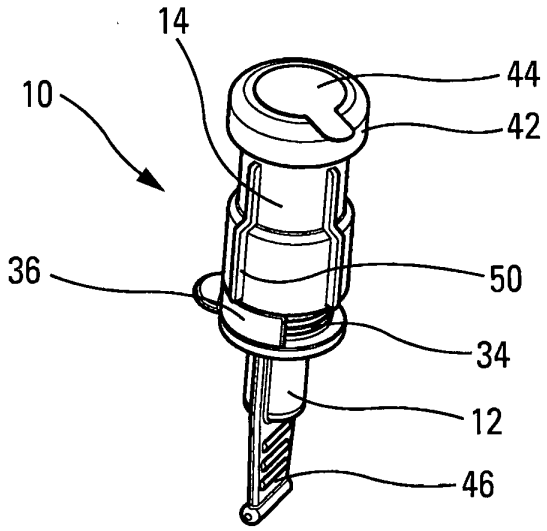
14
10
44
42
36
50
34
12
46

Fig. 1

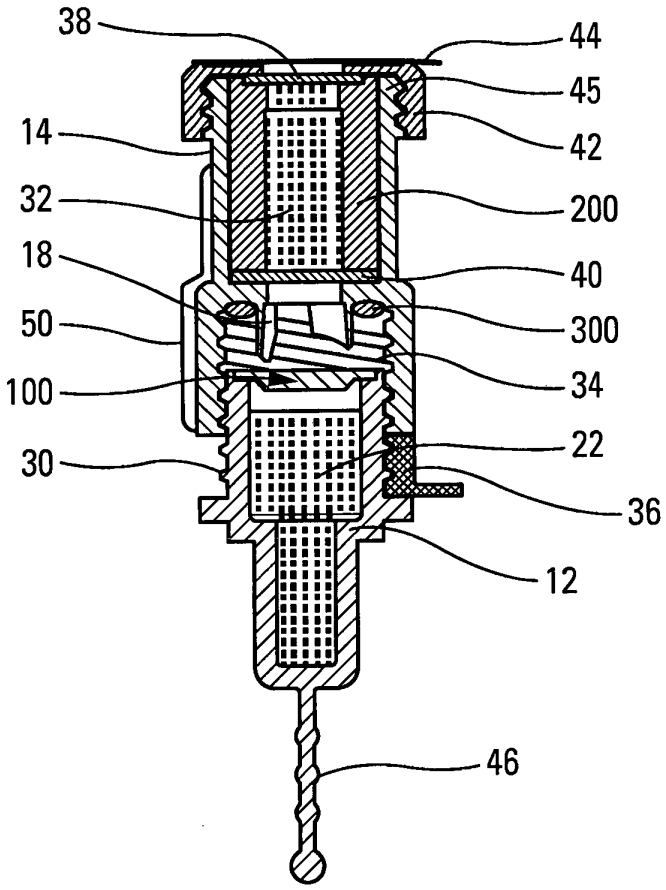
38
44
45
14
42
32
200
18
40
50
300
100
34
30
22
36
12
46

Fig. 2

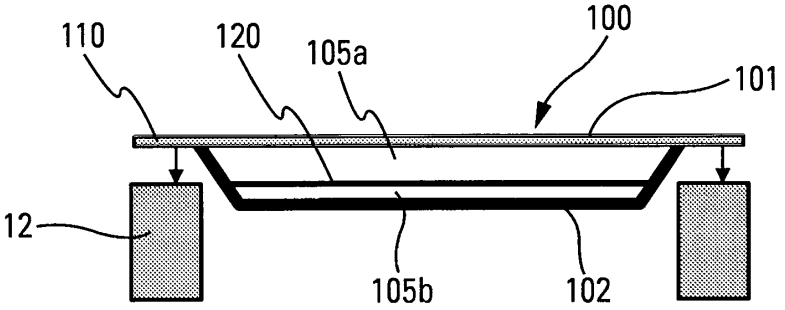

Fig. 3

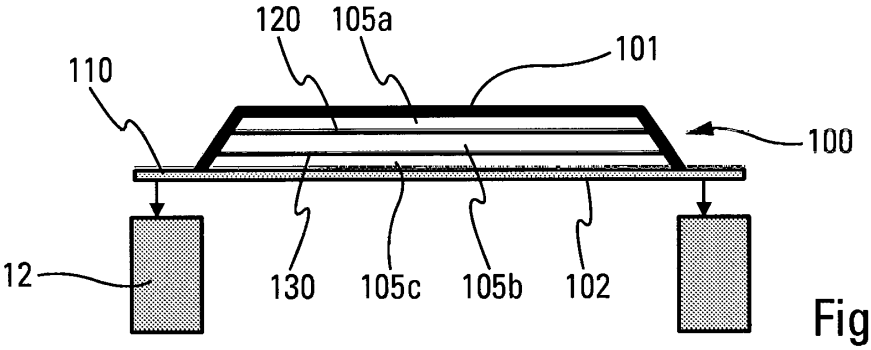

Fig. 4

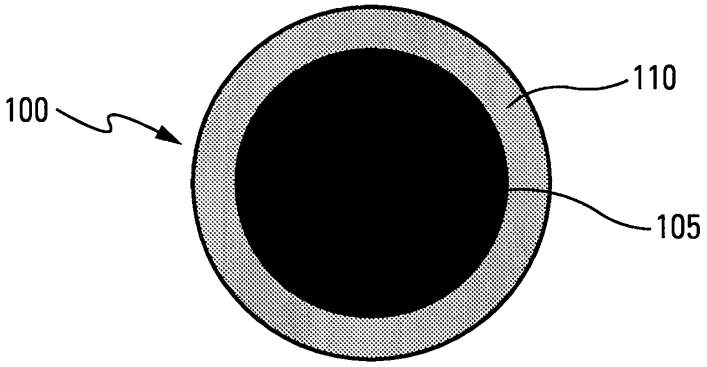

Fig. 5

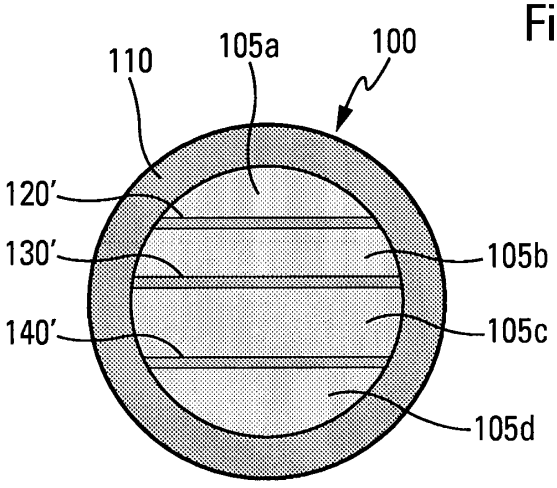

Fig. 6

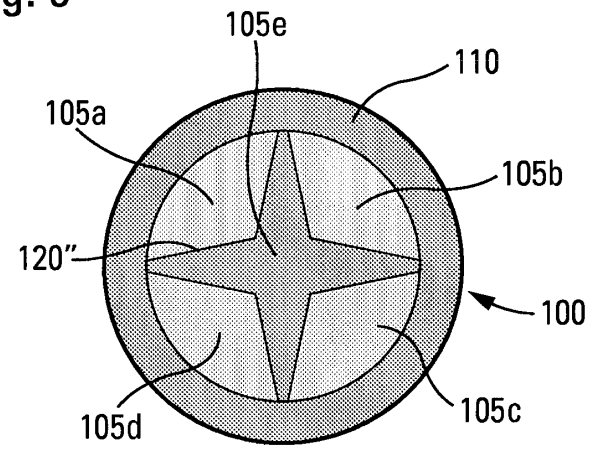

Fig. 7

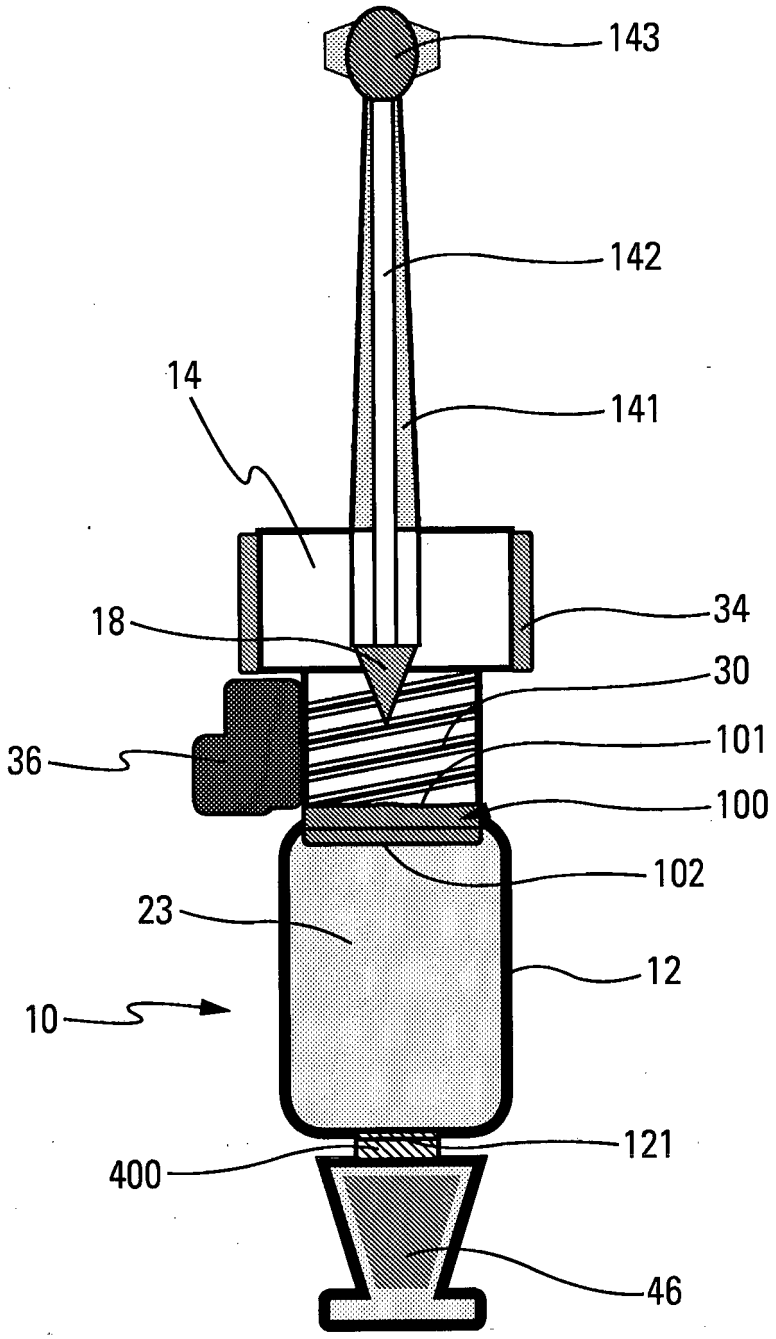

Fig. 8

RÉFÉRENCES CITÉES DANS LA DESCRIPTION

Cette liste de références citées par le demandeur vise uniquement à aider le lecteur et ne fait pas partie du document de brevet européen. Même si le plus grand soin a été accordé à sa conception, des erreurs ou des omissions ne peuvent être exclues et l'OEB décline toute responsabilité à cet égard.

Documents brevets cités dans la description

- WO 2009138644 A **[0002] [0004] [0005] [0027] [0064] [0065] [0067]**
- WO 2009016309 A **[0003] [0004] [0005] [0027] [0065]**
- FR 2564433 **[0004]**
- EP 1023229 A **[0004]**
- US 2002030056 A **[0004]**
- US 6644471 B **[0004]**