

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 875 015**

(51) Int. Cl.:

A61M 15/08

(2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.09.2009 PCT/GB2009/002288**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **15.04.2010 WO10040979**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2009 E 09740918 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.06.2021 EP 2340072**

(54) Título: **Un método para administrar analgésicos líquidos**

(30) Prioridad:

08.10.2008 GB 0818396

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

08.11.2021

(73) Titular/es:

**ARCHIMEDES DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)
Albert Einstein Centre Nottingham Science &
Technology Park University Boulevard
Nottingham NG2 2TN, GB**

(72) Inventor/es:

**CASTILE, JONATHAN;
WATTS, PETER y
SMITH, ALAN**

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 875 015 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

Un método para administrar analgésicos líquidos

5 La presente invención se refiere a un método para administrar, en particular, pero no exclusivamente, analgésicos opioides para el alivio y tratamiento del dolor.

10 La invención se refiere particularmente a la administración en forma de pulverizador tal como en la administración intranasal, bucal o sublingual de fármacos, o más particularmente a la administración intranasal de analgésicos opioides.

15 Los analgésicos opioides son actualmente los medios farmacológicamente más eficaces para aliviar el dolor intenso. Los ejemplos incluyen morfina, diamorfina, codeína, hidromorfona, oximorfona, oxicodona, meperidina, fentanilo, sufentanilo, remifentanilo y alfentanilo.

20 La administración intranasal de analgésicos opioides es especialmente ventajosa, ya que proporciona la posibilidad de un tratamiento muy rápido del dolor agudo, ya que la molécula del fármaco pasará rápidamente de los conductos nasales a la circulación sistémica.

25 Aunque tal tratamiento rápido es ventajoso cuando el analgésico se usa correctamente, puede ser extremadamente peligroso para la salud de un paciente si el analgésico se usa incorrectamente de manera accidental o deliberada. Por ejemplo, el uso indebido podría provocar efectos secundarios potencialmente mortales, en particular depresión respiratoria.

30 Como consecuencia, existen muchos controles legales y reglamentarios sobre la distribución, prescripción y uso de analgésicos opioides.

Para muchas aplicaciones terapéuticas es necesario administrar analgésicos opioides varias veces a lo largo del día.

35 Teniendo en cuenta las consecuencias de administrar incorrectamente el analgésico opioide, se apreciará que es muy deseable prever la administración de varias dosis predeterminadas de un analgésico opioide de una manera que pueda ser realizada de forma sencilla y segura por un paciente o cuidador; en particular de una manera que minimice el riesgo de administrar una dosis demasiado grande en cualquier momento.

40 Es un objetivo general de la presente invención proporcionar un método para la administración de un analgésico opioide de acuerdo con los objetivos establecidos anteriormente.

45 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un método de llenado de un dispositivo para administrar un número (N) predefinido de dosis unitaria de volumen (Vu) predefinidas de una solución analgésica opioide, el dispositivo incluye un recipiente cerrado que contiene un volumen de llenado (Vf) predeterminado de una solución analgésica opioide y un dispensador conectado al recipiente, siendo el dispensador operable para administrar una dosis unitaria de volumen (Vu) individual repetidamente dicho número (N) predefinido de veces, estando el dispensador adaptado y la concentración de dicho analgésico opioide en dicha solución se elige de manera que dicha dosis unitaria de volumen esté en el rango de 0.05 a 0.15 ml.

50 Preferiblemente, la dosis unitaria de volumen es 0.1 ml.

55 Normalmente, la concentración del analgésico opioide en forma líquida está en el rango de 0.005 a 1000 mg/ml.

60 Opcionalmente, el analgésico opioide es una solución de fentanilo, estando la concentración del fentanilo en la solución en el rango de 0.1 a 20 mg/ml.

65 Preferiblemente, la solución de fármaco opioide es una solución de citrato de fentanilo, estando la concentración de citrato de fentanilo en la solución en el rango de aproximadamente 0.16 a 31.4 mg/ml.

70 La selección de la solución opioide como se definió anteriormente que se dispensa en una dosis unitaria de volumen en el rango de 0.05 a 0.15 ml permite que el dispositivo se use para administrar, digamos, una o tal vez dos dosis unitarias de volumen en cualquier momento para proporcionar un tratamiento efectivo. Esto significa que, en cualquier momento del tratamiento se administrará al paciente con una dosis unitaria de volumen en una fosa nasal o una dosis unitaria de volumen en ambas fosas nasales. Esto hace que sea fácil para el paciente o el cuidador que está administrando el fármaco desde el dispositivo comprender y recordar el número de dosis unitarias de volumen administradas en un momento del tratamiento. Esto hace que sea mucho más improbable que se administren más dosis de las prescritas y, por lo tanto, hace más probable que el fármaco se administre de forma segura en cualquier momento del tratamiento.

75

5 Se reconoce que existe un problema de "disminución gradual" asociado con la administración de soluciones desde un dispositivo dispensador de bomba nasal, a saber, a medida que el recipiente se vacía por completo, el cebado de la bomba se vuelve menos confiable; esto, a su vez, significa que, al accionar la bomba, el volumen de la solución de fármaco dispensada puede ser menor que la dosis unitaria de volumen de la solución. Normalmente, esto significa que existe una tendencia a que un paciente o cuidador administre una dosis adicional al darse cuenta de que inicialmente no se administró una dosis completa.

Esta puede ser una práctica peligrosa con analgésicos de la potencia de los opioides.

10 Preferiblemente, el dispensador incluye medios de conteo operables para contar el número de dosis unitarias de volumen administradas y además incluye medios de desactivación del dispensador que son operados por los medios de conteo para evitar la administración adicional del fármaco por el dispensador cuando los medios de conteo han contado dicho número (N) predefinido de veces. Este número (N) se elige (teniendo en cuenta el volumen de llenado (Vf) de la solución contenida en el recipiente antes de que se haya administrado cualquier dosis) para asegurar que 15 se administran (N) dosis completas, es decir, los medios de desactivación funcionan para evitar una mayor descarga de solución del dispositivo antes de que se alcance el fenómeno de disminución gradual.

20 Esto contribuye al uso seguro del dispositivo ya que le da al paciente o cuidador una indicación sobre el número de dosis que se han administrado y además evita la administración de cualquier solución que quede en el recipiente 25 después de que se haya dispensado el número (N) predefinido de dosis unitarias de volumen.

Preferiblemente, el número (N) predefinido de dosis unitarias de volumen se elige para que esté en el rango de 2 a 30, más preferiblemente en el rango de 3-20, y más preferiblemente el número (N) predefinido está en el rango de 4 a 8.

25 Se describen a continuación diversos aspectos de la presente invención, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

30 La Figura 1 es una vista lateral esquemática de un dispositivo de acuerdo con una primera realización de la presente invención;

35 Las Figuras 2A y 2B son, respectivamente, vistas laterales esquemáticas de dispositivos de acuerdo con la primera y segunda formas de realización mostradas en una condición inclinada;

40 Las Figuras 3A, 3B y 3C son, respectivamente, vistas laterales esquemáticas de dispositivos de acuerdo con la segunda, tercera y cuarta realizaciones de la presente invención; y

45 La Figura 4 es una vista lateral esquemática de un dispositivo de acuerdo con una quinta forma de realización de la invención.

Con referencia inicialmente a la Figura 1, se muestra un dispositivo 10 de dispensación nasal que incluye un recipiente 12 cerrado y un dispensador 14. Una solución 15 analgésica está contenida dentro del recipiente 12.

50 El dispensador 14 es preferiblemente un dispensador del tipo divulgado en la patente de US 4565302. Otras alternativas se divultan en WO02/13886A2, US2004/135002A1, US2007/209660A1, US6189739B1 o US5228586A.

55 El dispensador 14 incluye por tanto un cabezal 16 pulverizador que está montado recíprocamente en un cuerpo 18 de montaje. El cuerpo 18 de montaje está asegurado de forma fija al recipiente 12 para evitar su extracción; en consecuencia, el acceso a la solución 15 no está permitido a menos que se dispense a través del dispensador 14. El cuerpo 18 puede estar unido al recipiente 12 mediante un enganche y ajuste a presión o un accesorio de rosca unidireccional en el que un trinquete en el cuerpo 18 se acopla con orejetas en el recipiente de tal modo que el cuerpo 18 solo pueda rosarse en una sola dirección. Un ejemplo de tal recipiente se puede comprar en Saint Gobain Desjonqueres, Francia.

60 El dispensador 14 incluye además una bomba 20 montada en el cuerpo 18 de montaje. La bomba 20 tiene una entrada (no mostrada) que comunica con un tubo 22 de inmersión. El tubo 22 de inmersión depende de la bomba 20 hacia el fondo del recipiente 12 de manera que su extremo 23 terminal esté situado debajo de la superficie de la solución 15.

65 Por consiguiente, durante el funcionamiento de la bomba 20, la solución es arrastrada a lo largo del tubo 22 hacia la entrada de la bomba 20.

La bomba 20 incluye además una salida (no mostrada) que se comunica con una boquilla 26 de pulverización formada en el cabezal 16 de pulverización. Por consiguiente, durante el funcionamiento de la bomba 20, la solución se descarga a través de la boquilla 26 de pulverización para formar una pulverización 30.

70 La bomba 20 es preferiblemente del tipo de movimiento alternativo de doble carrera que tiene una cámara de cebado en la que un pistón de la bomba se mueve alternativamente; el movimiento alternativo del pistón en una dirección, es decir, una primera carrera del pistón, hace que la solución contenida en la cámara de cebado se descargue a través de la boquilla 26 de pulverización y el movimiento recíproco del pistón en la dirección opuesta, es decir, una segunda

carrera del pistón, hace que la solución se extraiga del recipiente 12 y se introduzca en la cámara de cebado en preparación para la siguiente descarga de la primera carrera.

Con una bomba de este tipo, el volumen de solución descargada a través de la boquilla 26 está determinado por el volumen de la cámara de cebado. Este volumen se elige preferiblemente para que esté en el rango de 0.05 ml a 0.15 ml por las razones mencionadas anteriormente y define la dosis unitaria de volumen (V_u) a dispensar por el dispositivo 10. En la realización mostrada en la Figura 1, la dosis unitaria de volumen (V_u) es de 0.1 ml.

La bomba 20 está conectada operativamente al cabezal 16 pulverizador de manera que la depresión del cabezal 16 hacia abajo en la dirección de las flechas 'O' en la Figura 1 hace que la bomba 20 descargue la dosis unitaria de volumen (V_u) de la solución en la forma de pulverizador 30.

Preferiblemente, como con el dispensador divulgado en la patente de US 4565302, el dispensador 14 incluye un medio de conteo que se opera cada vez que se opera la bomba 20 para dispensar una dosis unitaria de volumen de solución 15. Preferiblemente como se indica en la quinta realización en la Figura 4, los medios de conteo operan una pantalla 34 visual que indica al operario (es decir, al paciente o al cuidador) el número de dosis unitarias de volumen que se han administrado desde el dispositivo 10.

Otros ejemplos de contadores electrónicos y de dosis para dispositivos de dispensación farmacéutica que pueden ser utilizados con el dispositivo de la presente invención se describen en las patentes US 7347200, 7195134, 6769601, 6659307, 6651844 y 6446627.

Preferiblemente, como lo proporciona el dispensador de la patente de US 4565302, el dispositivo 10 incluye un medio de inactivación del dispensador que funciona para evitar una descarga adicional de la solución 15 después de que se haya dispensado el número (N) predefinido de dosis unitarias de volumen. Como se indicó anteriormente, el número (N) se elige preferiblemente para asegurar que sólo se descarguen del dispositivo 10 dosis unitarias de volumen completo de solución con el fin de evitar el fenómeno de reducción. Este número (N) debe elegirse teniendo en cuenta el volumen de llenado (V_f) y también el volumen (V_r) residual de la solución.

A este respecto, el volumen (V_f) mínimo de llenado de la solución contenida en el recipiente 12 viene dado por la ecuación:

$$V_f = (V_u \times N) + P + V_r$$

Donde V_u es la dosis unitaria de volumen, N es el número predefinido de dosis unitarias de volumen que se administrarán por el dispositivo, P es el volumen de solución requerido para cavar inicialmente la bomba y llenar el tubo de inmersión, y V_r es la cantidad residual de solución que queda en el recipiente 12 después de que se hayan dispensado N dosis unitarias de volumen completo desde el recipiente 12.

Se reconoce que el fenómeno de reducción es causado por aire que ingresa al extremo 23 terminal del tubo de inmersión cuando el recipiente 12 se acerca a vaciarse y, por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, V_r se elige para que sea lo suficientemente grande para mantener el extremo 23 terminal del tubo 22 de inmersión sumergido debajo de la superficie de la solución 15 después de dispensar una dosis unitaria de volumen por enésima vez.

El V_r debe mantenerse al mínimo para evitar un desperdicio innecesario y preferiblemente el volumen (V_r) es menos de 1 ml, más preferiblemente menos de 0.8 ml y lo más preferiblemente menos de 0.6 ml.

Para lograr volúmenes (V_r) de este orden, la forma del recipiente 12 está adaptada para reducir el volumen (V_r) requerido para asegurar que se administre una enésima dosis unitaria de volumen final completa de solución, particularmente cuando se tiene en cuenta que el recipiente 12 tiene normalmente un ángulo de aproximadamente 30 grados con respecto a la vertical cuando se usa.

Esto se ilustra para propósitos comparativos en la Figura 2, en la que el recipiente de la Figura 2A tiene una dimensión interna mucho más amplia en comparación con el recipiente de la Figura 2B. Se apreciará al comparar los recipientes de las Figuras 2A y 2B que el recipiente de la Figura 2A requiere un volumen V_r mucho mayor para mantener la punta 23 del tubo 22 de inmersión sumergida debajo de la superficie de la solución 15 (particularmente cuando se inclina a 30 grados) que el recipiente de la Figura 2B.

En las Figuras 3A, 3B y 3C se ilustran a modo de ejemplo varios diseños del recipiente 12 de acuerdo con la presente invención; estos recipientes comparten el objetivo común de proporcionar un recipiente que tiene un volumen externo relativamente grande para proporcionar estabilidad al recipiente 12 cuando se coloca sobre una superficie, por ejemplo la superficie de la mesa, al tiempo que proporciona un volumen interno reducido para retener la solución 15 y, por lo tanto, reducir el volumen V_r .

En la Figura 3A, el volumen interno reducido se logra aumentando el grosor de las paredes 12a laterales del recipiente 12.

En la Figura 3B, las paredes 12a laterales también están engrosadas para definir un volumen interno que tiene forma cónica invertida. Esto proporciona un fondo interno para el recipiente 12a que es solo ligeramente más ancho que el ancho del tubo 22 de inmersión y, por lo tanto, requiere un pequeño volumen de solución para sumergir el extremo 23 terminal del tubo 22.

En la Figura 3C, el volumen interno del recipiente 12 está definido por un inserto 12b de tubo cerrado estrecho. El diámetro interno del inserto 12b de tubo es ligeramente mayor que el diámetro externo del tubo 22 de inmersión y, de nuevo, solo requiere un pequeño volumen V_r para sumergir la punta 23 del tubo 22 de inmersión.

Estas formas preferidas del recipiente 12 pueden expresarse en términos de la 'relación de volumen' del volumen interno al volumen externo, es decir, si el recipiente tiene un volumen interno de 6 ml y un volumen externo de 10 ml, entonces el recipiente tendría una relación de volumen de 0.6.

El volumen interno del recipiente 12 se mide más convenientemente determinando el peso de agua necesario para llenar el recipiente hasta el borde y luego, utilizando la densidad conocida del agua, calculando el volumen.

El volumen externo del recipiente se puede determinar midiendo las dimensiones externas del recipiente y calculando el volumen a partir de las dimensiones medidas, o midiendo el peso del agua desplazada cuando el recipiente está completamente sumergido en agua y luego usando la densidad conocida del agua para calcular el volumen.

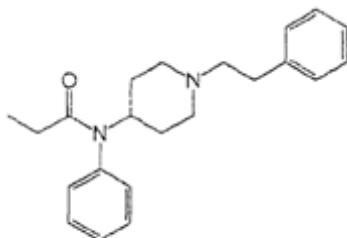
Preferiblemente, la relación de volumen está en el rango de 0.15 a 0.9, más preferiblemente de 0.2 a 0.9 y más preferiblemente de 0.25 a 0.7.

El recipiente 12 puede estar hecho de vidrio, plástico o una combinación de ambos, por ejemplo, una botella de vidrio con un inserto de plástico. El plástico preferido es un copolímero de olefina cíclica.

La solución 15 contenida dentro del recipiente 12 es preferiblemente una solución opioide que contiene como componente activo un analgésico opioide en una concentración suficiente para proporcionar el alivio terapéutico deseado por dosis unitaria de volumen (V_u).

Normalmente, para un analgésico opioide menos potente como la morfina, la cantidad en peso presente en una dosis unitaria de volumen (V_u) está en el rango de 1 a 50 mg, mientras que para un analgésico más potente como el sufentanilo, la cantidad presente en peso en una dosis unitaria de volumen (V_u) es de 1 a 200 microgramos.

Un analgésico opioide especialmente preferido para uso en las composiciones de esta invención es el fentanilo. El fentanilo (N-(1-fenetil-4-piperidil) propionanilida) es un potente agente analgésico opioide utilizado en el tratamiento del dolor agudo y crónico severo. Por el término fentanilo incluimos sus sales. El fentanilo se usa generalmente en forma de sal de citrato.



Fentanilo

La dosis intranasal preferida de fentanilo, expresada como base, para tratar un solo episodio de dolor agudo está en el rango de 10 a 2000 microgramos, más preferiblemente de 15 a 1500 microgramos y más preferiblemente de 20 a 1000 microgramos. La cantidad preferida de fentanilo en peso, expresada como base, presente en una dosis unitaria de volumen (V_u) está en el rango de 5 a 2000 microgramos.

Ejemplo

Un ejemplo preferido de un dispositivo intranasal que utiliza fentanilo como analgésico opioide se detalla a continuación:

- (i) Solución del fármaco: la solución es preferiblemente predominantemente acuosa y contiene de 0.1 a 20 mg/ml de fentanilo, preferiblemente en la forma de sal de citrato, en donde 0.1 mg/ml y 20 mg/ml de fentanilo son equivalentes a aproximadamente 0.16 mg/ml y 31.4 mg/ml de citrato de fentanilo, respectivamente. La solución de fármaco puede contener opcionalmente aditivos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como conservantes, agentes para ajustar la tonicidad y ácidos o bases para ajustar el pH. También se pueden incluir polímeros modificadores de la viscosidad o formadores de gel, tales como pectina, quitosano, celulosas o poloxámeros. En WO 04/062561 y WO 02/09707 se pueden encontrar ejemplos de composiciones intranasales de fentanilo adecuadas para su uso en esta invención.
- 5
- 10 (ii) Dosis unitaria de volumen (Vu): El volumen de cada dosis de pulverización administrada mediante el accionamiento de la bomba de pulverización es preferiblemente de 0.05 ml o 0.1 ml.
- 15 (iii) "Relación de volumen": el recipiente tiene preferiblemente una relación de volumen, como se definió anteriormente, en el rango de 0.3 a 0.7.
- 15 (iv) Volumen de llenado (Vf): El volumen de llenado de la botella está preferiblemente en el rango de 0.7 a 3.5 ml, más preferiblemente en el rango de 0.8 a 3.0 ml, y más preferiblemente en el rango de 0.9 a 2.5 ml, por ejemplo, de 1.0 a 1.8 ml.
- 20 (v) Número (N) de dosis unitarias de volumen: El número de dosis pulverizadas está preferiblemente en el rango de 2 a 30, más preferiblemente en el rango de 3 a 20, y lo más preferiblemente en el rango de 3 a 16, por ejemplo 4 a 8.
- 25 El dispositivo 12 dispensador descrito anteriormente e ilustrado en los dibujos adjuntos está particularmente adaptado para la administración intranasal de la solución 15. Sin embargo, se aprecia que el dispositivo puede adaptarse adoptando una boquilla de forma adecuada en lugar de la boquilla 26 de pulverización para administrar analgésicos opioides por otras vías, como la cavidad bucal para la absorción bucal o sublingual.

REIVINDICACIONES

5 1. Un método de llenado de un dispositivo (10) para administrar un número (N) predefinido de dosis unitarias de volumen (Vu) predefinidas de un analgésico (15) opioide en forma líquida extraído de un recipiente (12) que contiene una pluralidad de dosis unitarias de volumen el analgésico (15) opioide a través de un tubo (22) de inmersión, incluyendo el dispositivo (10):

10 un recipiente (12) cerrado que contiene un volumen de llenado (Vf) predeterminado del analgésico (15) opioide; un dispensador (14) conectado al recipiente (12), siendo operable el dispensador (14) para administrar a un individuo una dosis unitaria de volumen (Vu) repetidamente dicho número predefinido de veces (N); estando adaptado el dispensador (14) y seleccionando la concentración de dicho analgésico (15) opioide de manera que dicha dosis unitaria de volumen esté en el rango de 0.05 a 0.15 ml, en donde el dispensador (14) incluye medios de recuento operables para contar el número de dosis unitarias de volumen administradas e incluye además medios de desactivación del dispensador (14) que son operados por los medios de recuento para evitar la administración adicional de una dosis unitaria de volumen del fármaco por el dispensador (14) cuando los medios de recuento han contado dicho número (N) predefinido de veces; caracterizado porque el método comprende determinar un volumen de llenado (Vf) del analgésico (15) opioide de acuerdo con la fórmula

20
$$Vf = (Vu \times N) + P + Vr$$

25 en donde P es el volumen requerido para cebar la bomba que mantiene un extremo (23) terminal del tubo (22) de inmersión sumergido debajo de una superficie del líquido, Vr es el volumen residual de analgésico (15) opioide líquido que queda en el recipiente (12) al final de la administración de dosis unitaria de volumen N veces y que es suficiente para asegurar que se administran N dosis unitarias de volumen completo.

30 2. Un método de llenado de un dispositivo (10) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la dosis unitaria de volumen es 0.1 ml.

35 3. Un método de llenado de un dispositivo (10) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la concentración del analgésico (15) opioide en forma líquida está en el rango de 0.005 mg/ml a 1000 mg/ml.

40 4. Un método de llenado de un dispositivo (10) de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el analgésico (15) opioide es una solución de fentanilo, estando la concentración de fentanilo en la solución en el rango de 0.1 a 20 mg/ml.

45 5. Un método de llenado de un dispositivo (10) de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la solución de fentanilo es una solución de citrato de fentanilo, estando la concentración de citrato de fentanilo en la solución en el rango de aproximadamente 0.16 a 31.4 mg/ml.

50 6. Un método de llenado de un dispositivo (10) de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde dicho número (N) predefinido está en el rango de 2 a 30.

55 7. Un método de llenado de un dispositivo (10) de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el número (N) predefinido está en el rango de 4 a 8.

8. Un método de llenado de un dispositivo (10) de acuerdo con la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en donde el dispensador (14) es un dispensador de pulverizador nasal que incluye una bomba de doble carrera que es operable en una primera carrera completa en una dirección para descargar dicha dosis de volumen unitarias y operable en una segunda carrera completa en la dirección opuesta para reponer la bomba, la bomba incluye además un tubo de inmersión que se extiende dentro del recipiente (12) con el fin de alimentar el analgésico líquido en el recipiente (12) a la bomba.

9. Un método de llenado de un dispositivo (10) de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en donde el recipiente (12) tiene una relación de volumen interno/externo (como se define aquí) en el rango de 0.15 a 0.9.

55 10. Un método de llenado de un dispositivo (10) de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la relación de volumen interno/externo está en el rango de 0.25 a 0.7.

60 11. Un método de llenado de un dispositivo (10) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los medios de desactivación funcionan para evitar que se alcance un fenómeno de reducción.

65 12. Un método de llenado de un dispositivo (10) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el recipiente (12) está adaptado para reducir el volumen (Vr) requerido para asegurar que se administre una enésima dosis unitaria de volumen final completa.

13. Un método de llenado de un dispositivo (10) como se reivindica en la reivindicación 12, en donde el recipiente (12) tiene un volumen interno que es de forma cónica invertida.

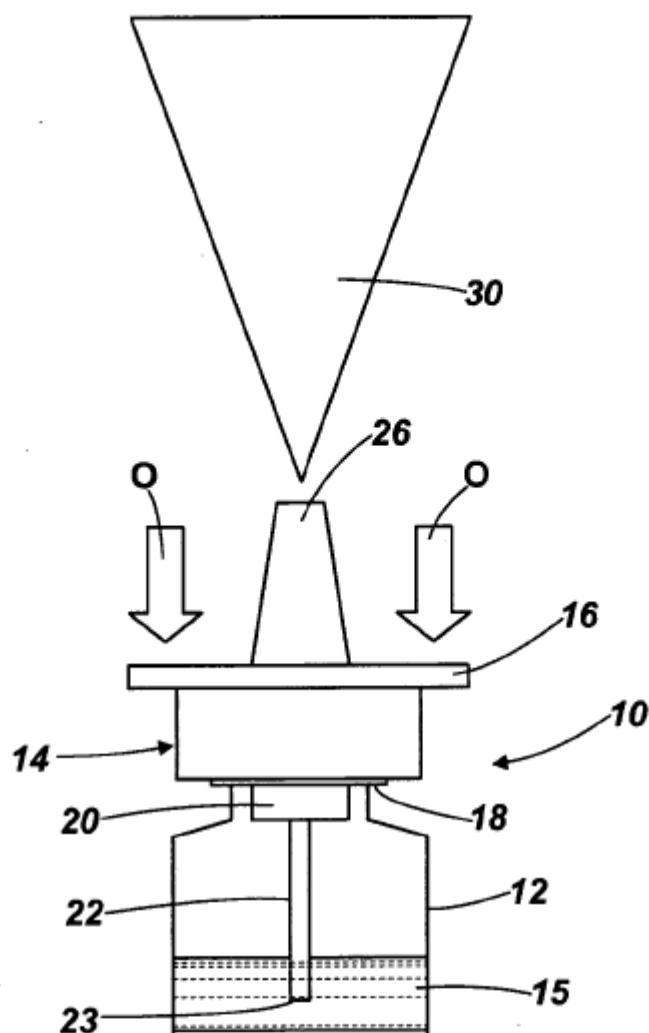


Fig. 1

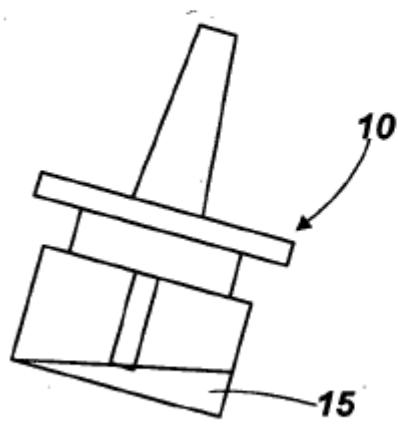


Fig. 2A

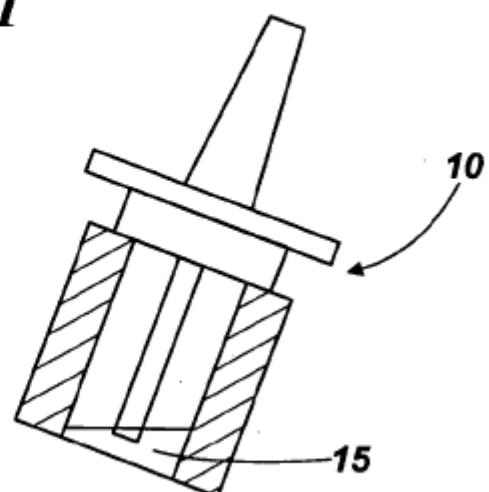


Fig. 2B

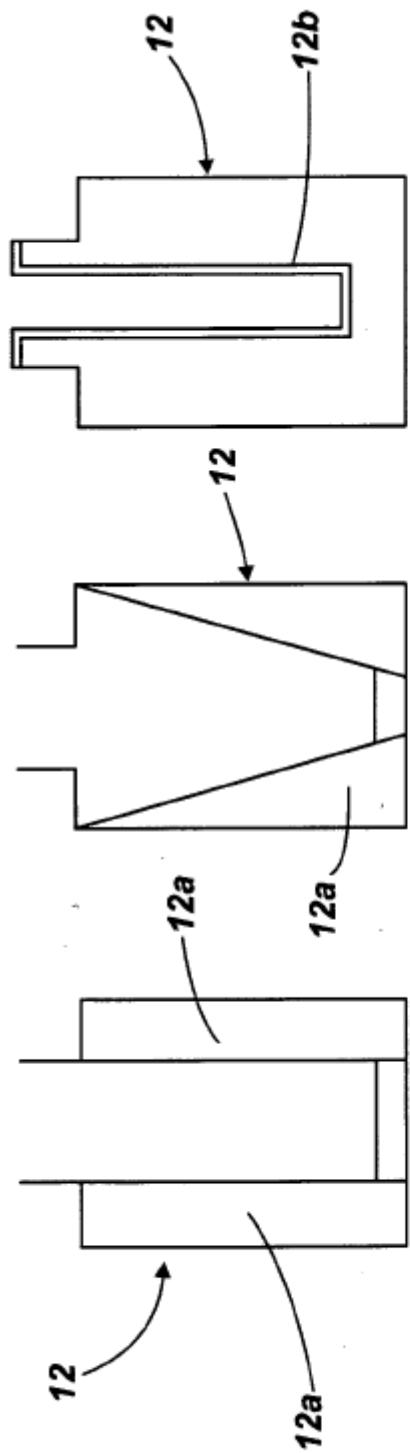


Fig. 3A
Fig. 3B
Fig. 3C

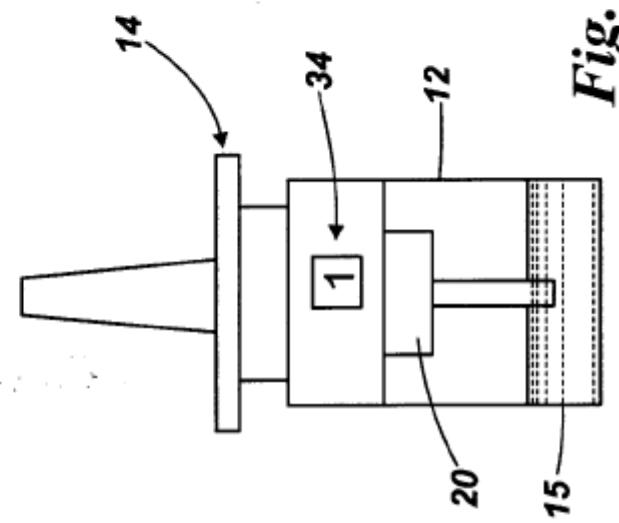


Fig. 4
Fig. 34