

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 668**

51 Int. Cl.:

A61M 5/178 (2006.01)

A61M 5/00 (2006.01)

F26B 5/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2004** **E 04757460 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015** **EP 1617886**

54 Título: **Método para liofilizar un agente activo**

30 Prioridad:

17.03.2003 US 391480

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

14.09.2015

73 Titular/es:

TOLMAR THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
701 Centre Avenue
Fort Collins, CO 80526, US

72 Inventor/es:

YARBOROUGH, CODY L.;
MADRIL, DOMINIC G. y
BAWA, RAJAN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 545 668 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

Método para liofilizar un agente activo

Antecedentes

5 La liofilización es un proceso que extrae líquido de una solución para formar un sólido o polvo granulado que es estable y más fácil de almacenar a temperatura ambiente que el líquido. La liofilización se lleva a cabo mediante secado por congelación o, más específicamente, congelación seguida por sublimación, que es la transición de un sólido al estado gaseoso sin pasar primero a través de una fase líquida intermedia. La liofilización se utiliza en lugar de simplemente rellenar un recipiente, tal como una jeringa, con una forma sólida del agente activo, debido a que el equipamiento de rellenado de polvo existente es incapaz de rellenar a las tolerancias precisas requeridas para algunos agentes activos potentes, incluyendo diversos productos farmacéuticos. El proceso de liofilización permite que una cantidad mayor en peso del agente activo y disolvente sea rellenada en el recipiente, permitiendo por ello mayor precisión que el rellenado de polvo.

15 La liofilización tiene muchas ventajas comparada con otras técnicas de secado y conservación. Mantiene la calidad de la sustancia conservada, debido a que la sustancia permanece a una temperatura que está por debajo del punto de congelación durante la sublimación. La materia liofilizada resultante normalmente se almacena sin refrigeración, reduciendo los costes de almacenamiento y transporte de la sustancia así como el espacio de almacenamiento requerido para el producto. También reduce el peso del producto liofilizado, que del mismo modo reduce los costes de envío y relacionados. Además, las sustancias liofilizadas se reconstituyen fácilmente antes de su uso, a menudo en el mismo recipiente en el que fueron liofilizadas y almacenadas.

20 La liofilización es particularmente útil para conservar y almacenar diversos productos farmacéuticos, debido a que aumenta su vida útil. Por ejemplo, cuando la liofilización se realiza en una jeringa, la medicación liofilizada se puede almacenar en la jeringa. Entonces se añade diluyente a la jeringa para la reconstitución de la medicación y la medicación se administra desde la jeringa al paciente.

25 La liofilización se ha realizado tradicionalmente en viales o ampollas de cristal, pero no jeringas. Las jeringas, no obstante, son el medio preferible para la liofilización de agentes activos cuyo uso final será desde una jeringa, dado que el agente activo se puede reconstituir y usar en última instancia en la jeringa en la que se liofilizó. La liofilización en un vial o una ampolla, por otra parte, requiere transferencia del agente activo reconstituido desde el vial o ampolla a la jeringa. Una aplicación particularmente útil para liofilización en jeringas sería para productos farmacéuticos inyectables.

30 Aunque la liofilización en jeringas es conocida, como se trata y describe en las Patentes de EE.UU. Nº 5.320.603, 5.184.450, 5.080.649, 4.874.381 y la Solicitud de Patente Europea Nº 0664137A2, hay problemas e inconvenientes con las técnicas conocidas. Como se trata en la Patente de EE.UU. Nº 5.320.603, hay generalmente dos tipos de jeringas para la liofilización. Un primer tipo de jeringa de un solo uso contiene la medicación liofilizada a la que se añade diluyente para hacer el fármaco inyectable. Un ejemplo de tal jeringa se describe en la Solicitud de Patente Europea Nº 0664137A2.

35 Un segundo tipo de jeringa contiene dos pistones, esto es, un pistón frontal o distal que separa el interior del depósito de la jeringa en dos cámaras, una que contiene la medicación liofilizada y la otra que contiene el diluyente. Este pistón permite la desviación mediante desplazamiento axial del diluyente de una cámara a la otra. Los contenidos se mezclan y el segundo pistón de tipo émbolo trasero o proximal se usa para expulsar y dispensar el fármaco reconstituido. Ejemplos de este tipo de jeringa se describen en la patente de EE.UU. Nº 5.320.603 y 4.874.381.

40 Como se señala en la Patente de EE.UU. Nº 5.320.603, en ambos sistemas la jeringa se prepara rellenando el depósito de la jeringa con una cantidad de medicación en disolvente para ser liofilizada. El extremo distal del depósito de la jeringa se tapa para mantener la esterilidad. El extremo proximal contiene un pistón o émbolo, que permite el paso y escape de vapor durante la liofilización. La jeringa se liofiliza para expulsar el disolvente vaporizado, que escapa a través del extremo distal del depósito de la jeringa. La jeringa entonces está lista para la reconstitución con diluyente anterior a la administración de la medicación.

45 Estas jeringas desechables no son fácilmente susceptibles para la producción en masa, debido a que son costosas de producir por los métodos conocidos. Los métodos de producción conocidos generalmente requieren el uso de muchos pasos, equipamiento especial o ambos, como ilustra la Patente de EE.UU. Nº 5.184.450. Con independencia del coste, la producción actual también es difícil debido a los problemas asociados con tapar el extremo distal de la jeringa durante la liofilización para conservar la esterilidad.

50 La US 2001/042317 A1 describe un proceso para liofilizar una solución de un agente activo en un recipiente de administración. La solución del agente activo se deposita en el recipiente de administración, el recipiente se cubre con una placa de recubrimiento y se coloca dentro del aparato de liofilización. La liofilización se dirige al secado por radiación, convección o ambas. También se describe un dispositivo hecho por este proceso, un dispositivo de

administración de plástico de agente activo tal como una jeringa que contiene un agente activo en forma de una pasta liofilizada y una matriz de tales dispositivos de administración.

La US 4.729.208 A describe que una serie de cuerpos de jeringa con sus extremos inferiores cerrados se rellenan con una solución de medicina a un nivel predeterminado en los cuerpos. Los cuerpos de jeringa se colocan en un liofilizador con los cuerpos dispuestos en un patrón determinado. Una pluralidad de émbolos para los cuerpos de jeringa se dispone en un patrón correspondiente y encima de los cuerpos de jeringa. Después de que la medicina en los cuerpos de jeringa se liofiliza en el liofilizador, se crea una presión reducida en el liofilizador y los émbolos se mueven simultáneamente dentro de los cuerpos de jeringa a un nivel predeterminado por encima de la medicina liofilizada. La presión dentro del liofilizador se aumenta entonces hasta la atmosférica y se extraen las jeringas ensambladas. También se describe un aparato para implementar el proceso que puede incluir un bastidor inferior que tiene aberturas para retener los cuerpos de jeringa en el patrón predeterminado y un bastidor superior que se puede asentar en el bastidor inferior para retener las partes de pistón de los émbolos en relación enfrentada a, alineada con y por encima de las aberturas de los cuerpos de jeringa. También se describe un mecanismo dentro del liofilizador que se puede usar para empujar simultáneamente los émbolos hacia abajo dentro de los cuerpos de jeringa que contienen medicina liofilizada.

La US 2001/037091 A1 describe un sistema eficaz y económico para reconstituir pastas óseas que comprenden una primera jeringa que contiene un fluido de reconstitución y una segunda jeringa que contiene componentes de pasta, en donde dicha primera y segunda jeringas se puede interconectar comunicativamente. También se describen métodos novedosos para producir y almacenar pastas óseas. Alternativamente, se describe una jeringa de mezcla, que es útil para reconstituir una pasta, entre otras cosas, que comprende una parte intermedia flexible, por lo cual la compresión repetida de la parte intermedia flexible provoca la mezcla de los contenidos de la jeringa.

Además, aunque se conocen métodos para liofilización en jeringas de plástico, así como de cristal, tal como se describe en la Solicitud de Patente Europea N° 0664137 A2A, no hay ningún uso comercial actual, de jeringas de plástico para liofilización de medicación. Las jeringas de cristal no se prestan a sí mismas como dispositivos de administración de agente activo especialmente prácticos. El medio preferible para administrar agentes activos inyectables, incluidos los productos farmacéuticos, es mediante jeringa de plástico, que tiene muchas ventajas sobre una jeringa de cristal. Lo más notable, las jeringas de plástico son más baratas, ligeras, fáciles de usar y seguras que las jeringas de cristal.

Una razón por la que los plásticos no se usan para tal liofilización comercial es debido a que los plásticos son menos adecuados para recipientes de liofilización que el cristal. Significativamente, los esfuerzos térmicos asociados con el proceso de enfriamiento de la liofilización limitan la capacidad de algunos plásticos de resistir el proceso y estos plásticos tienden a hacerse quebradizos a temperaturas a las que el cristal permanece intacto. Consecuentemente, la liofilización rara vez se realiza usando plástico. Sería deseable alcanzar la liofilización en jeringas de plástico si se pudiera superar este problema.

En una opción, la liofilización se produce en masa usando jeringas de plástico preesterilizadas y preenvasadas que no requieren ningún émbolo especial o ninguna otra configuración de jeringa única para acoger el proceso de liofilización. Es deseable usar el mismo tipo de jeringa para el método de liofilización que se usa generalmente para la administración de productos farmacéuticos. Además, usando un tipo estándar de jeringa, que se produce en una matriz de jeringas preesterilizadas y preenvasadas en un bastidor de plástico de una cuba de plástico, la cuba entera se puede poner directamente en un aparato de liofilización para liofilización, prestándose por ello a sí misma para producción en masa.

Además, mientras la liofilización típicamente se realiza por conducción, se desea aumentar la facilidad y eficiencia de producción de la liofilización realizándola por radiación, convección o ambas. No se ha mostrado que un recipiente que contiene una sustancia a ser liofilizada se pueda suspender dentro de un aparato de liofilización, por encima y no en contacto con la superficie de enfriamiento del aparato de liofilización. La liofilización por tales medios ocurriría por radiación, convección o ambas. La liofilización por radiación, convección o ambas, sería más fácil que la liofilización por conducción, debido a que la liofilización por los métodos antiguos se realiza cargando simplemente un recipiente dentro de una cuba que a su vez está colocando el recipiente dentro del aparato de liofilización.

Estas y otras ventajas de la presente invención llegarán a ser evidentes con referencia a la descripción detallada de la realización preferida en la presente memoria.

Compendio

Las diversas realizaciones descritas en la presente memoria se relacionan con un método para liofilizar un agente activo. Las enseñanzas proporcionadas en la presente memoria resuelven los problemas mencionados anteriormente y otros problemas no expuestos en la presente memoria. La presente invención proporciona un método para liofilizar una solución, el método que comprende:

depositar la solución dentro de uno o más depósitos de las primeras jeringas;

suspender un bastidor dentro de una cuba, la cuba adaptada para suspender la una o más primeras jeringas en la cuba;

colocar una placa de recubrimiento,

5 cubrir la una o más primeras jeringas con la placa de recubrimiento antes de colocar la una o más primeras jeringas y la placa de recubrimiento dentro de un aparato de liofilización o cubrir la una o más primeras jeringas con la placa de recubrimientos después de colocar la una o más primeras jeringas y la placa de recubrimiento dentro del aparato de liofilización, y

al menos parcialmente liofilizar la solución enfriando la solución y aplicando un vacío a la solución,

caracterizado por que

10 la placa de recubrimiento comprende una o más protuberancias que sobresalen de una superficie para alinearse con una abertura de la una o más primeras jeringuillas, la una o más protuberancias adaptadas para encajar dentro de al menos una parte de la una o más primeras jeringas, la una o más protuberancias que sobresalen enganchadas dentro de la al menos una parte de la una o más primeras jeringas y

15 al menos parcialmente la liofilización de la solución permite al vapor escapar a través de un hueco anular entre cada una de la una o más protuberancias y una pared lateral de cada una de la una o más primeras jeringas.

Este Compendio es una visión de conjunto de algunas de las enseñanzas de la presente solicitud y no pretende ser un tratamiento exclusivo o exhaustivo de la presente materia. Detalles adicionales sobre la presente materia se encuentran en la descripción detallada y las reivindicaciones adjuntas. Otros aspectos de la invención serán evidentes para personas expertas en la técnica tras la lectura y comprensión de la siguiente descripción detallada y la vista de los dibujos que forman una parte de la misma, cada uno de los cuales no tiene que ser tomado en un sentido limitante. El alcance de la presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes. Diversas realizaciones se ilustran a modo de ejemplo y no a modo de limitación de las figuras de los dibujos anexos en los que referencias iguales indican elementos iguales.

Descripción de los dibujos

25 La Figura 1 es una vista en perspectiva de una pluralidad de jeringas suspendidas en una cuba como se dispone según una realización.

La Fig. 2 es una vista en perspectiva de una jeringa como se dispone según una realización.

La Fig. 3 es una vista de corte parcial de un bastidor como se dispone según una realización.

30 La Fig. 4 es una vista de corte parcial de una pluralidad de jeringas suspendidas en una cuba y una solución que se inserta dentro de una jeringa como se dispone según una realización.

La Fig. 5 es una vista de corte parcial de una placa de recubrimiento alineada sobre una pluralidad de jeringas suspendidas en una cuba como se dispone según una realización.

La Fig. 6 es una vista de sección transversal de una pluralidad de jeringas suspendidas en una cuba y cubiertas por una placa de recubrimiento como se dispone según una realización.

35 La Fig. 7 es una vista frontal de corte parcial de la pluralidad de jeringas suspendidas en una cuba y cubiertas por una placa de recubrimiento dentro de un aparato de liofilización como se dispone según una realización.

La Fig. 8 es una vista en perspectiva de una jeringa como se dispone según una realización.

La Fig. 9 es una vista lateral de dos jeringas como se dispone según una realización.

La Fig. 10 es una vista lateral de dos jeringas entrelazadas como se dispone según una realización.

40 Descripción detallada

En la siguiente descripción detallada, se hace referencia a los dibujos anexos que forman una parte de la misma y en los cuales se muestran a modo de ilustración realizaciones específicas en las que se puede poner en práctica la invención. Estas realizaciones se describen en suficiente detalle para permitir a los expertos en la técnica poner en práctica la invención y se tiene que entender que se pueden utilizar otras realizaciones y que se pueden hacer cambios estructurales sin apartarse del alcance de la invención. Por lo tanto, la siguiente descripción detallada no tiene que ser tomada en un sentido limitante y el alcance de la materia de esta solicitud se define en las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

En una realización, un recipiente 19 incluye un único compartimento cerrado o múltiples compartimentos cerrados en una cuba 10. Según la invención el recipiente 19 es una jeringa 20. La Fig. 1 ilustra una pluralidad de jeringas 20,

cada una de las cuales es extraíble de la cuba 10. La cuba 10 incluye una parte superior 18 y una parte inferior 12 hechas de una variedad de formas (por ejemplo, cuadrada, rectangular) de una variedad de materiales (por ejemplo, plástico). En una opción, un primer reborde 14 se extiende alrededor de la periferia interior 16 de la parte superior 18 de la cuba 10 y un segundo reborde 15 se extiende alrededor del interior 16 paralelo a y por debajo del primer reborde 14 de la cuba 10. Un bastidor extraíble 40 está en contacto con el segundo reborde 15 en la cuba 10 y está adaptado para suspender una o más jeringas 20 en la cuba 10. En una opción, el bastidor 40 asegura cada jeringa 20 extraíble en una posición vertical suspendida de manera que una abertura 32 del extremo proximal 30 de cada jeringa 20 se enfrenta hacia la parte superior 18 de la cuba 10. El bastidor extraíble 40 incluye una variedad de materiales (por ejemplo, plástico). La pluralidad de jeringas 20 extraíbles, en una opción, se reciben preenvasadas y preesterilizadas en la cuba 10. Un ejemplo de tal matriz de jeringas 20 incluye una matriz de jeringas 20 de plástico preenvasadas, preesterilizadas fabricadas por Becton Dickinson and Company en la que es conocida como una configuración "Hypak" y se describe en la Patente de EE.UU. Nº 4.758.230.

La Fig. 2 ilustra una realización de jeringa 20. Cada jeringa 20 incluye un depósito de la jeringa 22, dentro del cual está una cámara 24 para retener fluido. Un extremo distal 26 del depósito de la jeringa 22 está tapado con un tapón de jeringa 28. El extremo proximal 30 del depósito de la jeringa 22 incluye la abertura 32 que en una opción acepta un émbolo 35, que incluye una punta del émbolo 34 y una caña del émbolo 33. En una opción, la punta del émbolo 34 está atornillada en un extremo roscado 83 de la caña del émbolo 33. La punta del émbolo 34 se mueve dentro del depósito de la jeringa 22 cuando se tira de la caña del émbolo 33 por la cabeza del émbolo 36 hacia el extremo proximal 30 del depósito de la jeringa 22 o empuja hacia el extremo distal 26 del depósito de la jeringa 22. La cabeza del émbolo 36 se acopla con un reborde de jeringa 31 cuando se empuja hacia el extremo distal 26 del depósito de la jeringa 22. En una opción, la punta del émbolo 34 y el émbolo 35 se extraen del depósito de la jeringa 22. En otra opción, el depósito de la jeringa 22 está configurado para tener un diámetro menor hacia el extremo distal 26 del depósito de la jeringa 22 y un diámetro mayor hacia el extremo proximal 30 del depósito de la jeringa 22. Aún en otra opción, el depósito de la jeringa 22 incluye un bisel.

El bastidor extraíble 40 se muestra en la Fig. 3. En una opción, el bastidor 40 está fijo alrededor de la periferia interior 16 de la cuba 10. El bastidor 40 incluye una variedad de formas (por ejemplo, cuadrada, rectangular, circular) adaptadas para encajar en la forma de la cuba 10. El bastidor 40 incluye una pluralidad de manguitos 100 que aloja el depósito de la jeringa 22 de cada jeringa 20 (ver la Fig. 1). Cada jeringa 20 extraíble se asegura en una posición vertical suspendida de manera que la abertura 32 del extremo proximal 30 de cada jeringa 20 se enfrenta hacia la parte superior 18 de la cuba 10 y el extremo distal 26 de cada jeringa 20 se enfrenta hacia la parte inferior 12 de la cuba 10 (ver la Fig. 1). En una opción, el diámetro menor del depósito de la jeringa 22 hacia el extremo distal 26 comunica y pasa a través del manguito 100 del bastidor 40. El diámetro mayor del depósito de la jeringa 22 hacia el extremo proximal 30 comunica con la parte superior 110 del bastidor 40 evitando que la jeringa 20 pase enteramente a través del manguito 100 asegurando por ello la jeringa 20 en una posición vertical suspendida. En otra opción, el bisel del depósito de la jeringa 22 además evita que la jeringa 20 pase enteramente a través del manguito 100 asegurando la jeringa 20 en una posición vertical suspendida. En otra opción, el manguito 100 está biselado permitiendo a una parte de la jeringa 20 con al menos un diámetro comunicar con y pasar a través del manguito 100 del bastidor 40 asegurando la jeringa 20 en una posición vertical suspendida.

La Fig. 4 ilustra una realización donde cada jeringa 20 se carga verticalmente en el bastidor 40 en la cuba 10, de manera que una solución 50 (por ejemplo, un producto farmacéutico) se enfrenta a la parte inferior 12 de la cuba 10 y la abertura 32 de cada jeringa 20 se enfrenta hacia arriba. El bastidor 40 asegura cada jeringa 20 en una posición vertical suspendida de manera que la solución 50 se inserta fácilmente en la abertura 32 del extremo proximal 30 de la jeringa 20.

La jeringa 20 se carga en el bastidor 40 en la cuba 10, de manera que el extremo distal 26 (ver la Fig. 2) del depósito de la jeringa 22, cubierto por el tapón de la jeringa 28 (ver la Fig. 2), se enfrenta a la parte inferior 12 de la cuba 10 y el extremo proximal 30 del depósito de la jeringa 22, en el que encaja el émbolo 35, se enfrenta a la parte de arriba. Cuando más de una jeringa 20 que contiene la solución 50 de agente activo está siendo liofilizada concurrentemente, la pluralidad de jeringas 20 se cargan en el bastidor 40 en la cuba 10.

En una opción, el depósito de la jeringa 22 de la jeringa 20 se rellena con la solución 50 antes de ser cargada en el bastidor 40 en la cuba 10. En otra opción, el depósito de la jeringa 22 de la jeringa 20 se carga en el bastidor 40 y se coloca en la cuba 10 primero antes de ser rellenado con la solución 50. Se debería entender también que si se liofilizan simultáneamente múltiples jeringas 20, los múltiples depósitos de jeringa 22 de las jeringas 20 en una opción, se rellenan con la solución 50 antes de ser cargados dentro del bastidor 40 en la cuba 10 y en otra opción, los múltiples depósitos de jeringa 22 de las jeringas 20 se rellenan con la solución 50 después de ser cargados dentro del bastidor 40 en la cuba 10.

La Fig. 5 ilustra otra realización donde la placa de recubrimiento 60 se coloca en el primer saliente 14 que se extiende alrededor de la periferia interior 16 de la parte superior 18 de la cuba 10 e incluye una o más protuberancias de placa de recubrimiento cerradas 38 en una superficie para alinear una abertura 32 de al menos una jeringa 20. Las posiciones de usuario de la placa de recubrimiento 60 que tienen una superficie de parte inferior 39 que incluye al menos una protuberancia cerrada 38 que sobresale de la superficie de la parte inferior 39 y se alinea con al menos una jeringa 20. La una o más protuberancias 38 que sobresalen de la superficie de la parte

inferior 39 de la placa de recubrimiento 60 están adaptadas para encajar dentro de una parte de la una o más jeringas 20. La protuberancia de placa de recubrimiento 38 incluye una variedad de formas adaptadas para encajar dentro de la abertura 32 de la jeringa 20 (por ejemplo, cónica, esférica, cilíndrica). En un ejemplo, la placa de recubrimiento 60 es una tapa de forma sustancialmente plana e incluye múltiples protuberancias de placa de recubrimiento cerradas 38 usadas para cubrir la abertura 32 de múltiples jeringas 20 después de que se deposita la solución 50 en las mismas (ver la Fig. 4).

En una opción, el bastidor extraíble 40 se asienta en el segundo saliente 15 en la cuba 10 y asegura cada jeringa 20 extraíble en una posición vertical suspendida de manera que la abertura 32 del extremo proximal 30 de cada jeringa 20 se enfrenta hacia la parte superior 18 de la cuba 10. La protuberancia de placa de recubrimiento cerrada 38 está unida a la parte inferior 39 de la placa de recubrimiento 60 y adaptada para encajar dentro de la abertura 32 del depósito de la jeringa 22 de la jeringa 20. En otra realización, una pluralidad de protuberancias de placa de recubrimiento cerradas 38 están unidas a la parte inferior 39 de la placa de recubrimiento 60 y están adaptadas para encajar dentro de la abertura 32 del depósito de la jeringa 22 de cada jeringa 20. La placa de recubrimiento 60 actúa como una tapa para la parte superior 18 de la cuba 10.

La placa de recubrimiento 60 actúa como una tapa y, en un ejemplo, incluye una protuberancia de placa de recubrimiento circular cerrada 38 que encaja dentro de la abertura 32 de la jeringa 20, encajando para permitir el paso de vapor desde la jeringa 20 pero de manera segura suficiente para evitar el escape de liofilizado durante la liofilización. En otro ejemplo, la placa de recubrimiento 60 incluye una matriz de protuberancias de placa de recubrimiento 38, para ser usada durante la liofilización de múltiples jeringas 20 simultáneamente. La placa de recubrimiento 60 esencialmente forma un tapón sobre la abertura 32 de cada jeringa 20 y una tapa sobre la cuba 10. Se debería entender que la placa de recubrimiento 60 incluye una variedad de formas (por ejemplo, cuadrada, rectangular, circular) adaptadas para encajar en el primer saliente 14 en la periferia interior 16 de la parte superior 18 de la cuba 10 dentro de la cual se carga la jeringa 20, siempre que la placa de recubrimiento 60 tapa la jeringa 20.

Durante la liofilización, cualquier liofilizado que contacta la placa de recubrimiento 60 se retiene en la misma. La liofilización se realiza para aislar una cantidad relativamente pequeña de agente activo para su aplicación final y, de esta manera, si cualquier cantidad de agente activo deja una jeringa 20 y se captura en la placa de recubrimiento 60 que cubre la jeringa 20, se desconoce la cantidad de agente activo liofilizado que permanece en la jeringa 20. De esta manera, se debe desechar cualquier jeringa 20 que pierda cualquier liofilizado capturado por la placa de recubrimiento 60.

Una función de la placa de recubrimiento 60 es permitir el escape de vapor desde la jeringa 20 durante la liofilización, al tiempo que evita el escape del liofilizado. Además de identificar cualquier jeringa 20 que pierda agente activo liofilizado capturado por la placa de recubrimiento 60 durante la liofilización, la placa de recubrimiento 60 evita la contaminación de liofilizado de una jeringa 20 por el liofilizado de otra jeringa 20 cuando se liofilizan simultáneamente múltiples jeringas 20 en estrecha proximidad.

La Fig. 6 ilustra una realización de la placa de recubrimiento 10 que cubre múltiples jeringas 20 con la placa de recubrimiento 60. Múltiples protuberancias de la placa de recubrimiento 38 se enganchan dentro de la parte de múltiples jeringas 20 de administración. En una opción, las protuberancias de placa de recubrimiento 38 se colocan de manera que la longitud entera de cada protuberancia de placa de recubrimiento 38 esté dentro de la pared interior 90 de cada jeringa 20. En otra opción, las protuberancias de placa de recubrimiento 38 se colocan de manera que al menos una parte de la longitud de cada protuberancia de placa de recubrimiento 38 esté dentro de la pared interior 90 de las jeringas 20. Aún en otra opción, cada protuberancia de placa de recubrimiento 38 incluye una parte cónica adaptada para encajar dentro de la pared interior 90 de cada jeringa 20.

La Fig. 7 ilustra la cuba 10 situada en una plataforma 72 dentro de un aparato de liofilización 70 con la placa de recubrimiento 60 que cubre una pluralidad de jeringas 20. En una opción, las jeringas 20 se cubren con la placa de recubrimiento 60 antes de colocar las jeringas 20 y la placa de recubrimiento 60 dentro del aparato de liofilización 70. En otra opción, las jeringas 20 se cubren con la placa de recubrimiento 60 después de colocar las jeringas 20 y la placa de recubrimiento 60 dentro del aparato de liofilización 70. El extremo distal 26 de cada jeringa 20 se enfrenta hacia el botón 12 de la cuba 10. El botón 12 de la cuba 10 se coloca en la plataforma 72 del aparato de liofilización 70. El aparato de liofilización 70 entonces se cierra y la solución 50 (no mostrada) se enfría por radiación, convección o ambas, hasta que la solución 50 se transforma en un sólido congelado. Por ejemplo, la solución 50 se enfría a una temperatura entre alrededor de 0°C y -50°C. El bastidor 40 (ver la Fig. 3) dentro de la cuba 10 suspende las jeringas 20 por encima de la superficie del fondo 12 de la cuba 10 y evita que las jeringas 20 entren en contacto con cualquier superficie de enfriamiento del aparato de liofilización 70 (por ejemplo, la plataforma 72). Después de enfriar, se aplica un vacío 55 al interior del aparato de liofilización 70, incluyendo dentro de la cámara 24 del depósito de la jeringa 22 de cada jeringa 20 y fuera de cada jeringa 20 para secar el material (ver la Fig. 2). Liofilizar la solución 50 o liofilizar parcialmente la solución 50 enfriando la solución y aplicando un vacío a la solución permite al vapor escapar a través de un hueco anular 57 entre cada una de la al menos una protuberancia de placa de cobertura 38 y una pared lateral 59 de cada una de la una o más jeringas 20. (Ver la Fig. 6).

La liofilización por convección, radiación o ambas es ventajosa sobre la liofilización por conducción debido a que estas técnicas aumentan las economías de liofilizar múltiples jeringas 20 al mismo tiempo. La liofilización por

conducción ocurre colocando la jeringa 20 que contiene la medicación en contacto físico íntimo con una superficie de enfriamiento del aparato de liofilización 70 (por ejemplo, la plataforma 72), que permite que ocurra enfriamiento por transferencia de calor como resultado del contacto físico. La liofilización se logra convencionalmente por conducción debido a que la conducción es un medio efectivo de transferencia de calor.

- 5 En una realización, la liofilización ocurre por convección, radiación o ambas, para aumentar la facilidad con la que un número de jeringas 20 se enfrían simultáneamente durante la liofilización. El enfriamiento por convección ocurre por el enfriamiento de aire que se circula alrededor del material que se enfría. El enfriamiento por radiación ocurre por la emisión de energía radiante en forma de ondas o partículas. Ni el enfriamiento por convección ni por radiación ocurre por el contacto físico de la jeringa 20 con una superficie de enfriamiento del aparato de liofilización 70 y, por lo tanto, el enfriamiento por estos medios ocurre sin tal contacto. En una realización, la liofilización por convección, radiación o ambas se realiza suspendiendo la jeringa 20 a ser liofilizada por encima de la superficie de enfriamiento del aparato de liofilización 70 (por ejemplo, la plataforma 72). En una opción, la jeringa 20 se suspende por el bastidor 40 dentro de la cuba 10 y colocada dentro del aparato de liofilización 70.

- 15 El paso de enfriamiento hace el proceso de la invención más fácil de realizar y generalmente más fácil de usar que el enfriamiento de liofilización por conducción. Mientras que la liofilización por conducción requiere colocar manualmente cada jeringa 20 sobre la plataforma de enfriamiento 72 del aparato de liofilización 70, la liofilización en una opción se realiza simplemente cargando cada jeringa 20 en la cuba 10 que a su vez se coloca en el aparato de liofilización 70, que permite la liofilización de múltiples jeringas 20 con un simple paso. Esto aumenta enormemente las economías de la liofilización mediante la invención sobre la de la liofilización por conducción.

- 20 El enfriamiento por convección, radiación o ambas puede llevar más tiempo que el enfriamiento por conducción. No obstante, el tiempo de enfriamiento de la solución 50 no es prohibitivamente largo y las eficiencias realizadas enfriando la solución 50 con respecto a las realizaciones anteriores pueden compensar el aumento de tiempo de enfriamiento.

- 25 Después de que la solución 50 se enfría hasta un sólido congelado, se aplica el vacío 55 al aparato de liofilización 70 para proporcionar al menos un vacío parcial dentro de la jeringa 20 y fuera de la jeringa 20 pero aún dentro del aparato de liofilización 70. El vacío 55 se aplica a la solución 50 para secado o la solución 50 se liofiliza al menos parcialmente. En un ejemplo, el contenido de agua de la solución liofilizada 50 es menor que un 1% de agua. En otro ejemplo, el contenido de agua de la solución liofilizada 50 es menor que el 5% de agua. Los procesos de enfriamiento y vacío se realizan para extraer líquido del agente activo en la solución 50 a baja temperatura por sublimación. Este proceso se usa en lugar de otros métodos para no desnaturalizar, degradar o dañar de otro modo el agente activo por calor.

- 30 Después de que ocurre la sublimación para secado, la cuba 10, jeringa 20 y placa de recubrimiento 60 se extraen del aparato de liofilización 70. La placa de recubrimiento 60 se extrae del extremo proximal 30 de la jeringa 20 (ver la Fig. 5) y examina para cualquier liofilizado retenido. Si la placa de recubrimiento 60 contiene cualquier liofilizado tal, se descarta cada jeringa 20 desde la cual llegó el liofilizado.

- 35 En una opción, después de la liofilización de la solución 50, la abertura 32 (ver la Fig. 5) de cualquier jeringa 20 no deseada se sella para almacenamiento y anterior a su uso. La jeringa 20 se sella con aquellos aparatos conocidos para el sellado de jeringa 20. La abertura 32 del depósito de la jeringa 22 se sella, en una opción, con el émbolo 35 de la jeringa 20.

- 40 En otra opción, la punta del émbolo 34 se inserta en el extremo proximal 30 del depósito de la jeringa 22 de cada jeringa 20 restante (ver la Fig. 2). Por ejemplo, con el uso de la configuración "Hypak" de Becton Dickinson and Company de jeringas 20 preenvasadas, después de que se extrae la placa de recubrimiento 60 a continuación de la liofilización, cada punta del émbolo 34 se inserta dentro del depósito de la jeringa 22 de la jeringa correspondiente 20 con un paso. La disposición "Hypak" proporciona puntas de émbolo 34 conectadas con una rejilla o matriz bidimensional, que permite a la punta del émbolo 34 ser extraída de o sustituida en cada depósito 22 de la jeringa 20 correspondiente con un único paso. Cada caña del émbolo 33 se atornilla a partir de entonces en una punta del émbolo 34 correspondiente (ver la Fig. 2). Esto además aumenta la eficiencia con la que ocurre la liofilización según esta realización.

- 45 En una realización, cuando la medicación liofilizada 80 está lista para su uso, se quita el sello de la jeringa 20 y se añade diluyente a la jeringa 20 para la reconstitución. El agente activo liofilizado entonces está listo para su uso. La Fig. 8 ilustra la realización inventiva donde el recipiente de administración 19 es una jeringa 20. El tapón de jeringa 28 (ver la Fig. 2) que cubre el extremo distal 26 del depósito de la jeringa 22 se extrae y una aguja 85, cánula u otro mecanismo de administración se inserta en el extremo distal 26, por ejemplo, atornillándolo sobre el extremo roscado 82 incorporado dentro del extremo distal 26 del depósito de la jeringa 22. La aguja 85 de la jeringa 20 entonces se inserta en un receptáculo que contiene diluyente y el émbolo 35 de la jeringa 20 se retira hacia el extremo proximal 30 del depósito de la jeringa 22 tirando de la cabeza del émbolo 36 del émbolo 35 lejos del reborde de la jeringa 31, hasta que la cantidad adecuada de diluyente se extrae en la jeringa 20 para la reconstitución. La jeringa 20 se retira del receptáculo que contiene diluyente y los contenidos de la jeringa 20 se mezclan por agitación

hasta que la medicación liofilizada 80 se disuelve o suspende en el diluyente. El agente activo reconstituido ahora está listo para su administración.

La reconstitución de un medicamento liofilizado 80 también ocurre por disolución instantánea, agitación o paso de la mezcla liofilizado/diluyente entre dos jeringas 20 hasta que se logra una suspensión homogénea. Los contenidos disueltos o suspendidos se administran desde la jeringa 20 a un paciente a través de la aguja 85, cánula u otro mecanismo de administración.

La Figura 9 ilustra otra realización de la reconstitución del medicamento liofilizado 80. Una primera jeringa 20 incluye un depósito de la primera jeringa 22 que tiene un extremo proximal abierto 30, un extremo distal 26 y una pared interior sustancialmente cilíndrica 90 de una cámara 24 que se extiende entre los mismos. Un primer émbolo 35 incluye una caña del émbolo 33 conectada a una punta del primer émbolo 34 que se extiende hacia el extremo distal 26 del depósito de la primera jeringa 22. La pared interior cilíndrica 90 de la cámara 24 abarca la punta del primer émbolo 34 colocada deslizadamente para mantener el acoplamiento estanco a los fluidos con la primera pared interior cilíndrica 90 de la cámara 24.

En una opción, una medicación liofilizada 80 introducida dentro de la cámara 24 del depósito de la primera jeringa 22 se desplaza entre el extremo distal 26 del depósito de la primera jeringa 22 y un extremo distal 48 de la punta del primer émbolo 34 para mantener la esterilidad de la medicación liofilizada 80. El extremo distal 26 del depósito de la primera jeringa 22 incluye un accesorio de cierre de tipo Luer macho 62 que se extiende axialmente a través del mismo y comunica con la cámara 24 del depósito de la jeringa 22. El accesorio de cierre de tipo Luer macho 62 es un extremo roscado 82. Un tapón de jeringa 28 (ver la Fig. 2) se inserta sobre el accesorio de cierre de tipo Luer macho 62 del depósito de la primera jeringa 22 durante el envasado para mantener la esterilidad de la medicación liofilizada 80 de la primera jeringa 20.

Una segunda jeringa 120 incluye un depósito de la segunda jeringa 122 que tiene un extremo proximal abierto 130, un extremo distal 126 y una pared interior sustancialmente cilíndrica 91 de una cámara 124 que se extiende entre los mismos. Un segundo émbolo 135 incluye una caña del émbolo 133 conectada a una punta del segundo émbolo 134 que se extiende hacia el extremo distal 126 del depósito de la segunda jeringa 122. La pared interior cilíndrica 91 de la cámara 124 abarca la punta del segundo émbolo 134 colocada deslizadamente para mantener el acoplamiento estanco a los fluidos con la pared interior cilíndrica 91 de la cámara 124.

En una opción, una solución 180 (por ejemplo, un diluyente) se introduce dentro de la cámara 124 y se desplaza entre el extremo distal 126 del depósito de la segunda jeringa 122 y un extremo distal 148 de la punta del segundo émbolo 134 para mantener la esterilidad de la solución 180 (por ejemplo, un diluyente). El extremo distal 126 del depósito de la segunda jeringa 122 incluye un accesorio de cierre de tipo Luer hembra 162 que se extiende axialmente a través del mismo y comunica con la cámara 124 del depósito de la jeringa 122. El accesorio de cierre de tipo Luer hembra 162 es un extremo de recepción roscado 182. Un segundo tapón de jeringa (no mostrado) se inserta sobre el accesorio de cierre de tipo Luer hembra 162 del depósito de la segunda jeringa 122 durante el envasado para mantener la esterilidad de la solución 180 (por ejemplo, un diluyente) del depósito de la segunda jeringa 122.

La Figura 10 ilustra otra realización donde la primera jeringa 20 está entrelazada de manera que se puede desenganchar con la segunda jeringa 120. Específicamente, el tapón de jeringa 28 (ver la Fig. 2) se extrae del accesorio de cierre de tipo Luer macho 62 revelando el extremo roscado 82 del depósito de la primera jeringa 22 y el tapón de segunda jeringa (no mostrado) se extrae del accesorio de cierre de tipo Luer hembra 162 que revela el extremo de recepción roscado 182 del depósito de la segunda jeringa 122. El extremo roscado 82 del accesorio de cierre de tipo Luer macho 62 del depósito de la primera jeringa 22 se acopla con el extremo de recepción roscado 182 del accesorio de cierre de tipo Luer hembra 162 del depósito de la segunda jeringa 122 conectando el extremo roscado 82 del accesorio de cierre de tipo Luer macho 62 con el extremo de recepción roscado 182 del accesorio de cierre de tipo Luer hembra 162 y girando el extremo roscado 82, el extremo de recepción roscado 182 o ambos en una posición cerrada para acoplamiento estanco a los fluidos.

Una vez que la primera jeringa 20 se entrelaza con la segunda jeringa 120, la medicación liofilizada 80 situada en el extremo distal 26 del depósito de la primera jeringa 22 se mezcla de manera fluida con la solución 180 (por ejemplo, un diluyente) situada en el extremo distal 126 del depósito de la segunda jeringa 122. La mezcla de la medicación liofilizada 80 y la solución 180 se logra mediante el movimiento alterno estanco a los fluidos de la punta del primer émbolo 34 por el primer émbolo 35 que se desliza a lo largo de la primera pared interior cilíndrica 90 del depósito de la primera jeringa 22 y la punta del segundo émbolo 134 por el segundo émbolo 135 que se desliza a lo largo de la pared interior cilíndrica 91 del depósito de la segunda jeringa 122.

El movimiento alterno estanco a los fluidos entre la cámara 24 del depósito de la primera jeringa 22 y la cámara 124 del depósito de la segunda jeringa 122 se logra empujando una cabeza del émbolo 136 de la caña del segundo émbolo 133 que empuja forzosamente el extremo distal 148 de la punta del segundo émbolo 134 interconectada a lo largo de la pared interior cilíndrica 91 hacia el extremo distal 126 del depósito de la segunda jeringa 122. El movimiento deslizante del segundo émbolo 135 hacia el extremo distal 126 del depósito de la segunda jeringa 122 fuerza a la solución 180 (por ejemplo, un diluyente) desde la cámara 124 del depósito de la segunda jeringa 122 y

forzadamente a través de la cámara 24 del depósito de la primera jeringa 22. El empuje de la solución 180 por la punta del segundo émbolo 134 desde la cámara 124 del depósito de la segunda jeringa 122 dentro de la cámara 24 del depósito de la primera jeringa 22 empuja forzadamente la punta del primer émbolo 34 atrás hacia el extremo proximal 30 del depósito de la primera jeringa 22 empujando el primer émbolo 35 distalmente y lejos del extremo proximal 30 del depósito de la primera jeringa 22.

Posteriormente empujando una cabeza del émbolo 36 de la caña del primer émbolo 33 lo cual empuja forzadamente el extremo distal 48 de la punta del primer émbolo 34 interconectada a lo largo de la pared interior cilíndrica 90 hacia el extremo distal 26 del depósito de la primera jeringa 22. El movimiento deslizante de la punta del primer émbolo 34 hacia el extremo distal 26 de depósito de la primera jeringa 22 fuerza a la medicación mezclada (es decir, la medicación liofilizada 80 y la solución 180) desde la cámara 24 del depósito de la primera jeringa 22 de vuelta a través de la cámara 124 del depósito de la segunda jeringa 122. El empuje de la medicación mezclada (es decir, la medicación liofilizada 80 y la solución 180) por el primer émbolo 35 a lo largo de la pared interior cilíndrica 90 del depósito de la primera jeringa 22 dentro del depósito de la segunda jeringa 122 empuja forzadamente la punta del segundo émbolo 134 de vuelta hacia el extremo proximal 130 del depósito de la segunda jeringa 122 empujando el segundo émbolo 135 distalmente y lejos del extremo proximal 130 del depósito de la segunda jeringa 122. La rotación de empujar y tirar del primer émbolo 35 de la primera jeringa 20 y el subsiguiente empujar y tirar del segundo émbolo 135 de la segunda jeringa 120 se repite para una mezcla uniforme de la medicación.

Ejemplo

Un ejemplo del uso de una realización es la liofilización de acetato de leuprorelina por el proceso de esta realización. Una solución 50 que contiene aproximadamente 38 mg/ml de acetato de leuprorelina en agua se prepara mezclando el acetato de leuprorelina en agua hasta que se disuelve. La cuba 10 de jeringas 20 se abre de manera que se expone la abertura 32 del extremo proximal 30 de cada jeringa 20. Aproximadamente 0,3 milímetros de solución de acetato de leuprorelina se rellena en cada jeringa 20 por medio de una pipeta a través de la abertura 32 del extremo proximal 30 de cada jeringa 20. Cuando todas las jeringas 20 se rellenan con la solución de fármaco 50, la cuba 10 que contiene la pluralidad de jeringas 20 se coloca en la plataforma 72 del aparato de liofilización 70. Las jeringas 20 entonces se cubren con la placa de recubrimiento 60. La plataforma 72 del aparato de liofilización 70 incluye un refrigerante que circula dentro de la plataforma 72 para controlar la temperatura. La temperatura de la plataforma 72 se reduce a aproximadamente -50°C hasta que la solución 50 en cada jeringa 20 se congela muy por debajo de 0°C mediante enfriamiento por radiación y/o por convección. El vacío 55 se aplica a la cámara y la temperatura de la plataforma 72 se eleva lentamente a temperatura ambiente hasta que el agua en las jeringas 20 se extrae por sublimación. El resultado es un polvo liofilizado en cada jeringa 20 de aproximadamente 11,4 miligramos.

La cuba 10 se extrae del aparato de liofilización 70. La placa de recubrimiento 60 se extrae de la abertura 32 de las jeringas 20. Cada área de la placa de recubrimiento 60 se examina para el liofilizado capturado y se desechan las jeringas 20 desde las cuales llegó cualquier liofilizado capturado tal. Las puntas de émbolo 34 se instalan dentro de la abertura 32 del extremo proximal 30 de las jeringas 20 y las cañas de émbolo 33 se atornillan en las puntas de émbolo 34 correspondientes. Las jeringas 20 ahora están listas para la reconstitución.

Agente activo

El agente activo incluye cualquier agente terapéuticamente activo y posible excipiente, que está liofilizado. Los excipientes tienden a aumentar la estabilidad y la facilidad de suspensión y reconstitución de agentes terapéuticamente activos para y durante la liofilización. Una categoría ejemplar de excipiente incluye surfactantes iónicos y no iónicos (anfóteros), ejemplos específicos de los cuales incluyen polisorbatos, cremóforos y tiloxópolos. Otro tipo de excipiente ejemplar incluye agentes de relleno, ejemplos específicos de los cuales incluyen sodio y fosfatos de potasio, ácido cítrico, ácido tartárico, gelatinas y carbohidratos tales como la dextrosa, manitol y dextrano. Un tipo adicional de excipiente ejemplar son los lioprotectores, incluyendo glucosa, catalasa, maltosa, maltotriosa y maltohexosa.

Ejemplos de agentes terapéuticamente activos incluyen sustancias capaces de prevención de una infección sistemáticamente en un animal o humano o localmente en el sitio del defecto, por ejemplo, agentes antibacterianos tales como penicilina, cefalosporinas, bacitracina, tetraciclina, doxiciclina, gentamicina, quinolonas, neomicina, clindamicina, kanamicina y metronidazol; agentes antiinflamatorios tales como hidrocortisona y prednisona; agentes antiparásitos tales como la quinacrina, cloroquina y vidarabina; agentes antifúngicos tales como nistatina; agentes antivirales tales como aciclovir, ribavirina e interferones; agentes analgésicos tales como ácido salicílico, acetaminofeno, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, flurbiprofeno y morfina; anestésicos locales tales como cocaína, lidocaína, bupivacaína y benzocaína; inmunógenos (vacunas) para simular anticuerpos contra hepatitis, gripe, sarampión, rubeola, tétanos, polio y rabias; péptidos tales como acetato de leuprorelina (un agonista LH-RH), nafarelina, ganirelix y goserelina.

Sustancias o precursores metabólicos de los mismos, que son capaces de fomentar el crecimiento y supervivencia de células y tejidos o aumentar el funcionamiento de células también se usan, por ejemplo, como una sustancia que fomenta el crecimiento del nervio, tal como un gangliósido o un factor de crecimiento del nervio; un agente que fomenta el crecimiento del tejido duro y blando tal como fibronectina (FN), hormona de crecimiento humano (HGH),

un factor de simulación de colonia, proteína morfogénica del hueso, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento derivado de insulina (IGF-I, IGF-II), factor de crecimiento de transformación alfa (TGF- α), factor de crecimiento de transformación beta (TGF- β), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento fibroblástico (FGF), interleucina 1 (IL-1) y prostaglandinas tales como PGE₁, PGE₂ y PGD₂; un agente osteoinductivo o sustancia que fomenta el crecimiento óseo tal como astillas óseas o material óseo desmineralizado; y agentes antineoplásicos tales como metotrexato, 5-fluorouracilo, adriamicina, vinblastina, cisplatino, anticuerpos específicos tumorales conjugados con toxinas y factor de necrosis tumoral.

Otros agentes activos incluyen hormonas tales como progesterona, testosterona, hormona folículo estimulante (FSH) (usada para control de la natalidad y mejora de fertilidad), insulina y somatropinas; antihistaminas tales como difenhidramina y clorfeniramina; agentes cardiovasculares tales como digitales, nitroglicerina, papaverina y estreptoquinasa; agentes antiúlceras tales como hidrocloreto de cimetidina y yoduro de isopropamida; broncodilatadores tales como sulfato de metaproterenol y aminofilina; vasodiladores tales como teofilina, niacina y minoxidil; agentes del sistema nervioso central tales como tranquilizantes, agentes bloqueantes de adrenérgico b y dopamina; agentes antipsicóticos tales como risperidona y olanzapina; antagonistas narcóticos tales como naltrexona, naloxona y buprenorfina.

Ejemplos adicionales de agentes activos se proporcionan en la Patente de EE.UU. Nº 5.234.529, la descripción de la cual se incorpora por referencia en la presente memoria.

Recipiente

El recipiente 19 incluye cualquier receptáculo en el que un agente activo se liofiliza, reconstituye y usa en última instancia.

Según la invención el recipiente de administración 19 es la jeringa 20. Aunque el uso de viales o ampollas de cristal para liofilización es bastante común, el uso de la jeringa 20 para liofilización es infrecuente. La jeringa 20, no obstante, es el medio preferible para liofilización para agentes activos cuyo uso final será desde la jeringa 20, dado que el agente activo se usa, por ejemplo, para su aplicación final después de la reconstitución en la jeringa 20 en la que fue liofilizado. La liofilización en un vial o ampolla, por otra parte, requiere la transferencia del agente activo reconstituido desde el vial o ampolla a la jeringa 20. La jeringa 20 es útil, por ejemplo, para liofilización de medicamentos inyectables, dado que los medicamentos se administran en última instancia en la jeringa 20.

Las jeringas de plástico 20, en lugar de jeringas de cristal 20, son los recipientes preferibles 19, dado que las jeringas de plástico 20 son el vehículo de administración de fármacos preferido para medicamentos inyectables. Las jeringas de cristal 20 son susceptibles de rotura y son más frágiles que las jeringas de plástico 20. Alternativamente, las jeringas de plástico 20 son más fuertes y, de esta manera, más seguras para los profesionales del cuidado de la salud para usar tanto en reconstituir como inyectar medicamentos inyectables. Las jeringas de plástico 20 también son más ligeras y más baratas que las jeringas de cristal 20.

REIVINDICACIONES

1. Un método para liofilizar una solución (50), el método que comprende:
 - depositar la solución (50) en uno o más depósitos de las primeras jeringas (22);
 - suspender un bastidor (40) dentro de una cuba (10), el bastidor (40) adaptado para suspender la una o más primeras jeringas (20) en la cuba (10);
 - colocar una placa de recubrimiento (60),
 - cubrir la una o más primeras jeringas (20) con la placa de recubrimiento (60) antes de colocar la una o más primeras jeringas (20) y la placa de recubrimiento (60) dentro de un aparato de liofilización (70) o cubrir la una o más primeras jeringas (20) con la placa de recubrimiento (60) después de colocar la una o más primeras jeringas (20) y la placa de recubrimiento (60) dentro del aparato de liofilización (70) y
 - al menos parcialmente liofilizar la solución (50) enfriando la solución (50) y aplicar un vacío a la solución (50), caracterizado por que
 - la placa de recubrimiento (60) comprende una o más protuberancias (38) que sobresalen de una superficie (39) para alinearse con una abertura (32) de la una o más primeras jeringas (20), la una o más protuberancias (38) adaptadas para encajar dentro de al menos una parte de la una o más primeras jeringas (20),
 - la una o más protuberancias salientes (38) enganchadas dentro de la al menos una parte de la una o más primeras jeringas (20) y
 - al menos parcialmente liofilizar la solución (50) permite al vapor escapar a través de un hueco anular (57) entre cada una de la una o más protuberancias (38) y una pared lateral (59) de cada una de la una o más primeras jeringas (20).
2. El método de la reivindicación 1, en donde suspender el bastidor (40) dentro de una cuba (10) evita que una o más primeras jeringas (20) entren en contacto con una fuente de enfriamiento del aparato de liofilización (70).
3. El método de la reivindicación 2, en donde evitar que una o más primeras jeringas (20) entren en contacto con la fuente de enfriamiento evita que la una o más primeras jeringas (20) entren en contacto con la plataforma de enfriamiento (72).
4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde cubrir la una o más primeras jeringas (20) con la placa de recubrimiento (60) forma una tapa que evita el escape del liofilizado desde la una o más primeras jeringas (20) durante el proceso de liofilización.
5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde cubrir la una o más primeras jeringas (20) con la placa de recubrimiento (60) evita contaminación del liofilizado de una primera jeringa (20) por el liofilizado de otra primera jeringa (20) cuando se liofilizan simultáneamente dos o más primeras jeringas (20).
6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que además comprende preparar la solución (50) que contiene alrededor de 20 mg/ml a alrededor de 80 mg/ml de acetato de leuporelina.
7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que además comprende preparar la solución (50) que contiene alrededor de 38 mg/ml de acetato de leuporelina.
8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde depositar la solución (50) en una o más primeras jeringas (20) comprende depositar la solución (50) que contiene alrededor de 0,1 ml a alrededor de 1,0 ml de acetato de leuporelina en cada una de la una o más primeras jeringas (20).
9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde depositar la solución (50) en la una o más primeras jeringas (20) comprende depositar la solución (50) que contiene alrededor de 0,3 ml de acetato de leuporelina en cada una de la una o más primeras jeringas (20).
10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde enfriar la solución (50) comprende enfriar la solución (50) por convección.
11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde enfriar la solución (50) comprende enfriar la solución (50) por radiación.
12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde enfriar la solución (50) comprende enfriar la solución (50) por convección y radiación.

13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde enfriar la solución (50) comprende enfriar la solución (50) a una temperatura entre alrededor de 0°C a alrededor de -50°C.
14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde liofilizar la solución (50) produce alrededor de 5,0 mg a alrededor de 25,0 mg de liofilizado en cada primera jeringa (20).
- 5 15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde liofilizar la solución (50) produce alrededor de 11,4 mg de liofilizado en cada primera jeringa (20).
16. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, que además comprende extraer la placa de recubrimiento (60) de la una o más primeras jeringas (20) después de la liofilización de la solución (50).
- 10 17. El método de la reivindicación 16 que además comprende examinar la superficie (39) de la placa de recubrimiento (60) para liofilizado retenido y desechar la una o más primeras jeringas (20) desde las cuales llegó el liofilizado.
18. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde
- se sella la una o más primeras jeringas (20);
- se contacta una o más segundas jeringas (120) con un diluyente (180);
- 15 se contacta un accesorio de cierre tipo Luer acoplable (62) de la una o más primeras jeringas (20) con el accesorio de cierre tipo Luer acoplable opuesto (162) de la una o más segundas jeringas (120), suficiente para entrelazar de manera que se pueda desenganchar la primera y segunda jeringas;
- se mezcla fluidamente la medicación liofilizada (80) y el diluyente (180) alternando movimiento estanco a los fluidos de un primer émbolo (35) colocado en la una o más primeras jeringas (20) y un segundo émbolo (135)
- 20 colocado en la una o más segundas jeringas (120).
19. El método de la reivindicación 18, que además comprende sellar la una o más primeras jeringas (20) que contienen el producto farmacéutico al menos parcialmente liofilizado.
20. El método de la reivindicación 19, en donde sellar la una o más primeras jeringas (20) comprende insertar un émbolo (35) en cada abertura (32) de dicha una o más jeringas (20).

25

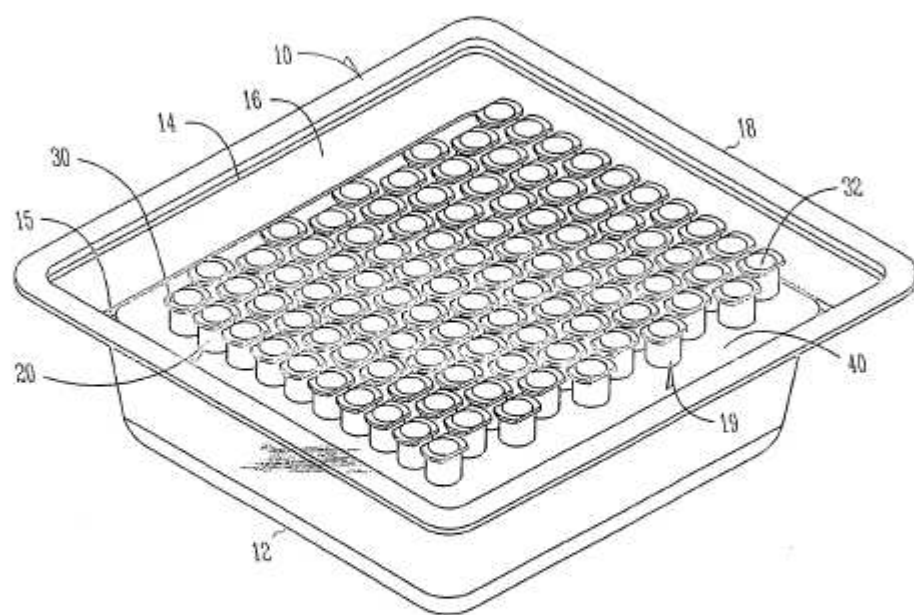
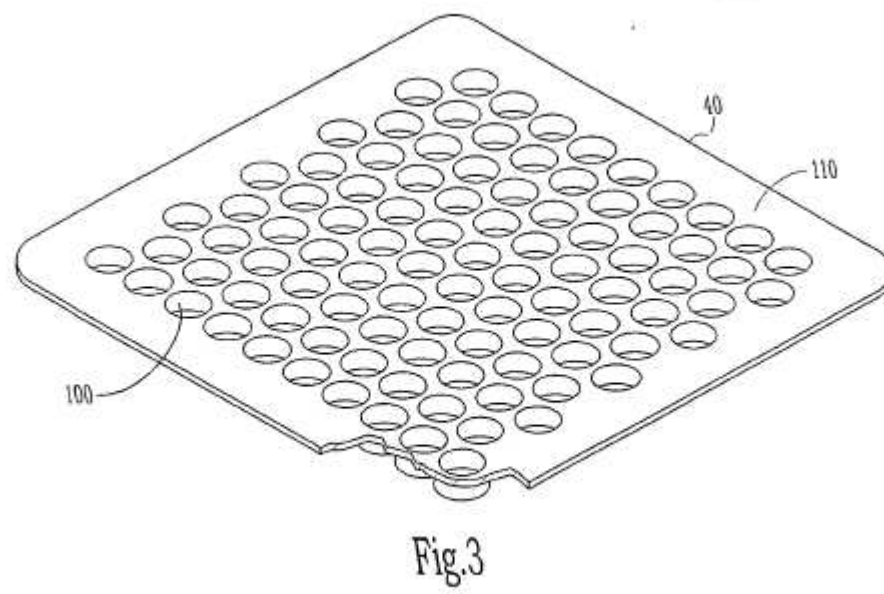
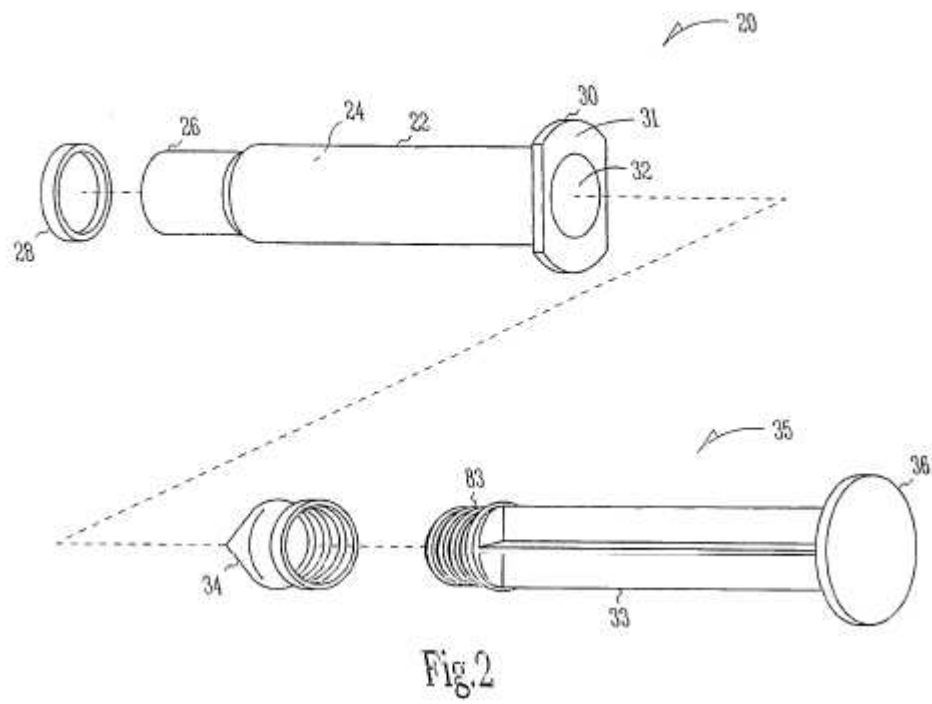


Fig.1



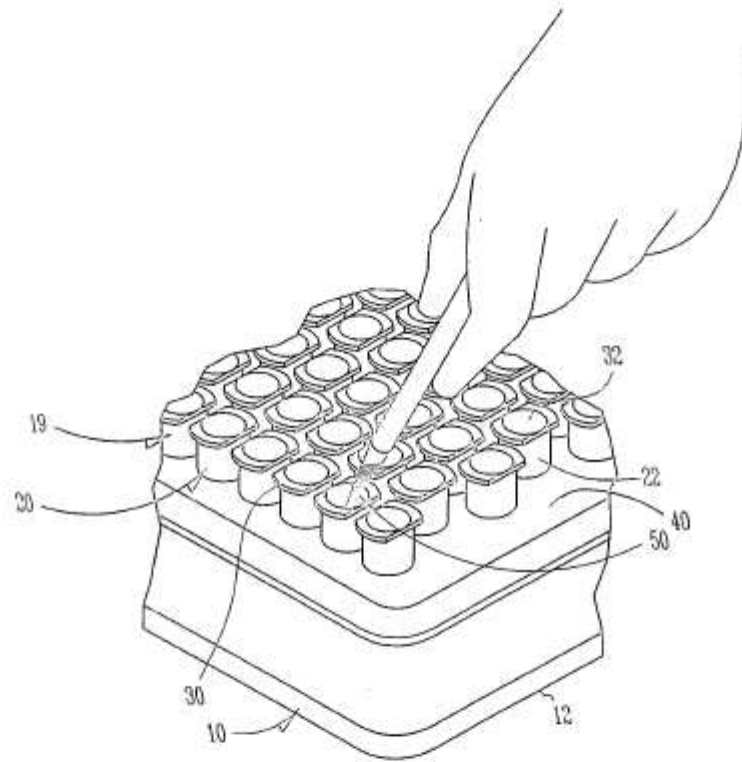


Fig.4

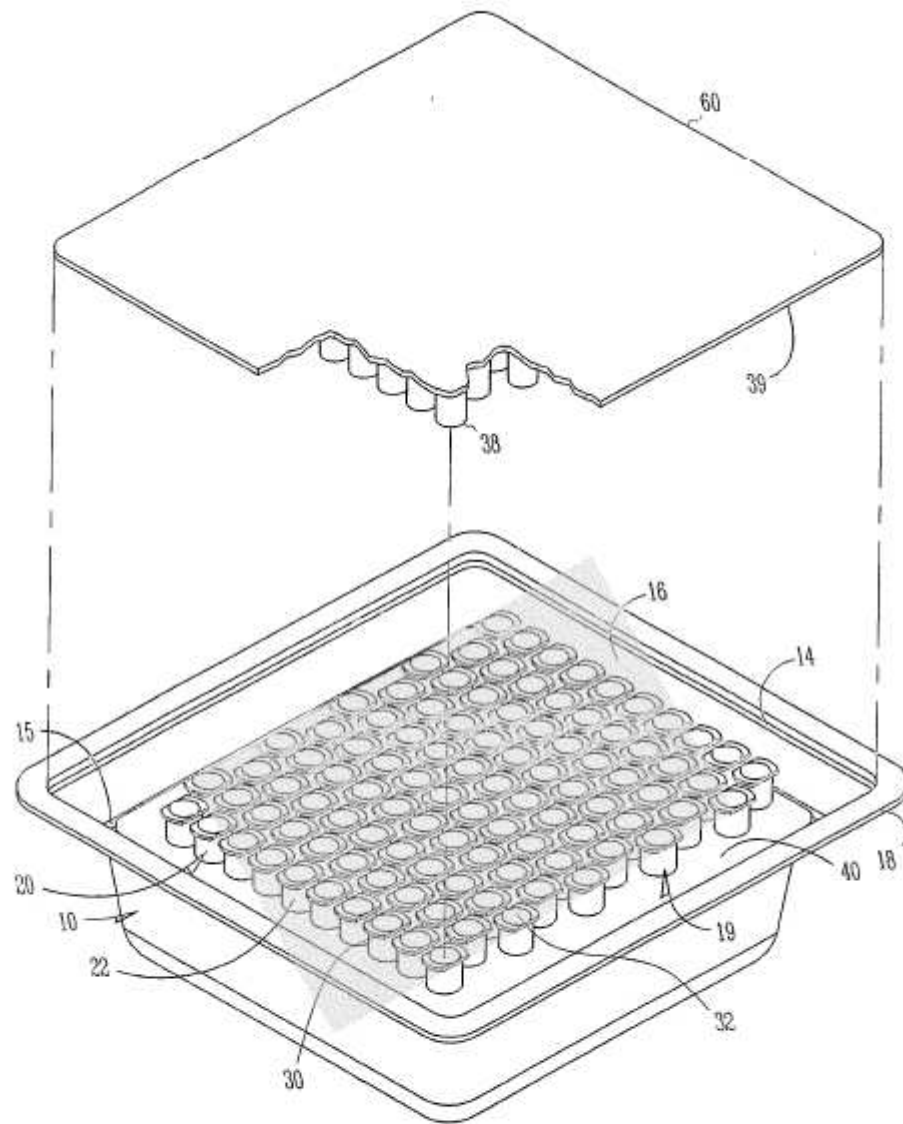


Fig.5

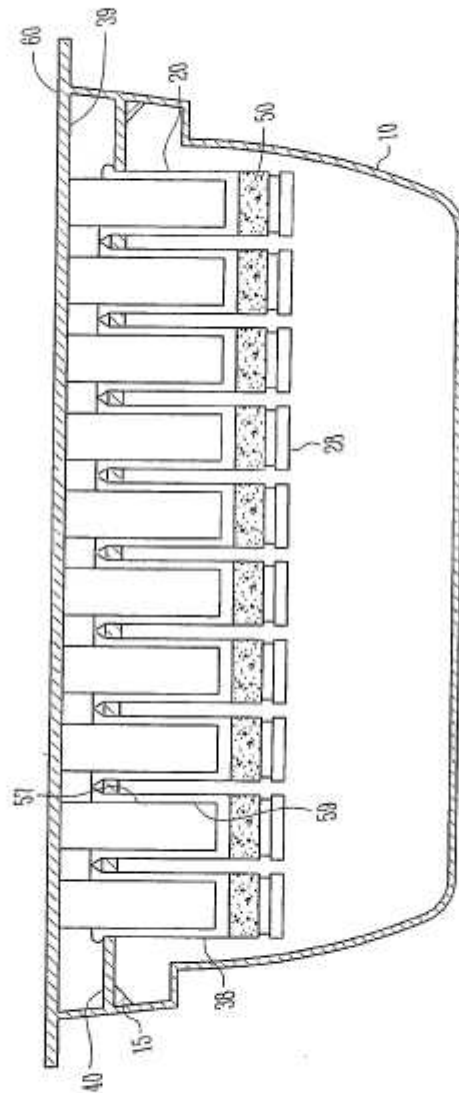


Fig.6

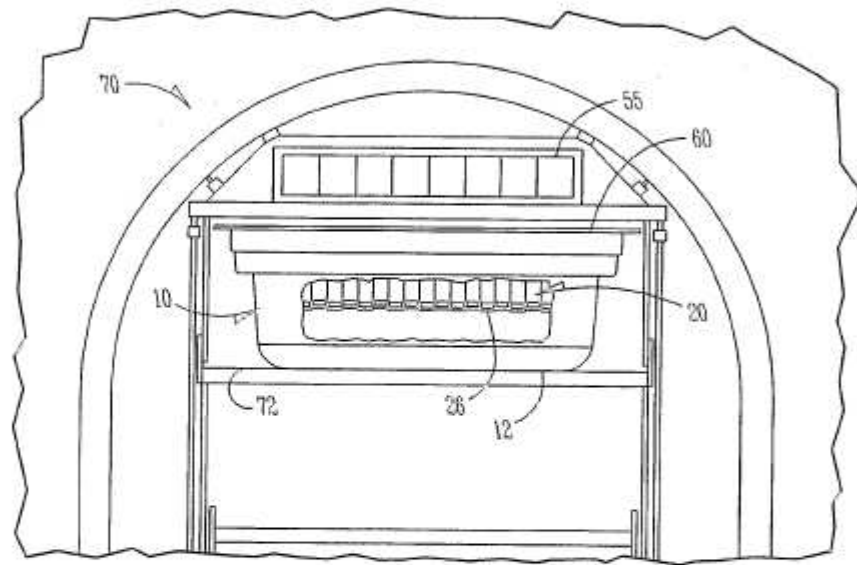


Fig.7

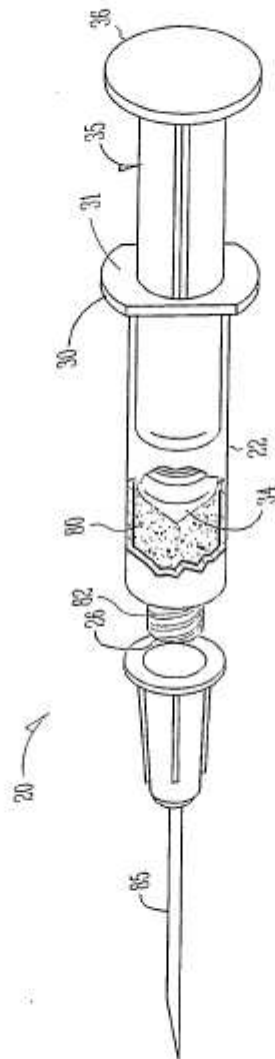


Fig. 9

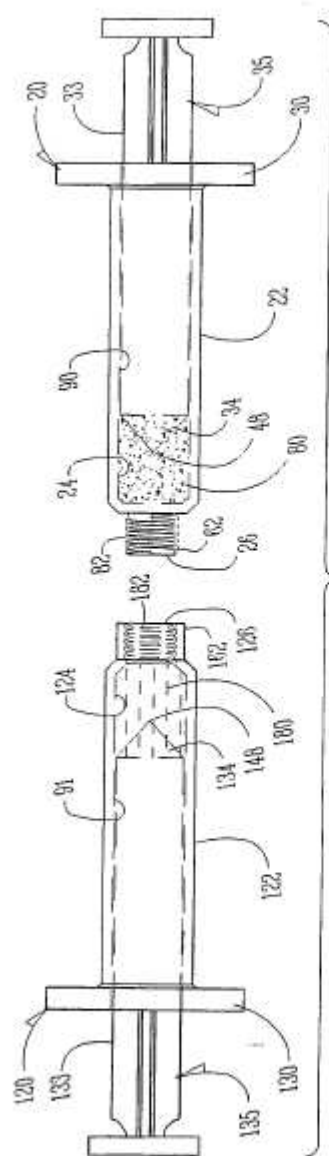


Fig.9

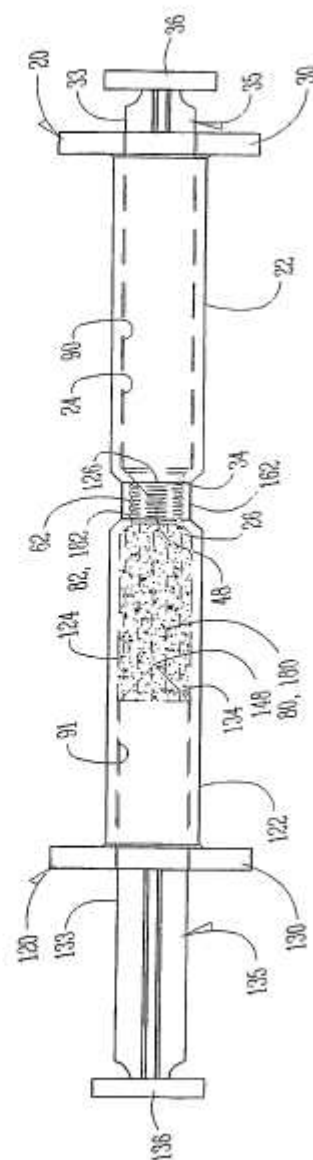


Fig.10