

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 355**

51 Int. Cl.:

B01J 3/00 (2006.01)

A61M 5/00 (2006.01)

A61M 5/44 (2006.01)

A61L 2/04 (2006.01)

A61L 2/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.07.2010 PCT/US2010/041601**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.01.2011 WO11006122**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2010 E 10797952 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 2454012**

54 Título: **Procedimientos y dispositivos para esterilizar y sostener cartuchos de solución tamponada**

30 Prioridad:

09.07.2009 US 270571 P

09.07.2009 US 270572 P

08.09.2009 US 276137 P

23.04.2010 US 766259

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

26.02.2018

73 Titular/es:

**ONPHARMA, INC. (100.0%)
400 Somerset Corporate Blvd.
Bridgewater, NJ 08807, US**

72 Inventor/es:

**NGUYEN, HARRY y
CHRISTIAN, JEFFREY J.**

74 Agente/Representante:

ROEB DÍAZ-ÁLVAREZ, María

ES 2 656 355 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

Procedimientos y dispositivos para esterilizar y sostener cartuchos de solución tamponada

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere en general a procedimientos y aparatos para esterilizar tampones médicos y otras soluciones. Más específicamente, la presente invención se refiere a procedimientos y dispositivos para mantener los tampones médicos y las soluciones bajo presión cuando son sometidos a esterilización por calor.

Una solución tampón es una solución que tiende a cambiar el pH de otras soluciones que entran en contacto con el pH de la solución tampón. Las soluciones tampón médicas suelen contener iones de bicarbonato y se utilizan en numerosas aplicaciones médicas, incluidos los antídotos, dialisatos, fluidos de remplazo corporal, soluciones de irrigación corporales, perfusiones cardíacas y muchos otros fines. Una de las soluciones médicas tampón de bicarbonato más comunes consiste en mezclar el bicarbonato de sodio (NaHCO_3) con agua que, entre otras cosas, se puede utilizar para tamponar inyecciones parenterales a un pH más fisiológico antes de la inyección. Es de especial interés para la presente aplicación el hecho de que las soluciones de bicarbonato pueden ser utilizadas para tamponar inyecciones anestésicas locales ácidas para mejorar la efectividad anestésica, reducir el dolor por inyección y limitar el trauma del tejido. Para el uso de bicarbonato de sodio en el tamponamiento del anestésico local, así como para otros usos médicos, incluido, pero no limitado al tratamiento de la acidosis, es recomendable que las soluciones de bicarbonato de sodio se mantengan en o cerca de un pH conocido en particular. El uso de una solución tampón que tiene un pH conocido permite a un facultativo médico mezclar una proporción determinada de solución tampón con la solución parenteral para lograr el control del pH resultante de la solución parenteral, lo cual tiene beneficios significativos con respecto al uso de una solución parenteral en la que el pH no está controlado.

Como ejemplo, al mezclar una solución tampón de bicarbonato de sodio al 8,4 % con cartuchos de lidocaína, disponibles comercialmente, al 2 % con epinefrina 1: 100,000, el pH de la solución tampón tenderá a impulsar el pH de la combinación, casi exclusivamente el pH de los cartuchos anestésicos disponibles comercialmente, de forma tal que un volumen relativamente pequeño de solución tampón tendrá un impacto desproporcionadamente grande en el pH de la solución combinada. Por lo tanto, para lograr una solución parenteral con un pH predecible, es importante que el pH de la solución tampón sea conocido y controlado con precisión, además de conocer y controlar la cantidad de solución que se agrega al anestésico local. Solo cuando se conozca el pH de la solución tampón que se agrega y la cantidad de solución tampón que se agrega, el médico puede conocer y controlar el pH resultante del anestésico tamponado.

Los tampones de bicarbonato de sodio producidos comercialmente no proporcionan envases tampón con pH controlado con precisión. Por ejemplo, un ensayo de las soluciones de bicarbonato de sodio disponibles comercialmente realizado por los inventores mostró un rango de pH de 7,62 a 8,26 en varios cartuchos tampón de bicarbonato obtenidos comercialmente. Presumiblemente, el rango actual del producto disponible en el mercado es incluso más amplio que el rango identificado en este pequeño ensayo.

Debe apreciarse, en este contexto, que un tampón médico que tiene un pH real de 7,6 puede actuar significativamente diferente a un tampón médico con un pH real de 8,3. Esto es cierto si el tampón médico está diseñado para tamponar el pH de los fluidos corporales, por ejemplo, en el tratamiento de la acidosis, o si el tampón médico está diseñado para tamponar el pH de una solución parenteral antes de su uso. En el ejemplo en el que un médico usa solución de bicarbonato de sodio para tamponar el anestésico para lograr un pH fisiológico, la proporción de solución tampón con respecto a solución anestésica será considerablemente diferente si se compara un pH de solución de bicarbonato de 7,6 y un pH de valor 8,3. Por lo tanto, los procedimientos de la técnica anterior de combinar soluciones tamponadas con soluciones parenterales que se basan en la adición de la misma proporción de solución tamponada a la solución parenteral, independientemente del pH real del tampón, no lograrán de manera consistente un pH deseado para la solución parenteral tamponada.

Un procedimiento y sistema para ajustar el pH de tampones médicos y otras soluciones médicas a un valor controlado con precisión en una pluralidad de cartuchos tampón idénticos u otros recipientes son descritos en la solicitud pendiente de tramitación núm. 12/766,259, depositada el 23 de abril de 2010 (registro de agente núm. 027239-000600US), cuya descripción completa se incluye en el presente documento como referencia. Esta solicitud muestra que el pH de las soluciones en recipientes individuales puede ajustarse exponiendo estos recipientes, mientras están abiertos, a un ambiente con una temperatura, humedad, presión y nivel de dióxido de carbono

controlados. Después de que el pH se haya equilibrado a un pH objetivo, los cartuchos pueden ser sellados sin que quede espacio libre dentro de los cartuchos. Una vez que los cartuchos están sellados, se puede crear un inventario de cartuchos con valores de pH idénticos y controlados con precisión. Sin embargo, la necesidad de esterilizar los recipientes y su contenido puede afectar negativamente el contenido de los cartuchos. La esterilización se realiza típicamente a temperaturas elevadas, lo cual puede provocar la ebullición del tampón o de otra solución médica, lo que puede provocar el fallo de los sellos o, de lo contrario, tener un impacto negativo en la solución y el recipiente.

Por estas razones, sería conveniente proporcionar procedimientos y aparatos para esterilizar cartuchos y soluciones tampón envasados de manera similar para evitar la ebullición y otros cambios adversos que podrían ocurrir durante la esterilización. Sería particularmente conveniente poder esterilizar múltiples tampones u otros envases de solución médica simultáneamente mientras se mantienen los envases en bandejas u otros recipientes que también son adecuados para el posterior almacenamiento y transporte de los tampones. Al menos algunos de estos objetivos se cumplirán mediante las invenciones que se describen a continuación.

15 DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA ANTERIOR

Los viales de vidrio y los cartuchos para almacenar soluciones médicas se describen en la patente D.S. núm. 1,757,809; 2,484,657; 4,259,956; 10 5,062,832; 5,137,528; 5,149,320; 5,226,901; 5,330,426; y 6,022,337. Las plumas de inyección que emplean cartuchos de fármacos se describen en la patente D.S. núm. 5,984,906. El cartucho de fármaco desechable ideal que podría cargarse con solución tampón según la presente invención se describe en la patente D.S. núm. 5,603,695 y en la solicitud pendiente de tramitación comúnmente reconocida DS2009/0292271 (DSSNI2/406,670), ambas incluidas en la presente con referencia 15. Un dispositivo para administrar un agente tamponado en un cartucho anestésico usando una aguja de transferencia se describe en la patente D.S. núm. 5,603,695. Dispositivos para mantener un gas disuelto en una bolsa se describen en la patente D.S. núm. 5,690,215; 5,610,170; y 4,513,015, y publicación de patente D.S. núm. 2007/0265593. Otras patentes y solicitudes de interés incluyen la patente D.S. núm. 2,604,095; 3,093,791; 4,154,820; 4,630,727; 4,654,204; 20 4,756,838; 4,959,175; 5,296,242; 5,383,324; 5,603,695; 5,609,838; 5,779,357; y la publicación de patente D.S. núm. 2004/0175437. Las publicaciones bibliográficas que describen los anestésicos tamponados con amplias proporciones distintos de soluciones de bicarbonato de sodio incluyen a Ridenauer y col., *Anesth Prog*, vol. 48, p. 9-15 (2000); Palmon y col., *Anesth Analg*, vol. 86, pp. 379-81 (1998); Matzinger y col., *Southern Med J*, vol. 87, núm. 2 (1994); Nelson, *Contracept*, vol. 55, p. 299-25 (1995); Samdal, *Scand J Plast y Recons Surg y Hand Surg*, vol. 28, p. 33-37 (1993); Master, *Br. J Plast Surg*, vol. 51, p. 385 (1998); Difazio y col. *Anesth Analg*, vol. 65, p. 760 (1986); Fitton y col., *Br. J Plast Surg*, vol. 49, pp. 404-08 (1996); Peterfreund y col., *Region Anesth*, vol. 14, núm. 6, p. 265 (1989); Momsen y col., *Dgeskr Laeger*, vol. 162, núm. 33, p. 4391 (2000); Schwab y col. *Am J Emerg Med*, vol. núm. 3 (1996); McGlone y col. *Arch Emerg Med*, 30 vol. 7, pp. 65-68 (1990); y Sapin P, y col. *Catherization and Cardio Diag*, vol. 23, pp. 100102 (1991).

El documento US 6,818,179 describe procedimientos y aparatos para esterilizar fluidos termosensibles. Los procedimientos incluyen proporcionar un primer componente de fluido termosensible, proporcionar un segundo componente de fluido, calentar el segundo componente de fluido a una temperatura superior a una temperatura de esterilización predeterminada, mezclar el primer componente de fluido termosensible con el segundo componente de fluido calentado para calentar el primer componente de fluido termosensible y proporcionar un fluido mezclado a una temperatura de al menos la temperatura de esterilización predeterminada, manteniendo el fluido mezclado a la temperatura durante un periodo de esterilización predeterminado.

El documento US 2007/0293441 describe además un procedimiento de producción de una solución de diálisis estéril comprendiendo las etapas de: proporcionar una solución acuosa de diálisis comprendiendo un agente osmótico y un tampón en un recipiente flexible; presurizar la solución y el recipiente a una presión hidrostática de aproximadamente 100 MPa a aproximadamente 1500 MPa; y liberar la presión hidrostática, produciendo de este modo una solución estéril dentro del recipiente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona procedimientos y aparatos para esterilizar, transportar y almacenar recipientes de soluciones médicas, tales como cartuchos y carpules, que contienen soluciones médicas inyectables, así como soluciones tampón. Los tampones y otras soluciones médicas a menudo son lábiles y corren el riesgo de hervir a las temperaturas elevadas que se usan en la esterilización. En particular, las soluciones tampón de bicarbonato de sodio están sujetas a la evolución de la solución de dióxido de carbono (CO₂), que puede afectar el pH del tampón si todo el CO₂ liberado no vuelve a la solución al enfriarse. Aunque la siguiente descripción se dirige particularmente a procedimientos y aparatos para esterilizar tampones de bicarbonato de sodio y otras soluciones médicas que tienen

sales con un equilibrio reversible próximas al punto de saturación, la invención se extiende a cualquier solución médica contenida en un recipiente o carpule, la cual está sujeta a ebullición o vaporización parcial cuando se esteriliza en el cartucho a temperaturas elevadas.

- 5 La presente invención está especialmente destinada a esterilizar y almacenar pequeños cartuchos médicos, denominados a veces "carpules", comprendiendo un pequeño vial de vidrio o plástico que tiene un septo penetrable con aguja en un extremo superior y un émbolo desplazable en un extremo inferior del mismo. Dichos cartuchos pueden ser colocados en una jeringa u otro sistema de suministro en el que una aguja penetra el septo para acceder al tampón u otros contenidos y un conducto del sistema empuja el émbolo para suministrar la solución a través de la
10 aguja. Un sistema de pluma dosificadora útil para cartuchos anestésicos tamponados con tampones preparados por la presente invención se describe en la solicitud pendiente de tramitación número 12/406,670, depositada el 18 de marzo de 2009, cuya descripción completa se incluye aquí como referencia.

Las soluciones médicas tampón de bicarbonato son tampones que dependen de la combinación de dióxido de
15 carbono (CO_2) con agua para formar ácido carbónico (H_2CO_3) que se disocia en un ion hidrógeno (H^+) y un ion bicarbonato (HCO_3). Al usar dichas soluciones de bicarbonato para soluciones tampón médicas, incluyendo anestésicos locales tales como lidocaína, articaína, prilocaína y mepivacaína, tanto la cantidad de solución de bicarbonato como el pH de la solución de bicarbonato utilizada son determinantes del pH de las soluciones médicas después de combinadas las dos soluciones. Visto de manera diferente, la cantidad de solución tamponada necesaria
20 para esterilizar una solución médica a un objetivo determinado de pH dependerá del pH de la propia solución tampón. Por lo tanto, un volumen medido de solución tamponada no puede depender del ajuste de pH de una solución médica hacia un pH objetivo cuando el pH real de la solución tamponada varía significativamente de su pH nominal, lo cual causaría que el pH estabilizado de la solución médica tamponada difiera significativamente del valor. Por lo tanto, cualquier inseguridad o cambio en el pH de la solución tamponada resultante de la esterilización del cartucho
25 de la solución tamponada puede afectar significativamente el pH del anestésico cuando se combina con el tampón, lo que dificulta mucho al médico controlar con precisión el pH tamponado del anestésico suministrado a un paciente.

La presente invención proporciona procedimientos y aparatos capaces de estabilizar el pH del tampón o de otra
30 solución médica asentada en un cartucho durante la esterilización por calor. En particular, la presente invención proporciona procedimientos y bandejas de retención o almacenamiento que pueden aplicar presión externa (por encima de la presión atmosférica) a la solución médica dentro del recipiente para aumentar la presión de la solución a un nivel suficiente para inhibir o evitar la ebullición durante la esterilización neumática. Mientras que en algunos casos donde se previene la ebullición de la solución de bicarbonato, pueden iniciarse o formarse temporalmente
35 algunas burbujas de dióxido de carbono, la presente invención evitará la formación irreversible de burbujas de dióxido de carbono, o la formación de burbujas que no vuelven a la solución durante el enfriamiento de la solución después de la esterilización por calor. Aplicando la presión y evitando la formación irreversible de burbujas, se ha descubierto que pueden evitarse cambios perjudiciales en el pH de la solución médica.

Sorprendentemente, los inventores han descubierto además que la aplicación de una presión que sea demasiado
40 alta (por encima de un umbral superior o límite) puede provocar la cristalización irreversible de sales en el tampón u otra solución médica, lo cual puede inutilizar la solución. En el caso de los tampones de bicarbonato de sodio ideales de la presente invención, se ha descubierto que las presiones aplicadas por encima de un umbral superior provocan la cristalización de la sal tampón de una manera irreversible, convirtiéndose así en un precipitado que hace que la solución no sea adecuada para soluciones parenterales tamponadas, y para muchos otros propósitos médicos.
45

En un primer aspecto de la presente invención, los recipientes sellados llenos de soluciones médicas son esterilizados por calor de una manera en la que se aplica una fuerza a la solución en el recipiente, por ejemplo,
50 haciendo una fuerza contra un tapón de caucho o sumergiéndolo en un cartucho lleno de la solución médica. El recipiente es expuesto a una temperatura elevada suficiente para esterilizar el recipiente y la solución médica. La fuerza aplicada al tapón es suficiente para crear presencia en la solución médica que inhiba la ebullición del agua contenida en la solución médica, además de ser suficiente para inhibir la evolución de vapores distintos del agua fuera de la solución (por ejemplo, gas de dióxido de carbono). Por "suficiente para inhibir la evolución de vapores distintos al agua fuera de la solución", se entiende que la presión evitará la formación irreversible de dichas burbujas de vapor dentro de la solución mientras la solución se mantiene a la temperatura de esterilización elevada. En
55 algunos casos, pequeñas burbujas de vapor pueden producirse transitoriamente, pero dichas burbujas de vapor desaparecerán rápidamente al enfriarse, y la generación de dichas pequeñas burbujas de vapor no afectará negativamente el pH u otra característica deseable de la solución médica. La presión externa que impide esta formación de vapor no debe ser tan alta como para evitar la expansión térmica del fluido, lo que podría causar que el recipiente o sus sellos fallen. También significativamente, la presión externa debe mantenerse por debajo de un
60 límite superior en el que, si la presión de la solución excede el límite, puede ocurrir la cristalización del tampón u

otras especies en la solución médica.

Los procedimientos son particularmente útiles para esterilizar tampones médicos, más particularmente para esterilizar tampones de bicarbonato de sodio. Para dichos tampones de bicarbonato, la temperatura de esterilización está usualmente en el rango de 100 °C a 140 °C y la presión interna antes, durante, y después de la esterilización por calor estará en el rango de 0,7 kPa (14,7 psig) a 8,3 kPa (175 psig). Los recipientes que se mantienen bajo presión en este rango están expuestos generalmente a la temperatura elevada de un esterilizador térmico durante un tiempo que varía de 3 minutos a 60 minutos, en donde los tiempos más largos se usan generalmente a temperaturas de esterilización más bajas.

En realizaciones específicas, los recipientes que se esterilizan serán cartuchos que tienen un interior abierto lleno de solución médica, un septo penetrable con aguja y un émbolo. La presión sobre la solución debe ser aplicada acoplando un miembro de compresión, tal como una bobina u otro resorte, contra el émbolo. En algunas realizaciones, los recipientes se mantienen en una bandeja que tiene una pluralidad de resortes u otros miembros de compresión dispuestos para acoplarse a los émbolos para aplicar la presión cuando dichos recipientes son colocados en la bandeja. Usualmente, la bandeja incluye una pluralidad de ranuras con los resortes en un extremo de la ranura. Normalmente, se usa un retenedor para sujetar la parte superior del recipiente dentro de la ranura para empujar o comprimir el émbolo dentro del recipiente con una fuerza deseada (dependiendo de la constante del resorte, del grado en que se haya comprimido el resorte y del área del émbolo) suficiente para alcanzar la presión elevada deseada antes y después del proceso de esterilización por vapor. Durante el proceso de esterilización en sí, las características del resorte deben ser tales que el resorte pueda absorber la expansión térmica del fluido sin cuya absorción el recipiente puede romperse. Significativamente, el resorte también debe ser lo suficientemente suave como para absorber la expansión térmica de la solución y evitar la expansión.

En un segundo aspecto de la presente invención, una bandeja comprende una base que tiene una pluralidad de ranuras alineadas. Cada ranura está dispuesta para recibir un recipiente que contiene una solución médica, tal como un tampón. El miembro de compresión, tal como un resorte, está dispuesto en la parte inferior de cada ranura y está orientado para acoplar un émbolo en la parte inferior del recipiente de solución médica cuando el recipiente se mantiene dentro de la ranura. Los retenedores están dispuestos en la parte superior de cada ranura y están colocados para acoplar una parte superior del recipiente para colocar el recipiente axialmente dentro de la ranura de modo que el émbolo del recipiente se mantenga contra el miembro de compresión en la parte inferior de la ranura con una fuerza (determinada por el grado de compresión del resorte u otro miembro de compresión) suficiente para elevar la presión de la solución médica a un nivel que inhiba la evolución de vapor dentro de la solución cuando el recipiente se expone a una temperatura elevada suficiente para esterilizar la solución.

Las bandejas se utilizarán normalmente para esterilizar los recipientes, así como para el transporte y almacenamiento de los recipientes. Por lo tanto, la presente invención comprende además las bandejas que tienen una pluralidad de recipientes en su interior, donde cada recipiente contiene una solución médica que se ha esterilizado mientras se mantenía dentro de la bandeja. Normalmente, las soluciones médicas en cada uno de los recipientes serán idénticas con características idénticas. Por ejemplo, cada uno de los recipientes puede contener un tampón de bicarbonato de sodio que tiene un pH igual o casi idéntico y otras características dentro de cada uno de los recipientes.

Cuando la bandeja está destinada a contener recipientes con tampones médicos, particularmente tampones de bicarbonato de sodio, el miembro de compresión estará configurado para aumentar la presión a al menos 0,7 kPa (14,7 psig) cuando el recipiente neumático se mantiene dentro de la ranura, normalmente aumentando la presión a un valor en el rango de 0,7 kPa a 8,3 kPa (175 psig) durante la esterilización por calor. En las realizaciones ideales, los miembros de compresión son resortes comprimibles axialmente, típicamente resortes helicoidales, con una constante elástica en el rango de 1,1 Nm a 11 Nm, y donde el retenedor está posicionado para comprimir el resorte en una distancia en el rango de 0,5 mm a 5 mm cuando el émbolo tiene un área de 20 mm².

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **Figura 1** es una vista en perspectiva de una bandeja de esterilización y almacenamiento construida de acuerdo con los principios de la presente invención.

La **Figura 2** es una vista frontal de la bandeja de esterilización y almacenamiento de la Figura 1, mostrada con un recipiente retirado, un recipiente parcialmente insertado en una ranura y dos recipientes completamente insertados en sus ranuras.

La **Figura 3** ilustra un procedimiento para preparar cartuchos tampón estabilizados con pH colocando cartuchos sin tapa en un soporte que se coloca en una cámara de equilibrio de pH.

La **Figura 4** ilustra una pluralidad de bandejas que se esterilizan en una autoclave de acuerdo con los principios de la presente invención.

Con referencia a las Figuras 1 y 2, una bandeja de esterilización y almacenamiento 80 construida de acuerdo con los principios de la presente invención comprende una base 84 definiendo una pluralidad de ranuras axiales 86, donde cada ranura tiene un miembro de compresión, tal como un resorte helicoidal 82 en un extremo inferior y un retenedor extraíble 90 en un extremo superior. Los retenedores 90 se reciben de manera extraíble en aberturas 92 en la parte superior de cada ranura axial, como se muestra particularmente en la Figura 2. Se reciben recipientes individuales 10 en cada ranura 86 haciendo pasar el recipiente hacia abajo a través de la abertura 92 de forma tal que un émbolo móvil 24 en el fondo del recipiente se acopla al resorte 82, como se ve en la Figura 2. En particular, el cartucho 10 es insertado en la ranura axial 86 de modo que el émbolo 24 se acopla primero a una parte superior 83 del resorte y luego comprime parcialmente el resorte como se muestra en las dos ranuras medias de la bandeja 80. Una vez que se ha insertado completamente el cartucho 10, el retenedor 90 puede ser remplazado en la abertura 92 para mantener adecuadamente la posición del cartucho de modo que el resorte permanezca comprimido para aplicar la fuerza de compresión deseada contra el contenido del cartucho 24, como se muestra en las dos ranuras de la derecha de la bandeja 80 en la Figura 2. El resorte no se comprimirá por completo, lo que permite que se produzca una expansión térmica durante la esterilización por calor, de modo que la expansión térmica no genera la presión suficiente como para hacer estallar el recipiente ni provoca la cristalización de los componentes de la solución.

Con referencia ahora a la Figura 3, las bandejas 80 son particularmente útiles para esterilizar cartuchos tampón 10 que se han llenado con tampón de bicarbonato que luego se estabiliza a un pH preciso y repetible, como se describe detalladamente en la solicitud pendiente de tramitación número 12/766,259, cuya descripción completa se ha incluido previamente aquí como referencia. Inicialmente, los recipientes tampón individuales 10 son llenados con el tampón de bicarbonato acuoso B para ser colocados cerca del menisco M. Normalmente, el volumen de tampón B introducido se seleccionará de modo que la superficie superior o el menisco M del tampón quede por debajo del diámetro reducido del cuello 16, de modo que el menisco M tenga un área mayor de la que tendría si estuviera presente dentro del cuello. Esta área más grande permite que el ácido carbónico dentro del resorte alcance el equilibrio con el dióxido de carbono en la atmósfera dentro de la cámara 40 más rápidamente que si el área se redujera. Los recipientes 10 se introducen seguidamente en la cámara de tratamiento 40, típicamente después de la colocación en los soportes. Después de cargados los recipientes 10 en los soportes 50, se dejan equilibrar con la atmósfera de dióxido de carbono que se repone continuamente con el gas de dióxido de carbono durante varias horas en las condiciones descritas anteriormente. Después de transcurrido un tiempo suficiente para que el tampón dentro del recipiente se equilibre con el dióxido de carbono dentro de la cámara de tratamiento 40, los recipientes son extraídos y los émbolos 24 son empujados para elevar el nivel del tampón con respecto a la abertura 18 en el cuello 16. Las tapas 20 se colocan seguidamente en los cuellos 16, dejando poco o ningún espacio libre, y se sellan los recipientes individuales 10 y se colocan después en una bandeja de almacenamiento 80, en la que los resortes 82 pueden ser acoplados a los émbolos 24 para presurizar los tampones para inhibir la evolución del gas de dióxido de carbono de la solución tampón. Al limitar dicha evolución, el pH del tampón se mantendrá de forma más estable. Las bandejas de tratamiento 80 también son adecuadas para esterilizar en autoclave los recipientes para garantizar la esterilidad como se describe a continuación. Los recipientes pueden entonces ser almacenados y distribuidos dentro de las bandejas 80 o pueden ser almacenados y distribuidos en recipientes individuales.

Con referencia a la Figura 4, la esterilización puede realizarse en una autoclave 100 que está diseñada para exponer las bandejas 80 y los cartuchos 10 en su interior a vapor sobrecalentado a una temperatura en el rango de 100 °C a 150 °C. La autoclave típicamente toma agua, pasa el agua a través de un calentador 102, el cual libera vapor en la cámara de la autoclave 100. El vapor y / o el agua condensada pueden ser eliminados a través de válvulas superiores o inferiores 104 para mantener la presión deseada, si la hay, y la temperatura dentro de la autoclave 100. Las autoclaves adecuadas se encuentran disponibles en numerosos proveedores comerciales, tales como el esterilizador AMSCO Eagle Model 3000 SL, disponible comercialmente en Steris Corp., Mentor, Ohio 44060. Las bandejas 80 se apilan generalmente en estantes 106 dentro de la autoclave 100 y se mantienen a la temperatura y presión elevadas para tiempos de esterilización como se ha descrito anteriormente en esta solicitud. En todo momento, los resortes 82 aplicarán una presión elevada, nuevamente dentro de los rangos indicados anteriormente, al tampón u otras soluciones médicas dentro de los recipientes para inhibir la vaporización, pero permitir la expansión térmica sin crear cristalización. Después del tiempo de tratamiento, el vapor para la autoclave se apagará y la temperatura volverá a la temperatura ambiente. Cuando las bandejas 80 se retiran de la autoclave 100, el tampón u otra solución médica dentro de los recipientes individuales 10 tendrán un pH estabilizado. Usualmente, los cartuchos 10 pueden mantenerse dentro de las bandejas 80 para almacenamiento, envío e inventario, reduciendo

aún más el riesgo de daño o degradación de los recipientes o los contenidos de la solución médica.

Aunque la descripción anterior es una descripción completa de las realizaciones preferidas de la invención, varias variantes, modificaciones y equivalentes pueden utilizarse. Por lo tanto, la descripción anterior no debe considerarse
5 como una limitación del ámbito de la invención, la cual es definida mediante las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para esterilizar un recipiente sellado (10) lleno con una solución médica comprendiendo un tampón, cuya solución desarrolla vapor cuando se calienta, comprendiendo dicho procedimiento:
- 5
- proporcionar el recipiente sellado (10) lleno con la solución médica;
 - aplicar presión por encima de la atmosférica a la solución médica dentro del recipiente sellado (10); y
 - exponer el recipiente sellado (10) a una temperatura elevada suficiente para esterilizar la solución médica dentro del recipiente sellado (10),
- 10 en el que dicha temperatura elevada sería suficiente para desarrollar vapor en presión atmosférica; en el que la presión aplicada es suficiente para inhibir la evolución del vapor dentro del recipiente (10), caracterizado porque la presión aplicada es menor que un límite superior al cual, si una presión de la solución médica excede el límite superior, puede ocurrir la cristalización del tampón u otras especies en la solución médica.
- 15 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el tampón es bicarbonato de sodio, la temperatura elevada está en el rango de 100 °C a 150 °C y la presión aplicada a la solución médica antes, durante y después del tratamiento en autoclave es al menos de 0,7 kPa, pero no más de 8,3 kPa.
3. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que el recipiente (10) es opcionalmente expuesto a
- 20 la temperatura elevada y la presión aplicada durante un tiempo en el intervalo de 3 minutos a 60 minutos.
4. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el recipiente (10) comprende además un interior abierto lleno con la solución médica, un septo penetrable con aguja y un émbolo (24), en el que la presión se aplica al acoplar un miembro de compresión (82) contra el émbolo (24).
- 25 5. Un procedimiento según la reivindicación 4, en el que una pluralidad de recipientes (10) se mantienen en una bandeja que tiene una pluralidad de resortes (82) dispuestos para acoplar los émbolos (24) para aplicar dicha presión.
- 30 6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el recipiente (10) comprende un émbolo (24), el miembro de compresión (82) comprende un resorte y la presión se aplica acoplando el resorte contra el émbolo (24).
7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que dicha temperatura elevada es al menos igual al
- 35 punto de ebullición atmosférico de la solución médica.
8. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que la presión de aplicación se produce al menos durante la exposición del recipiente (10) a la temperatura elevada.
9. Una bandeja (80) para contener una pluralidad de recipientes (10) para la esterilización y
- 40 almacenamiento en procedimientos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, dicha bandeja (80) comprendiendo:
- 10.
- una base (84) que tiene una pluralidad de ranuras alineadas (86), estando cada ranura (86) dispuesta para recibir
- 45 un recipiente individual (10);
- un retenedor (90) dispuesto en la parte superior de cada ranura (86), dicho retenedor (90) estando colocado para acoplarse a la parte superior del recipiente (10) para colocar el recipiente (10) axialmente dentro de la ranura (86); caracterizado porque la bandeja (80) comprende, además;
 - un miembro de compresión (82) dispuesto en la parte inferior de cada ranura (86), dicho miembro de compresión
- 50 (82) orientado para acoplar un émbolo (24) en una parte inferior del recipiente (10) cuando el recipiente (10) está en la ranura (86);
- estando además el retenedor (90) posicionado de modo que el émbolo (24) en dicho recipiente (10) se mantenga contra el miembro de compresión en la parte inferior de la ranura (86) con una fuerza aplicada suficiente para aumentar la presión de la solución médica dentro del recipiente (10), cuando el recipiente (10) se expone a una
- 55 temperatura elevada suficiente para esterilizar la solución médica y de este modo el miembro de compresión (82) no se comprima por completo, permitiendo así la expansión térmica, de modo que la expansión térmica no genere suficiente presión para hacer estallar el recipiente (10) o provocar la cristalización de los componentes de un tampón u otras especies de la solución médica.
- 60 11. Una bandeja según la reivindicación 9 comprendiendo, además:

- una pluralidad de recipientes, en la que cada recipiente (10) está posicionado en una de las ranuras (86).

12. Una bandeja según la reivindicación 10, en la que el tampón es un tampón de bicarbonato de sodio.

5 13. Una bandeja según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en la que el miembro de compresión aumenta la presión a al menos 0,7 kPa.

14. Una bandeja según la reivindicación 12, en la que la presión está en el rango de 0,7 kPa a 8,3 kPa.

10 15. Una bandeja según la reivindicación 12, en la que el émbolo (24) tiene un área de 20 mm² y los miembros de compresión (82) son resortes con una constante elástica en un rango de 1,1 Nm a 11 Nm, y en la que el retenedor (90) coloca el recipiente (10) para comprimir el resorte en una distancia de un rango de 0,5 mm a 5 mm.

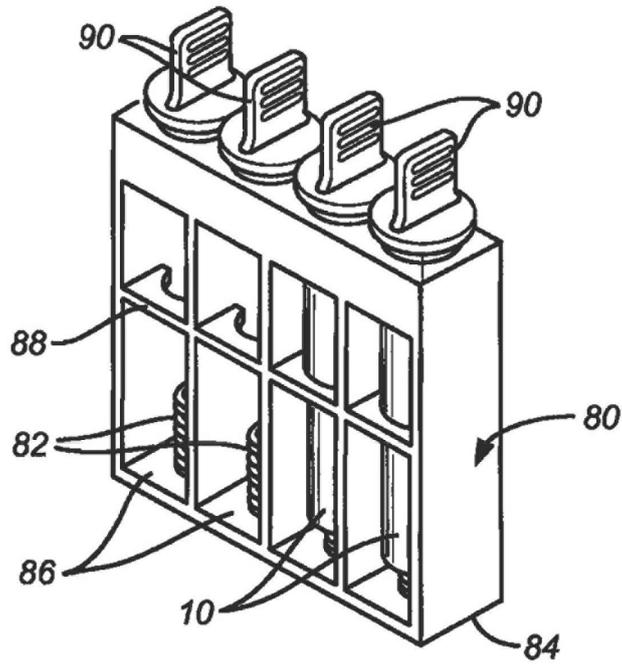


FIG. 1

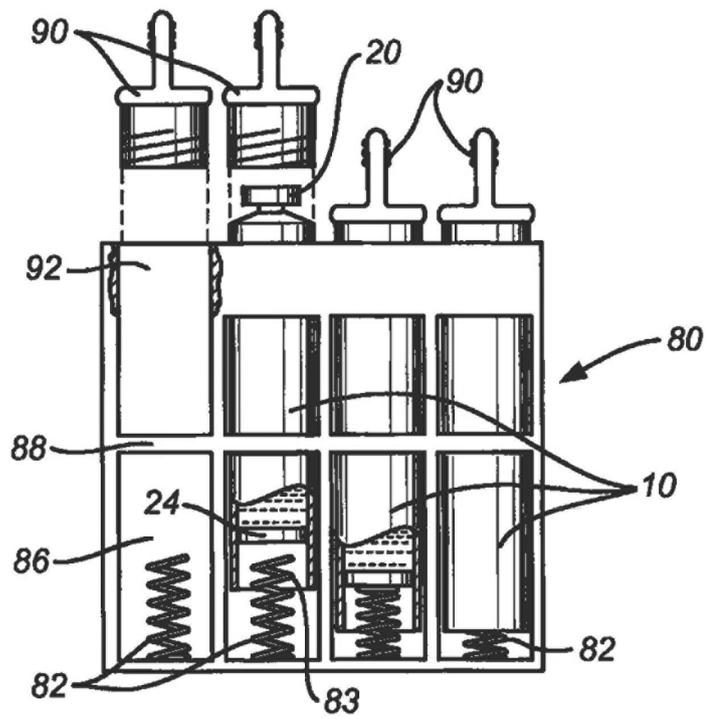


FIG. 2

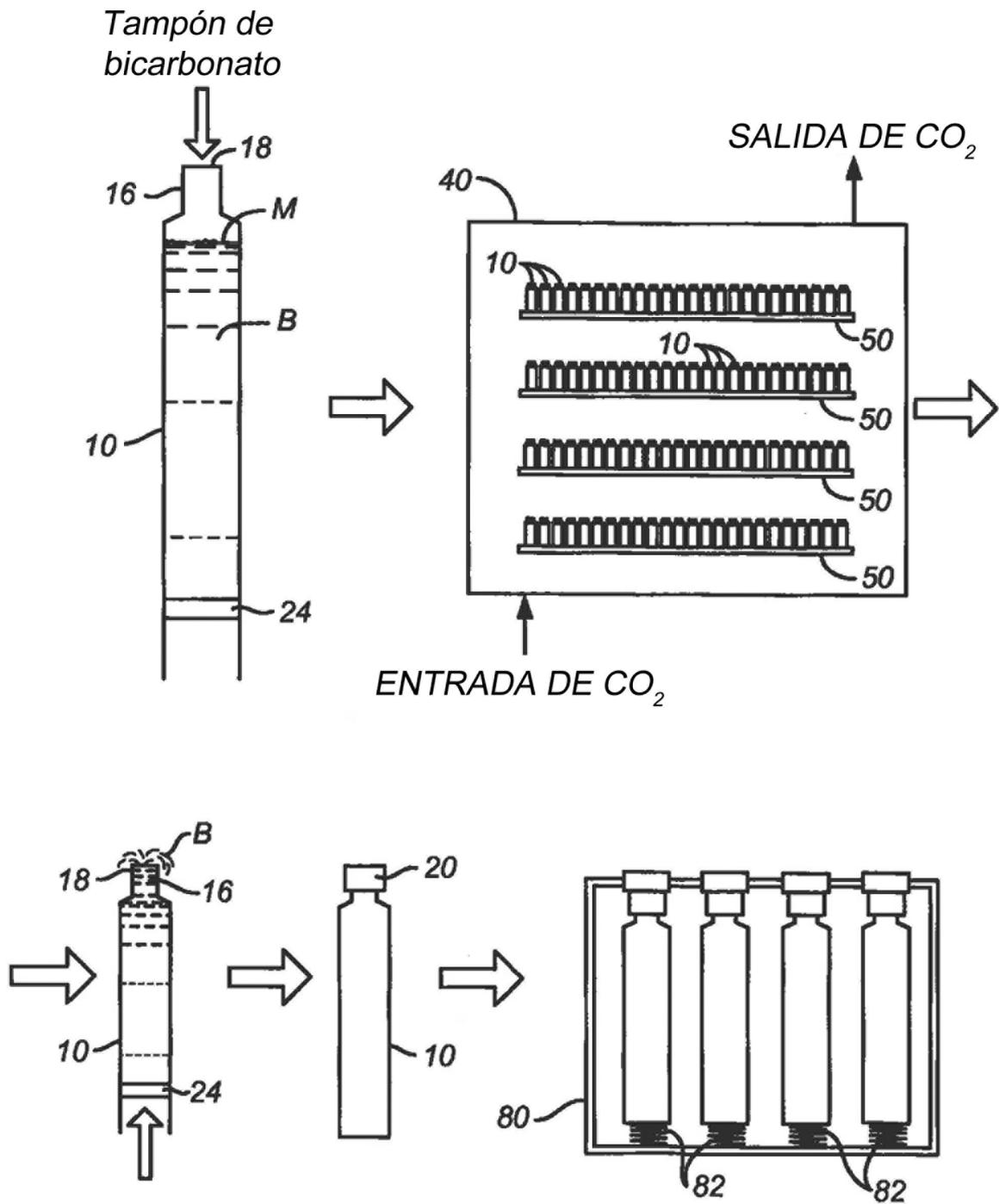


FIG. 3

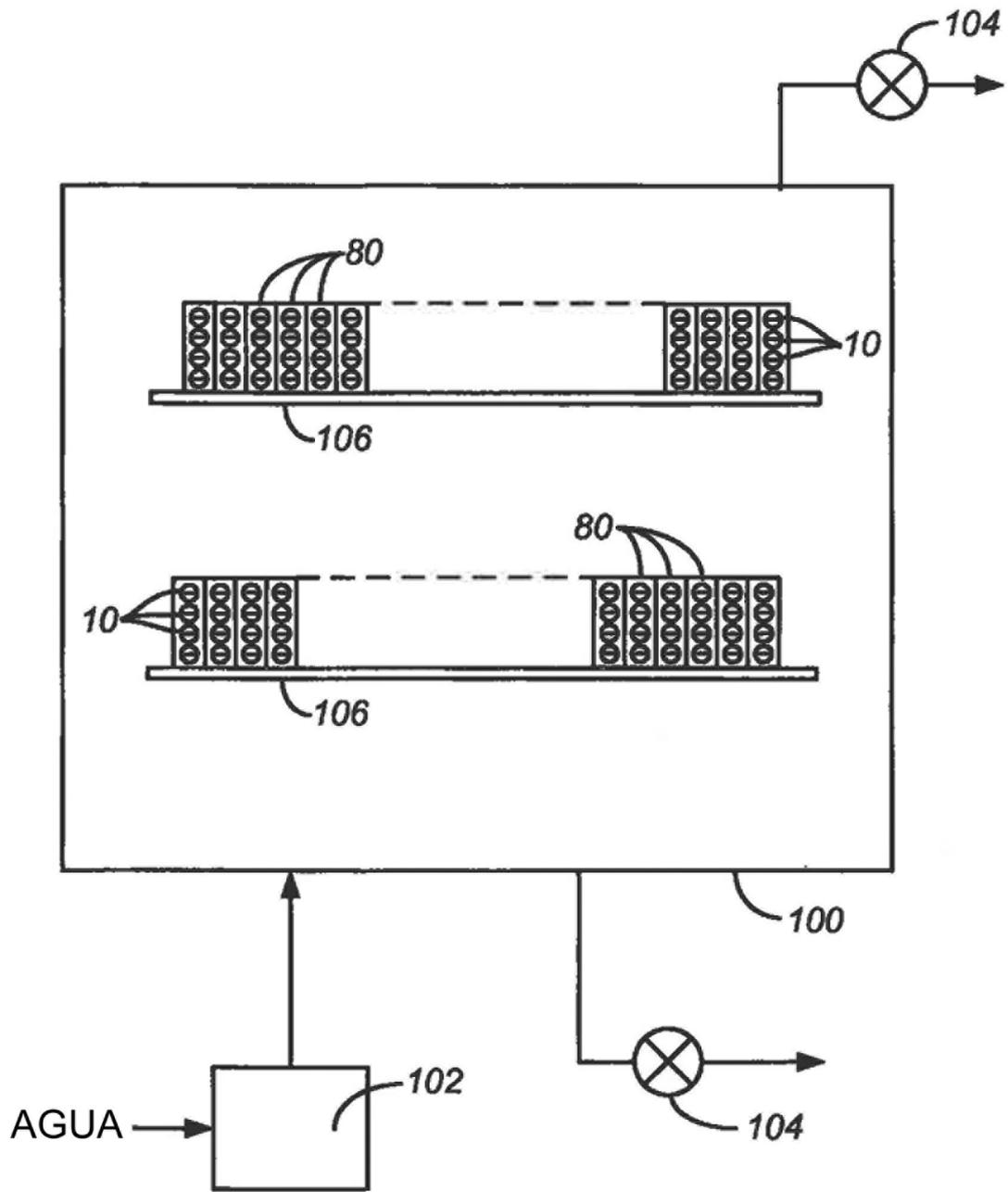


FIG. 4