

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 919**

51 Int. Cl.:

B65D 83/06 (2006.01)

F26B 5/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.04.2007 PCT/US2007/010100**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.11.2007 WO07127286**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2007 E 07776238 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.03.2018 EP 2013113**

54 Título: **Dispositivo de liofilización que puede perforarse con una aguja y volverse a sellar, y método relacionado**

30 Prioridad:

24.04.2006 US 794642 P

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

28.09.2018

73 Titular/es:

**MEDICAL INSTILL TECHNOLOGIES, INC.
(100.0%)
201 Housatonic Avenue
New Milford, CT 06776, US**

72 Inventor/es:

PY, DANIEL

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 683 919 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivo de liofilización que puede perforarse con una aguja y volverse a sellar, y método relacionado

[0001] Esta solicitud se refiere a un dispositivo para su uso en la liofilización de una sustancia y en el almacenamiento de la sustancia liofilizada. El documento de patente US 6 139 534 A da a conocer un dispositivo para su uso en la liofilización de una sustancia y para almacenar la sustancia liofilizada en el mismo, el dispositivo puede perforarse con una aguja para llenar el dispositivo con la sustancia a liofilizar, y el agujero resultante se vuelve a sellar automáticamente, comprendiendo el dispositivo: un cuerpo definiendo una cámara para recibir en ella la sustancia a liofilizar: una parte penetrable y que puede volverse a sellar automáticamente que puede perforarse con una aguja para formar una abertura a su través para llenar la cámara con la sustancia a liofilizar a través de la aguja, pudiendo sellarse la abertura automáticamente, de manera que la al menos una abertura se cierra cuando se retira la aguja. El documento de patente US 6 139 534 A expone de manera adicional un método para rellenar un dispositivo con una sustancia a liofilizar, liofilizando la sustancia dentro del dispositivo, y almacenando la sustancia liofilizada con el dispositivo, comprendiendo los siguientes pasos: proporcionar un dispositivo incluyendo un cuerpo definiendo una cámara y una parte penetrable y puede volverse a sellar automáticamente en comunicación fluida con la cámara; penetrar con una aguja la parte penetrable y que puede volverse a sellar automáticamente e introducir una sustancia líquida a liofilizar en la cámara vacía del dispositivo a través de la parte penetrable y que puede volverse a sellar automáticamente; liofilizar la sustancia dentro de la cámara, haciendo que el fluido fluya hacia fuera de la cámara durante la liofilización, y evitando que los contaminantes fluyan hacia dentro de la cámara durante la liofilización; y permitir que la al menos una abertura se cierre al retirar la aguja debido al sellado automático de la abertura de la aguja formada en la parte penetrable y que puede volverse a sellar automáticamente.

Campo de la invención

[0002] La presente invención hace referencia en general al sellado y dispensación de sustancias, y más en particular, al llenado con aguja, sellado con láser, liofilización, reconstitución y dispensación de sustancias.

Información sobre los antecedentes

[0003] En la tecnología actual, la liofilización ha resuelto varios problemas en la industria alimentaria y farmacéutica. Por ejemplo, las sustancias liofilizadas en la actualidad se utilizan de manera efectiva como la base de los compuestos inyectables, como las hormonas del crecimiento humano (HGH), medicamentos biológicos, vacunas, fármacos inmunorreguladores, medicamentos y similares. La liofilización implica la congelación rápida de una sustancia a muy baja temperatura seguida de una rápida deshidratación por sublimación en un alto vacío. Los procesos de liofilización pueden reducir o eliminar la necesidad de una difícil disposición para la manipulación y almacenamiento, y puede proporcionar una vía para un producto con un periodo de validez favorable. Además de su función en hacer viables determinados medicamentos inyectables, la liofilización se está utilizando para encontrar alternativas a una variedad de productos que contienen polvo seco y que tienen un procesamiento y/o unas características de producto indeseables. Aunque estos productos que contienen polvos son más económicos de producir, su fabricación puede plantear varios problemas para procesarlos de manera segura (control del polvo), en la uniformidad (mezclar), estética, inspeccionabilidad, reconstituibilidad, estabilidad (control del disolvente y humedad residual), y en el control de partículas. Los profesionales de la regulación y de la industria reconocen que estas características se controlan mejor o se solucionan con el desarrollo de formas liofilizadas de tales productos.

[0004] Un proceso de liofilización de la técnica anterior utiliza una cámara de liofilización que presenta estantes adecuados para alojar al menos un recipiente químicamente inerte (p.ej., un vial de vidrio), y, consiste esencialmente en una etapa de llenado, una etapa de congelación, una etapa de secado primaria, y una etapa de secado secundaria. Durante la etapa de llenado, se proporciona una cantidad predeterminada de una sustancia o fórmula fluida al recipiente. Durante la etapa de congelación, se enfría la fórmula. Se forma hielo puro cristalino a partir de la sustancia fluida, resultando por tanto en una concentración congelada del resto del fluido a un estado más viscoso que impide una mayor cristalización. Finalmente, esta solución altamente concentrada y viscosa se solidifica, produciendo una fase amorfa, cristalina o una fase amorfa-cristalina combinada. Durante la etapa de secado primaria, el hielo formado durante la etapa de congelación previa se elimina mediante sublimación al vacío a temperaturas subambiente. Esta etapa se lleva a cabo habitualmente a una presión en la cámara de 0,05333 - 0,5333 bar (40-400 Torr) y a unas temperaturas de almacenamiento que oscilan entre aproximadamente -30 °C hasta aproximadamente +10 °C. A lo largo de esta etapa, la sustancia se mantiene en estado sólido a una temperatura inferior a su temperatura de colapso a fin de secar la sustancia manteniendo la estructura establecida durante la etapa de congelación. La temperatura de colapso puede ser, por ejemplo, la temperatura de transición vítrea (T_g) en el caso de las sustancias amorfas o la temperatura eutéctica (T_e) para sustancias cristalinas. Durante la etapa de secado secundaria, la cantidad relativamente pequeña de agua que queda en la matriz se elimina mediante desorción. Durante esta etapa, se aumenta la temperatura del estante y de la sustancia para promover tasas de desorción adecuadas y conseguir la humedad residual deseada.

[0005] Los procesos típicos de liofilización requieren equipos mecánicos sofisticados con una adquisición de datos y sistemas de control avanzados. Por ejemplo, para llenar recipientes de liofilización convencionales con compuestos o sustancias estériles a liofilizar, normalmente es necesario esterilizar los componentes no

ensamblados del recipiente de liofilización, como, por ejemplo, esterilizando los componentes por autoclave y/o exponiendo los componentes a radiación gamma. Entonces, los componentes esterilizados deben llenarse y ensamblarse en un aislador aséptico de una máquina de llenado estéril. En algunos casos, los componentes esterilizados están dentro de múltiples bolsas selladas u otros recintos estériles para transportarlos a la máquina de llenado estéril. En otros casos, el equipo de esterilización se sitúa en la entrada a la máquina de llenado estéril.

[0006] Un inconveniente asociado con los conjuntos de recipientes/tapas de liofilización de la técnica anterior, y los procesos y equipo para la liofilización, es que el proceso de llenado en combinación con el proceso de liofilización requiere tiempo, y tales procesos y equipos pueden ser costosos. Además, la naturaleza relativamente compleja del equipo y los procesos de llenado/liofilización puede dar lugar a recipientes rellenos de una manera más defectuosa de lo deseado. Por ejemplo, normalmente hay al menos tantas fuentes de error como componentes. En muchos casos, existen máquinas de ensamblaje complejas para ensamblar los recipientes de liofilización que están situados en el área aséptica de la máquina de llenado que debe mantenerse estéril. Este tipo de maquinaria puede ser una fuente significativa de partículas o contaminantes no deseados. Además, es necesario que los aisladores mantengan el aire estéril dentro del recinto de barrera. En sistemas de barrera cerrados, el flujo de convección es inevitable y, por ello, no puede lograrse un flujo laminar o un flujo sustancialmente laminar. Cuando se para la operación de un aislador, puede ser necesario llevar a cabo una prueba de llenado de medios que puede durar varios días, incluso muchos días, y puede llevar a interrupciones repetidas y reducciones significativas en el volumen de producción del fabricante de producto farmacéutico u otro producto que está usando el equipo. Para abordar dichas cuestiones de producción, las normativas gubernamentales son cada vez más sofisticadas y están aumentando en mayor medida el coste ya elevado de aisladores y equipo de llenado similar. Por otro lado, los controles de precio del Gobierno para los inyectables desalientan dichas elevadas inversiones financieras. Por lo tanto, existe una preocupación de que menos empresas sean capaces de permitirse dichos niveles crecientes de inversión en máquinas de llenado estériles, reduciendo así en mayor medida la competencia en el mercado.

[0007] Otro inconveniente asociado con los recipientes de liofilización conocidos, y con los procesos y el equipo para la liofilización, es que durante el proceso de liofilización es necesario permitir la comunicación entre los contenidos del recipiente y la atmósfera ambiente, que, de hecho, aumenta la vulnerabilidad de los contenidos del recipiente y los pone en peligro. A pesar de este aumento de la vulnerabilidad, la comunicación atmosférica es esencial a fin de que la humedad se ventile de manera apropiada según sea necesario durante el proceso de liofilización. De manera convencional, esta necesidad de ventilación se ha abordado utilizando un tapón que tenga una parte inferior extendida con una o más aberturas de ventilación en esta, y colocando tal tapón solo parcialmente en el recipiente tras la etapa de llenado de manera que las aberturas de ventilación de la parte inferior expongan los contenidos del recipiente a la atmósfera ambiente. La humedad retirada de los contenidos del recipiente durante la liofilización puede, por consiguiente, escapar a través de las aberturas de ventilación. Como un método general para cerrar el recipiente, los estantes de una cámara de liofilización se mueven juntos en vertical para presionar el tapón hacia dentro del contenedor hasta que las aberturas de ventilación en la parte inferior del mismo estén dentro del recipiente, evitando por tanto cualquier entrada o salida adicional de humedad y/o aire. También puede utilizarse un precinto o sello de metal para sujetar de forma segura el tapón de goma en el recipiente y evitar cualquier separación indeseada de este. En consecuencia, los ensamblajes de tapón/recipiente de liofilización convencionales y las técnicas de ventilación relacionadas, aunque son adecuados para proporcionar la ventilación requerida, no abordan la conveniencia de asegurar la integridad de los contenidos del recipiente de liofilización.

[0008] Una desventaja adicional asociada con los procesos y recipientes de liofilización anteriores es que los tapones del recipiente pueden adherirse a los estantes de la cámara de liofilización. Esto suele ocurrir al final del proceso de liofilización, que puede durar hasta 72 horas, después de que los estantes hayan bajado para instalar los tapones en los recipientes. Cuando los estantes se retractan posteriormente, algunos tapones pueden adherirse a los estantes, dando como resultado que se pierda al menos una pequeña parte de la tanda. En casos extremos, puede arruinarse la tanda entera, lo que puede ser muy costoso e ineficiente.

[0009] Aún otra desventaja asociada con los recipientes y procesos de liofilización conocidos se encuentra en el proceso de reconstitución. Tal como se desprende de la exposición anterior, es necesario reconstituir una sustancia o compuesto liofilizado, mediante un diluyente adecuado, antes de administrarlo. La reconstitución se consigue normalmente inyectando un diluyente (p.ej., mediante una jeringa con aguja) en un recipiente que contiene la sustancia liofilizada. Durante la reconstitución, el diluyente suele interactuar con la sustancia liofilizada con el fin de provocar que la sustancia liofilizada haga espuma. Este efecto espumógeno puede crear tal espacio de cabeza indeseado en el recipiente que la cantidad apropiada de diluyente puede no mezclarse con la sustancia, dando como resultado una proporción inapropiada entre el compuesto y el diluyente. Este efecto espumógeno negativo necesita esperar durante un periodo de tiempo para que la espuma disminuya antes de proceder con la administración de la sustancia reconstituida. En consecuencia, sería más ventajoso proporcionar un recipiente de liofilización que minimice o reduzca de otro modo este efecto espumógeno negativo en comparación con los recipientes de liofilización de la técnica anterior. La solicitud de patente internacional N.º 84/04672 A1 expone un dispositivo para equilibrar la presión para recipientes sellados. Este dispositivo puede utilizarse para ventilar y equilibrar la presión del interior de un recipiente sellado conteniendo una sustancia que debe extraerse del

recipiente. Esta sustancia puede ser una sustancia médica tóxica que no se permite que contamine el aire ambiente.

5 **[0010]** Puede ser deseable que las sustancias liofilizadas posean determinadas características, incluyendo, pero sin carácter limitativo, (1) estabilidad a largo plazo, (2) poco tiempo de reconstitución, (3) una torta con una apariencia elegante, (4) manutención de las características de la dosis original tras la reconstrucción, incluyendo las propiedades de la solución, la estructura y/o la conformación de proteínas, además de la granulometría de las suspensiones, y (5) isotonicidad tras la reconstitución. El control y la monitorización de la precisión, la exactitud y reproducibilidad además de la estética del producto, su estabilidad y características de reconstitución, son factores que deben abordarse en la evolución de la liofilización. Además, muchas sustancias a liofilizar, como antibióticos
10 y medicamentos, productos inmunológicos, sustancias derivadas de la ingeniería genética, proteínas con un alto peso molecular, y péptidos sofisticados, son muy frágiles, difíciles de congelar, y muy sensibles al contenido de humedad residual. En consecuencia, la demanda de recipientes, procesos, equipo y/o técnicas de liofilización mejoradas para producir, de manera reproducible y fiable, cantidades, grandes y pequeñas, de sustancias liofilizadas, crecerá de manera necesaria.

15 **[0011]** Por consiguiente, es objeto de la presente invención superar uno o más de los inconvenientes y desventajas de la técnica anterior descritas anteriormente y abordar la necesidad de dispositivos, procesos, equipo y/o técnicas de liofilización mejoradas. Este objeto se resuelve con el dispositivo según la reivindicación 1 y con el método según la reivindicación 19.

20 **[0012]** Según un primer aspecto, la presente invención está dirigida a un dispositivo para su uso en la liofilización de una sustancia y para almacenar en este la sustancia liofilizada. El dispositivo puede perforarse con una aguja para rellenar el dispositivo con la sustancia a liofilizar, y el agujero resultante de la aguja puede volver a sellarse con láser al transmitir al mismo radiación láser de una fuente de láser. El dispositivo comprende un cuerpo definiendo una cámara para recibir en la misma la sustancia a liofilizar. Una parte que penetrable con una aguja y que puede volverse a sellar con láser puede perforarse con una aguja para formar una abertura de aguja a su
25 través para llenar la cámara con la sustancia a liofilizar a través de la aguja, y se puede volver a sellar con láser para sellar herméticamente la abertura de la aguja al aplicar radiación láser en esta. En algunos modos de realización de la presente invención, puede conectarse un filtro en comunicación fluida entre un interior y un exterior de la cámara para permitir que el fluido fluya a su través en una dirección desde el interior hacia el exterior de la cámara, y para evitar considerablemente que los contaminantes fluyan a través de este en una dirección desde el
30 exterior hasta el interior de la cámara.

[0013] En algunos modos de realización de la presente invención, el dispositivo comprende además un elemento de seguridad acoplado al cuerpo para asegurar al mismo la parte que puede penetrarse con una aguja y volverse a sellar con láser. En algunos de dichos modos de realización, la parte que puede penetrarse con una aguja y volverse a sellar con láser define al menos una primera abertura de ventilación, el elemento de seguridad define al
35 menos una segunda abertura de ventilación en comunicación fluida con la al menos una primera abertura de ventilación, y el filtro se sitúa entre ambas. En algunos de dichos modos de realización, la parte que puede penetrarse con una aguja y volverse a sellar con láser define una pluralidad de primeras aberturas de ventilación espaciadas de manera angular unas respecto a las otras, el elemento de seguridad define una pluralidad de segundas aberturas de ventilación espaciadas de manera angular unas respecto a las otras, y al menos una pluralidad de las segundas aberturas de ventilación están en comunicación fluida con sus respectivas primeras aberturas de ventilación. En algunos de dichos modos de realización, las primeras aberturas de ventilación definen una primera área de flujo de sección transversal para permitir que el fluido fluya a su través, las segundas aberturas de ventilación definen una segunda área de flujo de sección transversal para permitir que el fluido fluya a su través, y la segunda área de flujo de sección transversal es mayor que la primera área de flujo de sección transversal. En
40 algunos de dichos modos de realización, las primeras aberturas de ventilación definen un primer conjunto anular de aberturas de ventilación, y las segundas aberturas de ventilación definen un segundo conjunto anular de aberturas de ventilación. Preferiblemente, el primer conjunto anular define un primer diámetro interno y un primer diámetro externo, el segundo conjunto anular define un segundo diámetro interno y un segundo diámetro externo, el segundo diámetro externo es aproximadamente igual o mayor que el primer diámetro externo, y el segundo diámetro interno es aproximadamente igual o menor que el primer diámetro interno. También en un modo de
45 realización de la presente invención preferido en la actualidad, al menos una pluralidad de primeras aberturas de ventilación están en comunicación fluida con sus respectivas segundas aberturas de ventilación sustancialmente en cualquier posición angular de la parte que puede penetrarse con una aguja y volverse a sellar con láser en relación al segundo elemento de seguridad, o sustancialmente en cualquier posición angular del elemento de
50 seguridad en relación con la parte que puede penetrarse con una aguja y volverse a sellar con láser.

[0014] El dispositivo puede adoptar cualquiera de las numerosas formas diferentes para liofilizar y almacenar en el mismo cualquiera de las diferentes sustancias liofilizadas. En algunos modos de realización de la presente invención, el cuerpo forma o bien un vial, un recipiente, o una jeringa, y la parte que puede penetrarse con una aguja y volverse a sellar con láser está definida por un tapón.

60 **[0015]** En algunos modos de realización de la presente invención, el filtro está situado entre la parte que puede penetrarse con una aguja y volverse a sellar con láser y el elemento de seguridad. En algunos de dichos modos

de realización, el filtro está o bien (i) sujeto de manera fija a la parte que puede penetrarse con una aguja y volverse a sellar con láser, (ii) conectado de forma mecánica entre la parte que puede penetrarse con una aguja y volverse a sellar con láser y el elemento de seguridad, y/o (iii) moldeado por inserción con la parte que puede penetrarse con una aguja y volverse a sellar con láser. En algunos modos de realización de la presente invención, el filtro está formado por un material poroso presentando una distribución del tamaño de poro en un intervalo de aproximadamente 0,05 micras hasta aproximadamente 5 micras. En algunos de dichos modos de realización, el material del filtro es hidrofóbico.

[0016] El dispositivo preferiblemente comprende además una cubierta conectada al elemento de seguridad, el cuerpo, y/o la parte que puede penetrarse con una aguja y volverse a sellar con láser, que cubre una parte expuesta de la parte que puede penetrarse con una aguja y volverse a sellar con láser. En algunos modos de realización de la presente invención, la cubierta forma un sello sustancialmente hermético entre la parte que puede penetrarse con una aguja y volverse a sellar con láser y la atmósfera ambiente, y forma una barrera contra la transmisión de humedad y vapor a su través. En algunos modos de realización de la presente invención, la cubierta incluye una parte frangible que puede moverse entre una posición cerrada conectada a la cubierta y sellando sustancialmente la parte que puede penetrarse con una aguja y volverse a sellar con láser de la atmósfera ambiente, y una posición abierta retirada de la cubierta y exponiendo al menos una parte de la parte que puede penetrarse con una aguja y volverse a sellar con láser. Algunos modos de realización de la presente invención comprenden además un elemento de sellado recubriendo el filtro y sellando el filtro de la atmósfera ambiente. En algunos de dichos modos de realización, el elemento de sellado forma parte de, o está sujeto de manera fija a una parte inferior de la cubierta.

[0017] En el modo de realización de la presente invención preferido en la actualidad, la parte que puede penetrarse con una aguja y volverse a sellar con láser define un espesor de pared predeterminado en una dirección axial de esta, que puede volverse a sellar con láser para sellar herméticamente la abertura de la aguja aplicando radiación láser a esta a una longitud de onda y con una potencia determinadas, e incluye un termoplástico que evita sustancialmente la formación de partículas liberadas en la cámara desde la parte que puede penetrarse con una aguja y volverse a sellar con láser durante la penetración y retirada de la aguja. El termoplástico incluye una cantidad predeterminada de pigmento que permite que el termoplástico absorba sustancialmente radiación láser a una longitud de onda predeterminada, evitando sustancialmente el paso de radiación a través del espesor de pared predeterminado del mismo, y sella herméticamente una abertura de aguja formada en la zona de penetración de la aguja del mismo en un periodo de tiempo predeterminado. En algunos modos de realización de la presente invención, el termoplástico incluye una olefina dentro del intervalo de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 20 % por peso, copolímeros de estireno en bloque dentro del intervalo de aproximadamente el 80 % hasta aproximadamente 97 % por peso, y un lubricante. También en algunos modos de realización de la presente invención, el termoplástico incluye (i) un primer material polimérico en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 80 % hasta aproximadamente un 97 % por peso y definiendo una primera elongación, (ii) un segundo material polimérico en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente un 3 % hasta aproximadamente 20 % por peso, y definiendo una segunda elongación que es menor que la primera elongación del primer material, y (iii) un lubricante en una cantidad que reduce las fuerzas de fricción en una interfaz de la aguja y el cuerpo. En algunos de dichos modos de realización, el primer material es un copolímero de estireno en bloque y el segundo material es una olefina. En algunos modos de realización de la presente invención, la cantidad predeterminada de pigmento está dentro del intervalo de aproximadamente 0,3 % hasta aproximadamente 0,6 % por peso.

[0018] De conformidad con otro aspecto, el dispositivo puede penetrarse con una aguja para llenar el dispositivo con la sustancia a liofilizar, y el agujero resultante de la aguja en el dispositivo puede volver a sellarse con láser al transmitirle radiación láser desde una fuente de láser. El dispositivo comprende unos primeros medios para formar una cámara aséptica para recibir en esta la sustancia a liofilizar, y unos segundos medios para perforarla con una aguja para formar una abertura de la aguja a través de esta y llenar la cámara con la sustancia a liofilizar a través de la aguja, y para volver a sellarla con láser a fin de sellar herméticamente la abertura de la aguja aplicando radiación láser a esta. En algunos modos de realización de la presente invención, el dispositivo incluye además terceros medios conectables en comunicación fluida entre un interior y exterior de la cámara para permitir que el fluido fluya a través de estos desde el interior al exterior de la cámara, y para filtrar y evitar sustancialmente que cualquier contaminante fluya a través de estos desde el exterior al interior de la cámara.

[0019] En algunos modos de realización de la presente invención, el primer medio es un cuerpo del dispositivo definiendo la cámara en el mismo; el segundo medio es una parte que puede penetrarse con una aguja y volverse a sellar con láser que puede perforarse con una aguja para formar una abertura de la aguja a su través para llenar la cámara con la sustancia a liofilizar a través de la aguja, y puede volverse a sellar con láser para sellar herméticamente la abertura de la aguja aplicando radiación láser en esta; y el tercer medio es un filtro conectable en comunicación fluida entre un interior y exterior de la cámara que permite que el fluido fluya a través de este en una dirección desde el interior al exterior de la cámara, y evita sustancialmente que los contaminantes fluyan a través de este desde el exterior al interior de la cámara.

[0020] De conformidad con otro aspecto, la presente invención está dirigida a un método para llenar un dispositivo con una sustancia a liofilizar, liofilizar la sustancia dentro del dispositivo, y almacenar la sustancia liofilizada dentro del dispositivo. El método comprende las etapas detalladas en la reivindicación 19.

[0021] En algunos modos de realización de la presente invención, la etapa anterior también incluye proporcionar un dispositivo incluyendo un filtro en comunicación fluida entre el interior y el exterior de la cámara; y la etapa de liofilización incluye liofilizar la sustancia dentro de la cámara, causando que el fluido fluya a través del filtro y fuera de la cámara durante la liofilización, y evitar que los contaminantes fluyan a través del filtro y hacia dentro de la cámara durante la liofilización. En algunos modos de realización de la presente invención, la liofilización ocurre antes de la etapa de transmisión de la radiación láser, y en otros modos de realización de la presente invención, la liofilización ocurre tras la etapa de la transmisión de radiación. En algunos modos de realización de la presente invención, la liofilización incluye congelar la sustancia dentro de la cámara; sometiendo el dispositivo al vacío y retirando el hielo de la cámara por sublimación a través del filtro; y luego aumentando la temperatura de la cámara y desorber la humedad residual de la sustancia de dentro la cámara a través del filtro.

[0022] En algunos modos de realización de la presente invención, el método comprende además la etapa de sellar el filtro y cámara con respecto a la atmósfera ambiente tras la etapa de liofilización de la sustancia de dentro de la cámara.

[0023] El método también comprende preferiblemente de manera adicional la etapa de esterilización de la cámara. En algunos modos de realización de la presente invención, la etapa de esterilización se lleva a cabo antes de introducir la sustancia a liofilizar a través de la aguja y hacia dentro de la cámara. En algunos modos de realización de la presente invención, la etapa de esterilización se selecciona del grupo incluyendo (i) aplicar radiación gamma, (ii) aplicar radiación por haz electrónico, y (iii) aplicar radiación láser a la cámara.

[0024] En algunos modos de realización de la presente invención, el método comprende además la etapa de configuración de al menos una de entre la parte que puede penetrarse con una aguja y volverse a sellar con láser y la aguja, para evitar sustancialmente la formación de partículas liberadas dentro de la cámara durante la penetración y la retirada de la aguja. En algunos de dichos modos de realización, la etapa de configuración comprende proporcionar una parte que puede penetrarse con una aguja y volverse a sellar con láser termoplástica incluyendo un copolímero de estireno en bloque y una olefina, y proporcionando un lubricante en una interfaz de la aguja y de la parte que puede penetrarse con una aguja y volverse a sellar con láser. En algunos de dichos modos de realización, la etapa de configuración incluye proporcionar una parte que puede penetrarse con una aguja y volverse a sellar con láser termoplástica incluyendo (i) un primer material polimérico en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 80 % hasta aproximadamente un 97 % por peso y definiendo una primera elongación, (ii) un segundo material polimérico en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente un 3 % hasta aproximadamente 20 % por peso, y definiendo una segunda elongación que es menor que la primera elongación del primer material, y (iii) un lubricante en una cantidad que reduce las fuerzas de fricción en una interfaz de la aguja y la parte que puede penetrarse con una aguja y volverse a sellar con láser.

[0025] Una ventaja de la presente invención es que el dispositivo se ensambla formando una cámara vacía sellada antes de llenarse, mejorando por consiguiente la habilidad de mantener condiciones estériles a través del proceso de llenado. Como resultado, la presente invención puede reducir de forma significativa el tiempo de procesamiento y el coste en comparación con recipientes/taponos y sistemas de llenado relacionados de la técnica anterior, y, asimismo, aumenta de forma significativa la garantía de esterilidad a través de los procesos de ensamblaje y de llenado.

[0026] Otras ventajas de la presente invención, y/o de los modos de realización ilustrativos expuestos de la misma, se pondrán de manifiesto más fácilmente a la luz de la siguiente descripción detallada de los modos de realización preferidos actualmente y los dibujos correspondientes.

Breve descripción de los dibujos

[0027] De forma que aquellos expertos en la técnica a la que pertenece la presente invención entiendan más fácilmente cómo realizarla y utilizarla, se ha hecho referencia a los dibujos en los que:

La FIG. 1 es una vista en sección transversal de un dispositivo de liofilización que representa la presente invención incluyendo un tapón que puede penetrarse con una aguja y volverse a sellar con láser para llenar con una aguja el dispositivo con la sustancia a liofilizar, y un filtro para permitir que el fluido fluya hacia fuera del dispositivo durante la liofilización de la sustancia llenada.

La FIG. 2a es una vista en sección transversal de un tapón que puede penetrarse con una aguja y volverse a sellar con láser del dispositivo de la FIG. 1.

La FIG. 2b es una vista en planta inferior del tapón de la FIG. 2a.

La FIG. 2c es una vista en planta superior del tapón de la FIG. 2a.

La FIG. 3a es una vista en planta de un filtro del dispositivo de la FIG. 1.

La FIG. 3b es una vista en sección transversal del filtro de la FIG. 3a.

La FIG. 4a es una vista en sección transversal de un anillo de seguridad del dispositivo de la FIG. 1 y un elemento de sellado opcional situado entre el anillo de seguridad y la cubierta para sellar el filtro y la cámara interior con respecto a la atmósfera ambiente.

La FIG. 4b es una vista en planta inferior del anillo de seguridad de la FIG. 4a.

5 La FIG. 4c es una vista en planta superior del anillo de seguridad de la FIG. 4a.

La FIG. 5 es una ilustración esquemática de un patrón de ventilación de ejemplo del dispositivo de la FIG. 1 ilustrando el patrón de ventilación del anillo de seguridad recubriendo el patrón de ventilación del tapón.

10 La FIG. 6 es una vista en sección transversal de otro modo de realización de un dispositivo de liofilización de la presente invención incluyendo un cuerpo definiendo una parte de base relativamente estrecha para recibir en ella la sustancia liofilizada, y una parte superior expandida para recibir el diluyente u otro fluido para reconstituir la sustancia liofilizada.

Descripción detallada de los modos de realización preferidos

15 **[0028]** Ahora se hace referencia a las figuras adjuntas con el objetivo de describir, en detalle, los aspectos preferidos de la presente exposición. Las figuras y la descripción detallada adjunta se proporcionan como ejemplos del asunto expuesto y no tienen como objetivo limitar el alcance del mismo.

20 **[0029]** Haciendo referencia a la FIG. 1, se designa un dispositivo de liofilización que representa la presente invención generalmente mediante la referencia numérica 10. El dispositivo 10 incluye un cuerpo 12 definiendo en el mismo una cámara para recibir la sustancia a liofilizar, una parte o tapón que puede penetrarse con una aguja y volverse a sellar con láser 14 recibido dentro del extremo abierto del cuerpo 12, un elemento de bloqueo o anillo de seguridad 16 para sujetar de manera fija el tapón al cuerpo, y un filtro estéril 18 para permitir que los fluidos fluyan hacia fuera de la cámara durante la liofilización de la sustancia con la que se llenará la misma, y para evitar sustancialmente que entre cualquier contaminante a la cámara desde el exterior del dispositivo. Tal como se describirá a continuación de manera adicional, el dispositivo 10 puede comprender además un sello del conducto de ventilación 20 (FIG. 4a) recubriendo el anillo de seguridad 16 y sellando el filtro 18 de la atmósfera ambiente, y una cubierta protectora 22 para sellar el tapón de la atmósfera ambiente y/o proporcionando una cubierta a prueba de manipulación.

30 **[0030]** Haciendo referencia a las FIGS. 2a-2c, el tapón 14 tiene una superficie periférica exterior 24 que está adaptada y configurada para acoplarse con una abertura de entrada/salida 26 del cuerpo, una superficie superior exterior 28 con una parte que puede penetrarse con una aguja y volverse a sellar con láser 30, un hueco o nicho para el filtro 32, uno o más conductos de ventilación del tapón 34 que se extienden a través del tapón, y una superficie interior inferior 36 conformada para facilitar el llenado del dispositivo con la aguja a través del tapón y la ventilación durante la liofilización a través de los conductos de ventilación del tapón 34. Como puede verse, la superficie inferior 36 define una zona superior en la base de la parte que puede penetrarse con una aguja y volverse a sellar con láser 30, y una zona anular 37 que se extiende hacia abajo en la abertura 26 de la cámara y que se estrecha de forma radial hacia la pared lateral del cuerpo 12. Durante el llenado con la aguja, la(s) abertura(s) de la aguja (no se muestran) está(n) situadas dentro de la zona anular 37 de la pared inferior 36 de manera que el flujo de la sustancia fluida desde la aguja hacia dentro de la cámara se dirige lateralmente hacia la zona anular y/o hacia la pared lateral del cuerpo. La zona anular 37 define preferiblemente un radio sustancialmente liso tal como se muestra para facilitar la dirección del fluido lateralmente y hacia abajo dentro de la cámara. Dependiendo del fluido que se dispense, esta configuración puede facilitar la reducción de turbulencias y, en consecuencia, reducir o evitar la formación de espuma.

45 **[0031]** Según se ilustra en la FIG. 1, la superficie periférica 24 del tapón 14 proporciona un primer sello 38 entre el cuerpo y el tapón a fin de mantener la integridad de una sustancia mantenida en el cuerpo 12. Si se desea, el cuerpo 12 puede definir o bien una protuberancia o hueco 40 para cooperar respectivamente con un hueco o protuberancia complementaria 42 definida por el tapón 14 a fin de efectuar el sello entre el tapón y el cuerpo. Sin embargo, tal como pueden reconocer aquellos expertos en la materia pertinente basándose en lo descrito en el presente documento, el tapón y el cuerpo pueden adoptar cualquiera de las numerosas configuraciones diferentes que se conocen actualmente, o que se conocerán en el futuro para efectuar un sellado hermético entre estos. La parte que puede volverse a sellar 30, tal como se muestra, está preferiblemente al menos ligeramente elevada con respecto a la superficie superior exterior 28 del tapón 14. El efecto elevado facilita ventajosamente el acceso a la parte que puede volverse a sellar 30 cuando el tapón está asociado de forma operativa con los otros componentes del dispositivo y conectado al cuerpo. El nicho del filtro 32, en contraste con la parte que puede volverse a sellar 30, está preferiblemente al menos ligeramente ahuecado con respecto a la superficie exterior superior 28 para recibir en esta el filtro 18. Como puede verse, el tapón 14 colabora con el anillo de seguridad 16 para proporcionar un segundo sello 44 (que se muestra mejor en la FIG. 1) entre el tapón y el anillo de seguridad para mantener por tanto la integridad de una sustancia conservada en el cuerpo 12. La superficie inferior del anillo de seguridad 16 y/o la superficie superior exterior 28 del tapón 14 está configurada de manera que cuando se ensamblan, el filtro 18 está apretado de manera eficaz alrededor de sus periferias externas e internas entre el tapón 14 y el anillo de seguridad 16 para proporcionar de este modo un sello hermético. De manera adicional o alternativa, el filtro 18

puede estar soldado de manera sónica, moldeado por inserción, o sujeto de manera fija de otra forma al tapón 14 y/o al anillo de seguridad 16 para conseguir un sello hermético.

[0032] La forma, tamaño y configuración de los conductos de ventilación del tapón 34 puede variar según sea apropiado para conseguir los diferentes efectos de ventilación. Como se muestra en la FIG. 4a, el anillo de seguridad 16 define una pluralidad de conductos de ventilación del anillo 46 separados de manera angular entre sí y que cooperan con los conductos de ventilación del tapón 34 durante la liofilización para permitir la ventilación necesaria entre ellos. A fin de asegurar una ventilación eficaz, puede ser necesario para los conductos de ventilación del tapón 34 que estén en comunicación fluida constante con los conductos de ventilación 46 del anillo de seguridad 16 durante la liofilización. Además, como se explicará más adelante, para asegurar una ventilación consistente, es ventajoso que los conductos de ventilación del tapón 36 y los conductos de ventilación del anillo 46 cooperen de manera que independientemente de la posición u orientación del anillo de seguridad 16 con respecto al tapón 14, o viceversa, se proporcione el mismo efecto de ventilación general y/o ventilación eficaz.

[0033] Tal como pueden reconocer aquellos expertos en la materia correspondiente basándose en lo descrito en el presente documento, la geometría y/o configuración específica del tapón 14 de la presente invención, además de las características asociadas con el tapón, pueden cambiarse tal como se deseen o según se necesiten de otro modo para conseguir los efectos deseados. Por ejemplo, la configuración particular y/o disposición de las superficies inferiores internas 36, 37 del tapón y/o los conductos de ventilación del tapón 34 pueden ser de tal manera que cuando el dispositivo se agita durante la reconstitución de la sustancia liofilizada conservada en el dispositivo, las partículas se no quedan atrapadas y se evita que se disuelvan.

[0034] Haciendo referencia a las FIGS. 3a y 3b, el filtro 18 ilustrado, tal como se muestra, es una única capa de material 48. En otros aspectos de la presente invención, el filtro 18 puede estar compuesto de dos o más capas de material con diferentes propiedades de material. Independientemente de si el filtro es compuesto o no, el material del filtro, de acuerdo con un aspecto preferido de la presente invención, es hidrofóbico o impermeable al líquido, puede manipularse fácilmente durante la fabricación, y preferiblemente puede estar configurado o cortado para encajar en cualquiera de una variedad de geometrías. El material del filtro puede utilizarse preferiblemente sobre un amplio intervalo de temperaturas. En un aspecto de la presente invención, el material del filtro puede estar formado por un material altamente poroso, sin sinterizar, extruido y de baja densidad, como un politetrafluoroetileno (PTFE), y un PTFE expandido (ePTFE), o variaciones de los mismos tal y como se conocen en la técnica. El material del filtro puede estar diseñado y/o ajustado para satisfacer los diferentes requisitos de la aplicación. El material del filtro, en un aspecto de la presente invención, puede ser poroso, por ejemplo, con una distribución del tamaño de los poros en el intervalo de aproximadamente 0,05 micras hasta aproximadamente 5 micras. En determinados aspectos de la presente invención, el material del filtro puede convertirse desde una forma preferida hidrófoba a una forma hidrófila. El PTFE o el ePTFE son relativamente blandos o compresibles, y por tanto adecuados para formar sellos herméticos contra las superficies con las que se compriman, como la superficie superior del tapón 14 y la superficie inferior del anillo de seguridad 16, tal como se ha expuesto anteriormente y se muestra en la FIG. 1. Además de los materiales anteriores, también pueden utilizarse otros materiales en el filtro de forma eficaz. Por ejemplo, el fluoruro de polivinilideno (PVDF, más conocido como Kynar™), que es una resina blanca opaca extremadamente pura que es muy adecuada para aplicaciones no contaminantes. El PVDF tiene una resistencia a la abrasión y una fuerza mecánica relativamente alta, y es muy adecuado para resistir los rayos gamma y UV, que puede ser ventajoso para la esterilización.

[0035] En un aspecto de la presente invención, el material del filtro puede tener una estructura celular abierta (camino tortuoso) con un volumen en vacío en el intervalo de aproximadamente 30 % hasta el 50 %. El material del filtro puede estar enlazado a casi cualquier material, incluyendo, por ejemplo, materiales de polipropileno, materiales de polietileno, materiales de poliéster, Kevlar®, tejidos de vidrio, y una variedad de otros materiales. La porosidad del material del filtro puede ajustarse según se desee para albergar una variedad de necesidades de la aplicación. La porosidad del material del filtro puede ser uniforme en los tres ejes, que pueden facilitar un flujo constante de fluido en las aplicaciones de filtrado y/o separación. Preferiblemente, la distribución del tamaño de los poros del material del filtro es uniforme, con valores nominales en un intervalo desde aproximadamente 0,05 µm hasta aproximadamente 5 µm.

[0036] En un modo de realización del dispositivo 10, el filtro 18 es un filtro de esterilización de aproximadamente 0,2 µm. Preferiblemente, el material del filtro es hidrofóbico para evitar que se tapone con el vapor de agua durante el proceso de liofilización o de secado por congelación. Un material de estas características lo vende la Millipore Corporation de Bedford, Massachusetts, bajo el nombre de Membrana de PVDF Surevent™. Otro material de filtro de ejemplo es un filtro de esterilización de aproximadamente 0,2 µm que incluye una membrana de PTFE unida a un refuerzo de polipropileno no tejido. Un material de estas características lo vende Millipore Corporation, bajo el nombre de Membrana de PTFE Surevent™.

[0037] Tal como puede reconocer un experto en la materia pertinente basándose en lo descrito en el presente documento, el material de filtro específico utilizado en el dispositivo de la presente invención puede cambiarse según se desee para conseguir las características físicas u otras características deseadas. Por ejemplo, el espesor del filtro puede modificarse a fin de proporcionar los diferentes efectos de ventilación. De forma alternativa, o en conjunto con tales medidas, la mezcla del material del filtro puede cambiarse según se desee para satisfacer los

niveles de sorción con el (los) producto(s) particular(es) a contener dentro del dispositivo, y/o para conseguir las características MVT deseadas. De manera adicional, el filtro puede utilizar múltiples capas de materiales fusibles y/o infusibles, el espesor relativo de los diferentes materiales puede ajustarse para, a su vez, modificar las características de ventilación del filtro. Además, como puede que reconozcan los expertos en la materia pertinente en función de las enseñanzas aquí contenidas, los materiales mencionados anteriormente son únicamente a modo de ejemplo, y pueden modificarse según se desee o según se necesite de otro modo en un sistema concreto.

[0038] Haciendo referencia a las FIGS. 4a-4c, el anillo de seguridad 16, como se muestra, está configurado para estar conectado de manera eficaz al cuerpo 12 y al tapón 14 de manera que la integridad del sello impermeable al fluido entre el cuerpo y el tapón (es decir, el primer sello 38 en la FIG. 1) se mantiene de manera eficaz. El anillo de seguridad 16 puede estar hecho de cualquiera de una variedad de materiales, como cualquiera de los numerosos materiales termoplásticos diferentes que se conocen actualmente en la técnica o que se conozcan en el futuro. El anillo de seguridad 16, en otros aspectos de la presente invención, también puede estar formado de un material polimérico resiliente y un polietileno de baja densidad, parecido al que se utiliza en la parte que puede volverse a sellar 30. Como a menudo es complicado mantener la esterilidad de los componentes del dispositivo durante los procesos de transporte, almacenamiento y construcción, la utilización de un material no metálico para el anillo de seguridad 16 permite que el dispositivo se ensamble y se esterilice posteriormente como una unidad antes de llenar el cuerpo con la sustancia a liofilizar, por ejemplo, a través de una técnica de esterilización por rayos gamma, una técnica de esterilización por haz electrónico, u otro proceso de esterilización o irradiación.

[0039] El anillo de seguridad 16 tiene una parte interna 50 para conectar de manera operativa o para acoplarlo con el cuerpo 12 y el tapón 14. La parte interna 50 está configurada para efectuar el segundo sello 44 (FIG. 1) para sellar la interfaz entre el tapón 14 y el filtro 18 tal como se ha mencionado anteriormente. El anillo de seguridad 16 define una abertura de entrada/salida 52 adecuada para exponer al menos parte de la parte que puede volverse a sellar 30 del tapón a fin de permitir que una aguja u otro elemento de llenado penetre en el tapón y así transfiera una sustancia predeterminada o compuesto al cuerpo para conservarlo dentro. Tal como se ha señalado anteriormente, el anillo de seguridad 16 tiene conductos de ventilación del anillo 46 con un tamaño, forma y/o configuración para cooperar con los conductos de ventilación del tapón 34 para establecer una ventilación eficaz durante el proceso de liofilización y/o para mantener un equilibrio efectivo entre el interior del cuerpo y la atmósfera ambiente.

[0040] Tal como pueden reconocer aquellos expertos en la materia pertinente basándose en lo descrito en el presente documento, el anillo de seguridad 16 puede estar unido al cuerpo 12 y/o al tapón 14 en cualquiera de las numerosas maneras diferentes, incluyendo, por ejemplo, sobremoldeando el anillo de seguridad sobre el cuerpo y/o tapón, con una presilla mecánica u otro enganche de entrelazado entre el anillo de seguridad y el cuerpo, uniendo de manera adhesiva el anillo de seguridad al cuerpo y/o al tapón, o con una soldadura ultrasónica. Aunque no se requiere con determinados modos de realización preferidos de la presente invención, para llevar a cabo de manera adicional una alineación de los conductos de ventilación del anillo 46 con los conductos de ventilación del tapón 34, el anillo de seguridad 16 puede ajustarse con respecto al cuerpo y/o tapón a fin de asegurar una alineación apropiada de los conductos de ventilación y así asegurar el efecto de ventilación apropiado. Si se desea, el anillo de seguridad 16 puede estar formado de manera que recubra por completo el tapón 14. En funcionamiento, el tapón 14 puede atravesarse a través de la abertura 52 del anillo de seguridad 16 con una aguja o un elemento de llenado similar para la introducción de una sustancia a liofilizar dentro del dispositivo 10. Tras la retirada de la aguja de llenado, se aplica energía térmica, como la radiación transmitida por una fuente de láser a una longitud de onda y potencia predeterminada, en la parte perforada del tapón para sellar el agujero creado por la aguja de llenado.

[0041] Haciendo referencia a la FIG. 5, un patrón de ventilación de conformidad con un aspecto ilustrativo de la presente invención se muestra de manera esquemática con el patrón de los conductos de ventilación del anillo 46 recubriendo el patrón de los conductos de ventilación del tapón 34. Para efectuar una ventilación sustancialmente constante a través del dispositivo 10 llenado, sellado y esterilizado durante el proceso de liofilización, los conductos de ventilación del tapón y del anillo de seguridad 16 están dispuestos preferiblemente en patrones complementarios predefinidos. El anillo de seguridad 16 tiene un número predefinido de conductos de ventilación del anillo 46 separados de forma angular uno respecto al otro en un patrón predefinido. Por ejemplo, tal como se muestra, el anillo de seguridad puede tener ocho (8) conductos de ventilación del anillo 46 separados sustancialmente uno respecto al otro en un primer conjunto circular 54 definiendo un primer diámetro exterior predefinido D1 (por ejemplo, aproximadamente 13 mm) y un primer diámetro interior predefinido D2 (por ejemplo, 9,5 mm). Los conductos de ventilación del anillo 46 están orientados hacia un primer ángulo A1 (por ejemplo, aproximadamente 45 grados) uno respecto al otro (es decir, las líneas centrales radiales de los conductos de ventilación del anillo 46 adyacentes están orientadas hacia un ángulo agudo A1 una respecto a la otra), y cada conducto de ventilación del anillo 46 está separado de un conducto de ventilación del anillo adyacente por un respectivo nervio del anillo 56 presentando una anchura o espesor angular predefinido T1 (por ejemplo, 1,8 mm). El tapón 14 tiene un número predefinido de conductos de ventilación del tapón 34 separados de forma angular unos respecto a los otros en un conjunto predefinido que complementa el conjunto de conductos de ventilación del anillo 46 del anillo de seguridad 16. En el modo de realización de ejemplo donde el anillo de seguridad tiene ocho (8) conductos de ventilación del anillo 46 tal como se ha descrito anteriormente, el tapón 14 está dotado con doce (12) conductos de ventilación

del tapón 34 dispuestos en un segundo conjunto circular 58. El segundo conjunto circular 58 tiene un segundo diámetro exterior predefinido D3 que preferiblemente es sustancialmente igual o menor que el primer diámetro exterior D1 del conjunto de conductos de ventilación del anillo 46, y un segundo diámetro interno predefinido D4 que preferiblemente es sustancialmente igual o mayor que el primer diámetro interno D2 del conjunto de conductos de ventilación del anillo 46. Los conductos de ventilación del tapón 34 están orientados hacia un segundo ángulo A2 predefinido (por ejemplo, de aproximadamente 30 grados) uno respecto al otro (es decir, las líneas centrales radiales de los conductos de ventilación del tapón 34 adyacentes están orientadas hacia un ángulo agudo A2 una respecto a la otra), y cada conducto de ventilación del tapón 34 está separado de un conducto de ventilación del tapón adyacente por un respectivo nervio del tapón 60 presentando una anchura o espesor angular predefinido T2 (por ejemplo, 1,3 mm). Cada nervio del anillo 56 y cada nervio del tapón 60 puede definir una anchura o espesor angular uniforme T1 o T2, o puede definir una anchura que aumente de manera progresiva de manera que los lados opuestos de cada nervio se extiendan de manera radial en la dirección desde el diámetro interno hacia el diámetro externo del respectivo conjunto (véanse las FIGS. 2b, 2c, 4b y 4c). Tal como pueden reconocer aquellos expertos en la materia pertinente basándose en lo descrito en el presente documento, los conductos de ventilación y los patrones de ventilación expuestos en el presente documento pueden adoptar una de las numerosas formas y configuraciones, y el tapón y/o anillo de seguridad pueden definir cualquiera de los múltiples números diferentes de tales conductos de ventilación de cualquiera de los numerosos tamaños diferentes. Asimismo, las dimensiones y ángulos particulares expuestos en la presente memoria son solo de ejemplo, y puede utilizarse cualquiera de las numerosas otras dimensiones y/o ángulos.

[0042] El primer conjunto de conductos de ventilación 54 coopera preferiblemente con el segundo conjunto de conductos de ventilación 58 y el filtro 18 para proporcionar medios para ventilar de forma aséptica o estéril el dispositivo 10 a través del filtro 18 durante el proceso de liofilización. Cuando el tapón 14 y el anillo de seguridad 16 están ensamblados al cuerpo 12, el primero o el conjunto de conductos de ventilación del anillo 54 está situado de manera aleatoria sobre el segundo o el conjunto de conductos de ventilación del tapón 58. Como puede observarse en la FIG. 5, en el modo de realización de la invención ilustrado, como el primer conjunto de conductos de ventilación 54 define un área transversal de ventilación más grande que el segundo conjunto de conductos de ventilación 58, hay suficiente exposición de los conductos de ventilación del tapón 34 a la atmósfera ambiente a través del filtro 18 y los conductos de ventilación del anillo 46 para liofilizar la sustancia dentro de la cámara. Como el área de ventilación proporcionada por el primer conjunto de conductos de ventilación 54 es mayor que la del segundo conjunto de conductos de ventilación 58, el efecto de ventilación global está regulado por los parámetros de ventilación asociados con el segundo conjunto de conductos de ventilación 58 y el filtro 18. En funcionamiento, el vapor de agua que emana de una sustancia activa mantenida en el cuerpo 12 durante la sublimación puede atravesar el tapón 14, a través de los conductos de ventilación del tapón 34, pasar a través del filtro 18, por las propiedades de material poroso del mismo, y salir del dispositivo a través de los conductos de ventilación del anillo 46 hacia la atmósfera ambiente. Si se desea, y de conformidad con otro aspecto de la presente invención, el filtro 18 puede estar configurado de una manera conocida para los expertos en la materia pertinente, de manera que permita que entre aire ambiente u otros gases en el cuerpo 12 a través de un proceso inverso por el que se evita que la humedad no deseada entre en el cuerpo mientras se mantiene el equilibrio sustancialmente entre la presión de dentro y la presión de fuera del dispositivo o de la cámara del mismo. Por consiguiente, el filtro 18 mantiene preferiblemente la esterilidad, así como proporciona una barrera contra la MVT evitando que la humedad y/o el vapor, o una cantidad indeseable de los mismos, entren en la cámara del cuerpo y pongan en riesgo la sustancia liofilizada en el mismo. La disposición de los conductos de ventilación anterior, así como otras disposiciones comparables que puedan ser fácilmente evidentes para los expertos en la materia basándose en lo descrito en el presente documento, puede utilizarse de manera ventajosa en el dispositivo de la presente invención a fin de que facilite el hecho de proporcionar sustancialmente el mismo efecto de ventilación independientemente de la orientación particular del anillo de seguridad 16 en relación con el tapón 14.

[0043] Como se ha señalado anteriormente, el dispositivo 10 puede incluir un sello del conducto de ventilación 20 (mostrado en la FIG. 4a) que se sitúa entre el anillo de seguridad 16 y la cubierta 22, o está asegurado de otro modo en el anillo de seguridad 16 si no hay cubierta, de manera que el sello 20 recubre el primer y el segundo conjunto de conductos de ventilación 56 y 58, respectivamente, y efectúa un sello hermético entre los conjuntos de conductos de ventilación y la atmósfera ambiente. El sello del conducto de ventilación 20 permite que los conductos de ventilación 34 y 46 se sellen en cualquier momento durante, pero preferiblemente después de que se haya completado el proceso de liofilización. El sello del conducto de ventilación 20, tal como se muestra, puede tener una abertura 21 en el mismo para permitir el acceso a la parte que puede volverse a sellar 30 del tapón 14. El sello del conducto de ventilación 20 puede estar hecho de cualquiera de una variedad de materiales para efectuar un sello hermético, incluyendo aquellos materiales utilizados para formar el cuerpo 12 y/o el anillo de seguridad 16.

[0044] Tal como se ha señalado anteriormente, el dispositivo 10 puede tener una cubierta 22 tal como se muestra normalmente en la FIG. 1. La cubierta 22, tal como se muestra, es una cubierta desprendible resistente a las alteraciones configurada para acoplar la periferia exterior del anillo de seguridad 16 y para recubrir la abertura de entrada/salida 52 de la misma para proteger por tanto la parte que puede volverse a sellar 30 expuesta del tapón 14. La cubierta 22 puede acoplarse con el anillo de seguridad 16 mediante una conexión de ajuste a presión de manera que la parte de la base de la cubierta está ajustada a presión en un hueco anular 23 del anillo de seguridad

16 y está sujeto de manera fija al mismo. La cubierta y el anillo de seguridad puede incluir elementos de bloqueo acoplables (no se muestran) que evitan que la cubierta se retire una vez se ajusta a presión en su sitio. No obstante, tal como pueden reconocer aquellos expertos en la materia pertinente basándose en lo descrito en el presente documento, puede emplearse cualquiera de los numerosos mecanismos de conexión diferentes que se conocen actualmente o que se conocerán posteriormente de igual modo, como el soldado por ultrasonidos, un adhesivo, u otro tipo de conexión mecánica. La cubierta 22 incluye una parte frangible 64 que puede moverse entre una posición cerrada (mostrada en la FIG. 1) conectada a la cubierta y sellando sustancialmente la parte que puede penetrarse con una aguja y volverse a sellar con láser de la atmósfera ambiente, y una posición abierta (que no se muestra) retirada de la cubierta y exponiendo la parte que puede penetrarse con una aguja y volverse a sellar con láser 30 del tapón 14. La parte frangible 64 de la cubierta 22 define en su parte inferior una protuberancia anular 66 que se presiona para acoplarla con el material de tapón 30 adyacente para efectuar así un tercer sello hermético 62 para sellar la parte expuesta del tapón que puede volverse a sellar y así protegerlo de la atmósfera ambiente y proporcionar una barrera contra la MTV efectiva. En el modo de realización ilustrado, la cubierta 22 no puede retirarse del dispositivo y/o cuerpo sin romper o bien la cubierta 22 o bien la parte frangible 64 de la misma, proporcionando así una característica de resistencia a las alteraciones. De manera alternativa, la cubierta 22 puede conectarse al anillo de seguridad 16 mediante soldaduras por ultrasonidos, adhesión o cualquier otra técnica de conexión adecuada para acoplar la cubierta 22 con un anillo de seguridad 16 de manera que una vez que se retire, la cubierta 22 no puede volverse a acoplar con el anillo de seguridad 16.

[0045] Por consiguiente, preferiblemente, el dispositivo 10 está construido tal como se ha expuesto anteriormente (es decir, sin ningún sello 20 o cubierta a prueba de manipulación 22) antes de introducir cualquier sustancia a liofilizar dentro de la cámara del cuerpo. Entonces, uno o más de dichos dispositivos 10 vacíos se ensamblan tal como se muestra en la FIG. 1, se esterilizan, y, si se desea, pueden transportarse según lo descrito en el documento de patente estadounidense de propiedad común del inventor actual N.º U.S. 5,816,772, titulado "Method Of Transferring Articles, Transfer Pocket And Enclosure", y/o la solicitud de patente estadounidense N.º U.S. 10/241,249, titulada "Transfer Port And Method For Transferring Sterile Items", presentada el 10 de septiembre de 2002, cada uno de los cuales se incorpora expresamente por la presente por referencia como parte de la presente exposición.

[0046] El dispositivo 10 sellado, vacío y esterilizado puede llenarse mediante cualquiera de las máquinas de llenado expuestas en las solicitudes de patente en tramitación junto con la presente y las patentes incorporadas por referencia a continuación. Por ejemplo, si se desea, los dispositivos 10 vacíos y sellados pueden esterilizarse en una máquina de llenado que utiliza radiación gamma o por haz electrónico para esterilizar los dispositivos, y/o para esterilizar las superficies seleccionadas de dispositivos esterilizados previamente antes de llenarlos con una aguja y volverlos a cerrar con láser. Después, los dispositivos 10 sellados y estériles pueden llenarse con una aguja en una estación de llenado (la estación de llenado incluye preferiblemente un flujo sustancialmente laminar de aire estéril u otro gas para mantener las condiciones asépticas). Según sea necesario o deseable, puede utilizarse un haz electrónico u otra fuente de radiación para esterilizar las partes que pueden volverse a sellar expuestas de los tapones, otras superficies externas del dispositivo, y/o la(s) aguja(s) de llenado, según sea apropiado para asegurar de forma adicional la esterilización previa al acoplamiento de la parte que puede perforarse con una aguja del tapón con la aguja de llenado u otro elemento de llenado. Por ejemplo, la estación de llenado puede estar situada dentro de una cámara de haz electrónico, la misma o similar a la expuesta en el documento de solicitud de patente de titularidad compartida U.S. 10/600,525, que se incorpora expresamente por la presente por referencia como parte de la presente exposición. Puede emplearse un láser u otra fuente de radiación de manera alternativa si se desea para escanear o someter de otro modo la(s) superficie(s) expuestas del tapón y/o la aguja a radiación antes de o durante el llenado para asegurar de manera adicional la esterilidad de dichas superficies. El agujero de aguja resultante en el dispositivo 10 lleno se vuelve a cerrar entonces con láser del mismo modo, o de forma similar a la descrita en las solicitudes de patente en tramitación junto con la presente asignadas de forma común, cada una de las cuales se incorpora expresamente por la presente por referencia como parte de la presente exposición: solicitud de patente estadounidense U.S. 10/766,172 presentada el 28 de enero de 2004, titulada "Medicament Vial Having A Heat-Sealable Cap, And Apparatus and Method For Filling The Vial", que es una continuación en parte de la solicitud de patente estadounidense con un título similar U.S. 10/694,364, presentada el 27 de octubre de 2003, que es una continuación de la solicitud de patente estadounidense en trámite junto con la presente y con un título similar U.S. 10/393,966, presentada el 21 de marzo de 2003, que es una divisional de la solicitud de patente con un título similar U.S. 09/781,846, presentada el 12 de febrero 2001, que ahora ha pasado a ser el documento de patente U.S. 6,604,561, publicado el 12 de agosto de 2003, que, a su vez, reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional con un título similar U.S. 60/182,139, presentada el 11 de febrero de 2000; de la solicitud de patente provisional con un título similar U.S. 60/443,526, presentada el 18 de enero de 2003; la solicitud de patente provisional con un título similar U.S. 60/484,204, presentada el 30 de junio de 2003; la solicitud de patente estadounidense U.S. 10/655,455, presentada el 3 de septiembre de 2003, titulada "Sealed Containers And Methods Of Making And Filling Same"; la solicitud de patente provisional U.S. 60/518,685, presentada el 10 de noviembre de 2003, titulada "Needle Filling And Laser Sealing Station"; la solicitud de patente provisional U.S. 60/550,805, presentada el 5 de marzo de 2004, titulada "Apparatus For Needle Filling And Laser Resealing"; y la solicitud de patente provisional U.S. 60/551,565, presentada el 8 de marzo de 2004, titulada "Apparatus And Method For Molding And Assembling Containers With Stoppers And Filling Same".

[0047] Los dispositivos llenos 10 contienen cada uno una cantidad predeterminada de la sustancia a liofilizar, y la sustancia y los interiores de los dispositivos son asépticos o estériles. Los filtros 18 y el primer y segundo conjunto de conductos de ventilación 56 y 58 permiten la ventilación de las cámaras interiores de los cuerpos 12 a su través durante la liofilización mientras, sin embargo, mantienen las condiciones estériles o asépticas del interior de los dispositivos 10.

[0048] El dispositivo lleno 10 conteniendo una cantidad predeterminada de sustancia a liofilizar se sitúa después en una estación de liofilización (que no se muestra) de un tipo general conocido para los expertos en la materia pertinente. Si se desea, la estación de liofilización puede estar asociada de manera operativa con la máquina de llenado, para así mantener de manera eficiente y efectiva la esterilidad del dispositivo. Por ejemplo, la cámara o cámaras de liofilización pueden estar dispuestas en línea con la estación o estaciones para llenar con aguja y volver a sellar con láser de manera que los dispositivos puedan llenarse con una aguja y volver a sellarse con láser con la sustancia a liofilizar justo antes de la liofilización. Si se desea, puede emplearse un transportador común de un tipo conocido para los expertos en la materia pertinente, como un transportador de tornillo sinfín, un transportador de disco en estrella, un transportador vibratorio, o cualquiera de los numerosos otros transportadores para transportar los dispositivos llenos desde la(s) estación(es) de llenado con aguja y sellado con láser hasta la(s) estación(es) de liofilización. Una vez situado en la estación de liofilización, la sustancia mantenida en el dispositivo se somete a un proceso de liofilización. Normalmente, el primer paso del proceso de liofilización es congelar el producto o sustancia para solidificar todas sus moléculas de agua. Una vez congelado, el dispositivo puede estar sujeto a etapas de secado primarias y secundarias. Durante la etapa de secado primaria, la sustancia se sitúa en un vacío y se somete a sublimación (es decir, transformación del hielo directamente en vapor de agua sin pasar primero por el estado líquido). El vapor de agua emitido por la sustancia durante la sublimación, de conformidad con la presente invención, se ventila a través del dispositivo 10, mediante los conjuntos de conductos de ventilación 56, 58 y el filtro 18, y se condensa como hielo en un colector (por ejemplo, un condensador, que no se muestra) dentro de la cámara de vacío de liofilización. Si se desea, los dispositivos 10 pueden someterse a las etapas de congelación y secado en la misma cámara o en cámaras distintas.

[0049] En muchos casos, para que la sustancia se considere estable, una sustancia liofilizada debe contener aproximadamente un 3 % o menos de su contenido de humedad original y estar adecuadamente sellado. Tan pronto como la sustancia liofilizada se expone a niveles de humedad mayores de aproximadamente un 3 %, su estabilidad puede verse comprometida. En muchos casos, una sustancia liofilizada adecuadamente debe sellarse dentro de su dispositivo o recipiente antes de exponer el recipiente o dispositivo a la temperatura ambiente. Una sustancia liofilizada que se ha secado a menos de un 3 % de humedad residual u otro nivel de humedad residual puede, cuando se expone a un entorno que presenta un nivel de humedad mayor que el suyo propio, absorber tanta humedad como pueda, resultando en una degradación de la sustancia, y todas las características deseables de una sustancia liofilizada, como el aumento de la vida útil, la mejora del rendimiento químico, y puede verse comprometida su rápida constitución.

[0050] En consecuencia, el dispositivo 10 efectúa preferiblemente un sello impermeable y proporciona una barrera contra la MVT entre el interior de la cámara del cuerpo y el exterior del dispositivo. En un modo de realización de la presente invención, el filtro 18 proporciona una barrera contra la MVT suficiente que mantiene la cámara interior y la sustancia liofilizada estéril. En otro modo de realización, la cubierta 22 está conectada de forma fija al anillo de seguridad 16, o la cubierta 22 con el sello 20 está conectada al anillo de seguridad 16, para sellar el filtro 18 en relación con la atmósfera ambiente antes de exponer el dispositivo a la atmósfera fuera de la(s) cámara(s) de liofilización, y/o otras cámaras estériles o asépticas de la máquina de liofilización y llenado y/o de liofilización.

[0051] Una ventaja del dispositivo 10 es que puede eliminar la necesidad de sellar un dispositivo dentro del liofilizador antes de volver a presurizar, y por consiguiente, puede minimizar sustancialmente el riesgo de poner el peligro la química estabilizada de la sustancia liofilizada por la exposición a niveles de humedad excesivamente elevados y a niveles de humedad variables tal como se encuentra durante los procesos de sellado convencionales, así como el posterior empaquetado, transporte y almacenamiento, para proporcionar así un producto de calidad tras la reconstitución.

[0052] Otra ventaja del dispositivo de la presente invención es que la humedad gaseosa que se retira de la sustancia durante el proceso de liofilización se ventila de manera eficaz a través de un dispositivo sellado y estéril. El dispositivo de la presente invención también elimina de forma ventajosa las etapas de procesamiento extra de instalar un tapón parcialmente en el cuerpo durante la liofilización, y posteriormente cerrar o sellar el cuerpo mediante el tapón y un posible elemento de engatillado tal como se encuentra en la técnica anterior. Esto simplifica de manera ventajosa el equipo mecánico utilizado en el proceso de liofilización (por ejemplo, no es necesario mover estantes), y reduce o elimina los efectos negativos asociados con los estantes interactuando con los recipientes y/o los tapones de los recipientes, como se ha apuntado anteriormente. De manera adicional, el dispositivo ventilado de la presente invención puede ayudar a mantener el equilibrio en la presión entre el dispositivo interno y la atmósfera ambiente durante el proceso de reconstitución, y así influir positivamente (por ejemplo, minimizar) en el espacio de cabeza no deseado creado normalmente durante el proceso de reconstitución. Esto puede reducir el tiempo requerido antes de proceder con la administración de la sustancia reconstituida.

[0053] Otra ventaja del dispositivo 10 de la presente invención es que el filtro estéril 18 mantiene la cámara interior del cuerpo, y por tanto la sustancia contenida en el mismo, estéril, incluso cuando se retira la cubierta 22 y/o el elemento de sellado 20. Como resultado, cuando la sustancia de dentro del dispositivo se reconstituye, como introduciendo una aguja a través de la parte que puede penetrarse con una aguja 30 del tapón 14 e inyectando un diluyente u otro fluido en la cámara, el filtro estéril 18 puede permitir que un gas estéril, como el aire, entre al interior de la cámara del dispositivo para ayudar a mezclar la sustancia liofilizada con el diluyente u otro fluido. Otra ventaja adicional del modo de realización ilustrado del dispositivo 10 es que el contorno interno redondeado y liso definido por las superficies del tapón 36 y 37 ayuda a permitir que toda la sustancia liofilizada se reconstituya sin depositarse en las esquinas u otras partes del tapón o el cuerpo. Otra ventaja del dispositivo 10 es que el dispositivo puede contener múltiples dosis de la sustancia reconstituida, y el resto de la sustancia reconstituida que se queda en el dispositivo tras dispensar una dosis (como introduciendo una aguja a través de la parte penetrable 30 del tapón y retirando una dosis a través de la aguja) puede mantenerse estéril porque el filtro 18 esteriliza cualquier aire u otro gas que fluya hacia dentro de la cámara interior y evita que los contaminantes pasen a su través y hacia dentro de la cámara interior, y el dispositivo se sella de otro modo en relación con la atmósfera ambiente para evitar que cualquier contaminante fluya hacia dentro de la cámara interior.

[0054] El cuerpo 12 del dispositivo 10 puede tomar una de las numerosas configuraciones diferentes que se conocen actualmente, o que se conozcan posteriormente, incluyendo, pero sin carácter limitativo, viales, jeringas, otros dispositivos de distribución o recipientes, o cualquiera de los recipientes expuestos en las solicitudes de patente estadounidense de titularidad compartida U.S. 10/766,172, 10/655,455, y 10/600,525, cada una de las cuales se incorpora expresamente por la presente por referencia como parte de esta exposición. Además, el cuerpo 12 puede estar hecho de cualquiera de los numerosos tipos de vidrio o plástico, o cualquier otro material que se conozca en la actualidad o se conozca en el futuro, para su uso en relación con hacer que los recipientes sean adecuados para almacenar medicamentos u otras sustancias a liofilizar. Por ejemplo, en algunos modos de realización de la presente invención, los cuerpos están hechos de vidrio. En otros modos de realización de la presente invención, los cuerpos están hechos de un material termoplástico, como el material termoplástico vendido bajo la marca TOPAS por Ticona Corp. de Summit, New Jersey. En algunos modos de realización de la presente invención, el material de TOPAS se vende bajo cualquiera de los siguientes códigos de producto: 5013, 5513, 6013, 6015, y 8007, y es un copolímero de ciclo-olefina y/o de ciclo-poliolefina.

[0055] En el modo de realización ilustrado de la presente invención, el tapón 14 está formado de un material termoplástico definiendo una parte penetrable con una aguja 30 que puede perforarse con una aguja para formar una abertura con la aguja a su través, y la abertura de la aguja puede volverse a sellar con calor aplicando energía en la misma (por ejemplo, radiación láser) a una longitud de onda o potencia determinada. El tapón 14 incluye un cuerpo termoplástico que define una parte superior y una parte inferior. El cuerpo define (i) un espesor de pared predeterminado en una dirección axial del mismo, (ii) un color y opacidad predeterminados que absorben sustancialmente la radiación láser a la longitud de onda predeterminada y evita sustancialmente que pase radiación a través del espesor de pared predeterminado del mismo, y (iii) un color y opacidad predeterminados que hacen que la radiación láser en la longitud de onda y potencia predeterminadas selle la abertura de aguja formada en la parte que puede penetrarse con una aguja en un periodo de tiempo predeterminado y sustancialmente sin quemar la parte que puede penetrarse con una aguja (es decir, sin crear un cambio irreversible en la estructura molecular o las propiedades químicas del material). En algunos modos de realización de la presente invención, el periodo de tiempo predeterminado es aproximadamente 2 segundos, preferiblemente es menos que o igual a aproximadamente 1,5 segundos, y más preferiblemente es menos que o igual a aproximadamente 1 segundo. En algunos de estos modos de realización, esta longitud de onda predeterminada de la energía aplicada es de aproximadamente 980 nm, y la potencia predeterminada de cada fuente de energía es menor que aproximadamente 30 vatios, y preferiblemente es menor que o igual que aproximadamente 10 vatios, o dentro del intervalo de aproximadamente 8 hasta aproximadamente 10 vatios. También en algunos de estos modos de realización, el color predeterminado del material es gris, y la opacidad predeterminada está definida por un colorante (o pigmento) gris oscuro añadido al material del tapón en una cantidad dentro del intervalo entre 0,3 % hasta aproximadamente 0,6 % por peso.

[0056] Además de los materiales termoplásticos descritos anteriormente, el material termoplástico puede ser una mezcla de un primer material que es preferiblemente un copolímero de estireno en bloque, como los materiales vendidos bajo cualquiera de las marcas KRATON o DYNAFLEX, como DYNAFLEX G2706-10000-00 o GLS 230-174 (Shore A=30), y un segundo material que es preferiblemente una olefina, como los materiales vendidos por cualquiera de las marcas ENGAGE o EXACT, como EXACT 8203 o GLS 230-176 (Shore A=42). En algunos aspectos de la presente invención, los primeros y segundos materiales se mezclan en el intervalo desde aproximadamente 50:50 por peso hasta preferiblemente sobre 90:10 por peso, y más preferiblemente aproximadamente 90:5 por peso (es decir, primer material: segundo material). Los beneficios de la mezcla preferida sobre el primer material por sí sólo son una mejora de las propiedades de barrera de agua o vapor, y, por consiguiente, una mejora de la vida útil del producto; una mejora del sellado por calor; un coeficiente de fricción reducido; un índice de flujo del molde o un moldeado mejorados; y una reducción de las pérdidas por histéresis.

[0057] Una característica importante del tapón 14 es que pueda volverse a sellar para formar un sello hermético en la parte perforada del mismo tras introducir una aguja, jeringa o un elemento de inyección similar a su través.

Preferiblemente, puede sellarse la parte que puede volverse a sellar calentando la zona perforada por la aguja tal como se describirá a continuación. Una ventaja del polímero mezclado descrito anteriormente es que se sabe que minimiza el grado al que un medicamento u otra sustancia a liofilizar puede absorberse en el polímero en comparación con KRATON® o DYNAFLEX® por sí solos.

5 **[0058]** De manera alternativa, el material termoplástico de los tapones de la presente invención puede tomar la forma de un copolímero de estireno en bloque vendido por GLS Corporation de McHenry, Illinois bajo la denominación LC 254-071. Este tipo de copolímero de estireno en bloque exhibe aproximadamente las siguientes propiedades físicas: (i) dureza Shore A: aproximadamente 28-29; (ii) Peso específico: aproximadamente 0,89 g/cm³; (iii) Color: aproximadamente de gris a gris oscuro; (iv) Módulo al 300 %, dirección del flujo: aproximadamente 2,4795 - 14,5479 bar (181-21 psi); (v) Resistencia a la tracción de rotura, dirección del flujo: aproximadamente 9.5785 - 34.3359 bar (429-498 psi); (vi) Elongación de rotura, dirección del flujo: aproximadamente 675 % - 708 %; y (vii) resistencia al desgarro, dirección de flujo: aproximadamente 136,6 - 141,8 N/cm (78-81 lbf/in).

15 **[0059]** En cada uno de los modos de realización anteriores, el color predeterminado y la opacidad del termoplástico está definido por un colorante gris que se proporciona en aproximadamente un 3 % de concentrado de color (es decir, hay una relación de aproximadamente un 33:1 del concentrado respecto a la resina natural o TPE). El concentrado de color contiene aproximadamente un portador o resina de base al 88,83 %, el resto es pigmento, y el pigmento es negro de carbón gris. Por consiguiente, el pigmento es aproximadamente un 0,34 % por peso del termoplástico resultante.

20 **[0060]** Además, si se desea, puede añadirse o incluirse un lubricante de un tipo conocido para los expertos en la materia pertinente dentro de cada uno de los compuestos termoplásticos mencionados anteriormente, a fin de evitar o reducir de otro modo la formación de partículas durante la perforación y retirada de la parte que puede perforarse con una aguja de la parte termoplástica por una aguja u otro elemento de llenado. En un modo de realización, el lubricante es un aceite mineral que se añade al copolímero de estireno en bloque u otro compuesto termoplástico en una cantidad suficiente para evitar, o evitar sustancialmente, la formación de partículas tras penetrar las mismas con la aguja u otro elemento de llenado. En otro modo de realización, el lubricante es una silicona, como la silicona líquida vendida por Dow Corning Corporation bajo la denominación "360 Medical Fluid, 350 CST", o un aceite de silicona, que se añade al copolímero de estireno en bloque u otro compuesto termoplástico en una cantidad suficiente para evitar, o evitar sustancialmente, la formación de partículas durante la penetración y retirada de la aguja u otro elemento de llenado. En uno de dichos modos de realización, el aceite de silicona se incluye en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0,4 % hasta aproximadamente 1 % por peso, y preferiblemente dentro del intervalo de aproximadamente 0,4 hasta aproximadamente 0,6 % por peso, y más preferiblemente dentro del intervalo de aproximadamente 0,51 o aproximadamente 0,5 % por peso.

35 **[0061]** De conformidad con otro modo de realización, el tapón que puede penetrarse con una aguja y volverse a sellar con láser comprende: (i) un copolímero de estireno en bloque, como cualquiera de los copolímeros de estireno en bloque descritos anteriormente, en un intervalo de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 97 % por peso (por ejemplo, aproximadamente el 95 % tal como se ha descrito anteriormente); (ii) una olefina, como cualquiera de las etileno alfa-olefinas, poliolefinas u olefinas descritas anteriormente, dentro del intervalo de aproximadamente el 3 % hasta aproximadamente el 20 % por peso (por ejemplo, aproximadamente el 5 %, tal como se ha descrito anteriormente); (iii) un pigmento o colorante añadido en una cantidad suficiente para absorber la energía láser, convertir la radiación en calor, y derretir el material del tapón, preferiblemente a una profundidad igual a al menos 1/3 hasta 1/2 de la profundidad del agujero de la aguja, en un periodo de tiempo de menos de aproximadamente 2 segundos, más preferiblemente menos de aproximadamente 1,5 segundos, y más preferiblemente menos de 1 segundo; y (iv) un lubricante, como un aceite mineral, una silicona líquida o un aceite de silicona tal como se ha descrito anteriormente, añadido en una cantidad suficiente para reducir sustancialmente las fuerzas de fricción en la interfaz de la aguja/tapón durante la perforación de la aguja en el tapón para, a su vez, evitar sustancialmente la formación de partículas.

45 **[0062]** Preferiblemente, además de controlar uno o más de los parámetros mencionados anteriormente para reducir y/o eliminar la formación de partículas (es decir, incluyendo el aceite de silicona u otro lubricante en el compuesto termoplástico, y controlando la configuración de la aguja, el grado de fricción en la interfaz de la aguja/tapón, y/o el recorrido de la aguja a través del tapón), la elongación diferencial de los componentes termoplásticos se selecciona para reducir y/o eliminar la formación de partículas.

50 **[0063]** Por consiguiente, el tapón que puede penetrarse con una aguja y volverse a sellar con láser puede comprender: (i) un primer material termoplástico dentro del intervalo de aproximadamente 80 % hasta aproximadamente 97 % por peso y definiendo una primera elongación; (ii) un segundo material termoplástico dentro del intervalo de aproximadamente 3 % hasta aproximadamente 20 % por peso y definiendo una segunda elongación menor que la elongación del primer material; (iii) un pigmento o colorante añadido en una cantidad suficiente para absorber la energía láser, convertir la radiación en calor, y derretir el material del tapón, preferiblemente a una profundidad igual a al menos 1/3 hasta 1/2 de la profundidad del agujero de la aguja, en un periodo de tiempo de menos de aproximadamente 2 segundos, más preferiblemente menos de aproximadamente 1,5 segundos, y más preferiblemente menos de 1 segundo; y (iv) un lubricante, como un aceite mineral, una silicona

líquida o un aceite de silicona tal como se ha descrito anteriormente, añadido en una cantidad suficiente para reducir las fuerzas de fricción en la interfaz de la aguja/tapón durante la perforación de la aguja en el tapón para, a su vez, evitar sustancialmente la formación de partículas.

5 **[0064]** En un modo de realización del dispositivo, el primer material define un punto de fusión más bajo (o temperatura de reblandecimiento Vicat) que el del segundo material. En uno de dichos modos de realización, el primer material es un copolímero de estireno en bloque, como cualquiera de los copolímeros de estireno en bloque descritos anteriormente, y el segundo material es una olefina, como cualquiera de las etileno alfa-olefinas, poliolefinas u olefinas descritas anteriormente. También en uno de dichos modos de realización, el primer material define una elongación de al menos aproximadamente un 75 % a una fuerza de 10 lbf (44,48 N) (es decir, la longitud aumenta en aproximadamente un 75 % cuando se somete a una fuerza de 10 lbf), preferiblemente al menos aproximadamente un 85 %, y más preferiblemente al menos aproximadamente un 10 %, y más preferiblemente al menos aproximadamente un 15 %, o dentro del intervalo de aproximadamente un 15 % y aproximadamente un 25 %). Con respecto a los materiales mencionados anteriormente, la elongación de cada uno a 10 lbf (44,48 N) es aproximadamente la siguiente: (1) GLS 230- 176 (Shore A=42) - 14,35 % a 16,42 %; (2) Exact 8203 (Shore A=40) - 17,87 % a 19,43 %; (3) GLS 230-174 (Shore A=30) - 81,67 % a 83 % (aproximadamente 9 a 9,5 lbf); y (4) Dynaflex G2706 (Shore A=30) - 76,85 % a 104,95 %. Además, el punto o temperatura de reblandecimiento Vicat para Engage 8400 es de aproximadamente 41 °C, y para Exact 8203 es aproximadamente 51 °C

20 **[0065]** La aguja utilizada para perforar los tapones de la presente invención define preferiblemente una punta sin núcleo de forma cónica (es decir, un extremo de "punta de lápiz"), donde el ángulo incluido de la punta en una sección transversal está en el intervalo de entre 15° hasta aproximadamente 25°, preferiblemente desde aproximadamente 18° hasta aproximadamente 22°, y más preferiblemente aproximadamente 20°. El ángulo de la punta de la aguja suave, con punta afilada, que aumenta gradualmente, permite una expansión relativamente suave y gradual del agujero de la aguja al perforar el tapón. Además, la memoria de las mezclas termoplásticas preferidas hace que el agujero de la aguja se cierre sustancialmente en sí mismo al retirar la aguja, reduciendo por tanto el área de incidencia requerida por el haz láser para volver a sellar, y reduciendo el tiempo de ciclo. Además, esto reduce además la posibilidad de contaminar el interior del cuerpo entre el llenado con la aguja y el sellado con láser. Si se desea, la superficie del tapón puede estar cubierta de Teflón™ o cubierta de otra forma con un material de baja fricción para reducir aún más la fricción, y, por tanto, la formación de partículas, en la interfaz de la aguja/tapón. La punta de la aguja define además aberturas de flujo axialmente oblongas en lados opuestos de la aguja uno respecto al otro. En un modo de realización, la aguja es aproximadamente de calibre 15 G —es decir, de aproximadamente 0,183 cm (0,072 pulgadas) de diámetro—.

35 **[0066]** Si se desea, la interfaz de la aguja/tapón puede tratarse para reducir el grado de fricción en esta a fin de reducir aún más la formación de partículas durante el recorrido de la aguja. En un modo de realización, la aguja está recubierta de carbono de carburo de tungsteno. En otro modo de realización, la aguja es de acero inoxidable electropulido. En otro modo de realización, la aguja está recubierta de Teflón™ (aunque este modo de realización puede ocasionar unas fuerzas de fricción mayores en la interfaz de la aguja/tapón que con el modo de realización recubierto de carbono de carburo de tungsteno). En otro modo de realización, la aguja está recubierta de titanio para reducir la fricción en la interfaz de la aguja/tapón. Además, en algunos modos de realización, se establece la profundidad del recorrido de la aguja para reducir aún más la formación de partículas. En uno de estos modos de realización, en la parte inferior del recorrido de la aguja, las aberturas de flujo de la aguja están separadas bajo la pared inferior del tapón y son adyacentes o contiguas a la misma (es decir, el extremo inicial de cada agujero es adyacente a la superficie interior de la pared inferior del tapón). En uno de dichos modos de realización, la punta de la aguja penetra más allá de la superficie interior de la pared inferior del tapón a una profundidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 cm, preferiblemente en el intervalo de 1 a aproximadamente 3 cm, y 45 más preferiblemente aproximadamente 1,5 cm.

50 **[0067]** Como puede reconocer un experto en la materia pertinente basándose en lo expuesto en el presente documento, las formulaciones específicas de los compuestos poliméricos utilizados para formar los tapones y los cuerpos u otros componentes del dispositivo pueden cambiarse según se desee para conseguir las características físicas deseadas, incluyendo la sorción (absorción y adsorción), y la transmisión del vapor de agua ("MVT", por sus siglas en inglés). Por ejemplo, el espesor de la pared de los tapones puede aumentarse o ajustarse de otro modo para proporcionar una barrera contra la MVT mejorada o ajustada de otro modo. De forma alternativa, o en conjunto con tales medidas, la mezcla de los componentes que forman los compuestos termoplásticos puede cambiarse según se desee para satisfacer los niveles de sorción con el (los) producto(s) particular(es) a contener dentro del dispositivo, y/o para conseguir las características de MVT deseadas. De manera adicional, en algunos 55 modos de realización del dispositivo que emplean múltiples capas de materiales fusibles e infusibles, el espesor relativo de los diferentes materiales puede ajustarse para, a su vez, ajustar las características de MVT del tapón. Además, y/o en conjunto con cualquiera de las medidas anteriores, una cubierta puede cooperar con el anillo de seguridad 16 para sellar el tapón en lo que respecta a la temperatura ambiente, y por tanto mejorar las características de MVT del dispositivo. Además, tal como pueden reconocer aquellos expertos en la materia pertinente basándose en lo descrito en el presente documento, los números y materiales mencionados anteriormente sirven únicamente a modo de ejemplo, y pueden modificarse según se desee o según se necesite 60 de otro modo en un sistema concreto.

[0068] Una ventaja de los modos de realización preferidos de la presente invención es que la parte que puede volverse a sellar del tapón se puede sellar de nuevo tras depositar una sustancia dentro del dispositivo. En consecuencia, una ventaja de la presente invención es que todos los componentes del dispositivo pueden moldearse a partir de termoplásticos u otros materiales plásticos, facilitando por tanto la fabricación de dispositivos o recipientes significativamente más seguros, estériles, y libres de pirógenos en comparación con la técnica anterior. Por ejemplo, los tapones y cuerpos pueden moldearse en máquinas situadas de lado a lado (o de otra forma muy próximas entre sí), donde cada máquina de moldear está situada bajo una campana de flujo laminar (o ambas máquinas están situadas bajo la misma campana de flujo laminar). Después, las tapas se ensamblan y se sellan en sus respectivos cuerpos (o viceversa) inmediatamente después de moldearlas (y mientras estén calientes o a una temperatura bactericida) bajo la campana de flujo laminar, mediante, por ejemplo, un montaje de ensambladura adecuado en el que una pluralidad de tapones se ensambla con una pluralidad de cuerpos de recipiente (o viceversa), o con un robot de coger y colocar. Como resultado, los interiores de los dispositivos sellados son estériles y están libres de pirógenos inmediatamente después de ser moldeados sustancialmente sin riesgo de contaminación

[0069] En la FIG. 6, se indica otro dispositivo de liofilización representando la presente invención generalmente mediante la referencia numérica 110. El dispositivo 110 es sustancialmente similar al dispositivo 10 descrito anteriormente con referencia en las FIGS. 1 a 5, y, por tanto, se utilizan números de referencia similares precedidos por el numeral "1" para indicar elementos similares. La principal diferencia del dispositivo 10 en comparación con el dispositivo 110 descrito anteriormente, es que el cuerpo 112 define una parte de base relativamente estrecha 113 para recibir en ella la sustancia liofilizada, y una parte superior 115 expandida para recibir el diluyente u otro fluido para reconstituir la sustancia liofilizada. En el modo de realización ilustrado, el cuerpo 12 es cilíndrico, y por tanto la parte de base 113 define un diámetro menor que la parte superior 115. Sin embargo, tal como pueden reconocer aquellos expertos en la materia pertinente basándose en lo descrito en el presente documento, el cuerpo puede definir cualquiera de las numerosas otras formas transversales, como cuadrada o rectangular. Una ventaja de este modo de realización es que el dispositivo puede recibir y formar una "torta" de sustancia liofilizada que sea igual o similar a la que se forma en los viales de liofilización de la técnica anterior, mientras permite que una parte superior extendida reciba el diluyente y de otra manera aloje el filtro y los conjuntos de ventilación del dispositivo 10. Si se desea, la parte de base del cuerpo 12 puede definir una superficie inferior lisa tal como lo indica la línea discontinua 117 para evitar la formación de cualquier bolsa de aire debajo del dispositivo cuando se encuentra en una cámara de liofilización.

[0070] Se contempla que la presente invención puede utilizarse en una variedad de aplicaciones diferentes y en una variedad de formas diferentes. Por ejemplo, los dispositivos pueden tomar cualquiera de las numerosas formas, configuraciones o tipos distintos para recibir y/o dispensar las sustancias liofilizadas que se conocen actualmente, o que se conozcan en el futuro, incluyendo sin carácter limitativo viales, jeringas y otros recipientes o dispositivos de distribución. Además, el tapón u otra parte que puede penetrarse con una aguja y volverse a sellar con láser pueden estar hechos de cualquiera de los numerosos materiales o combinaciones de materiales, puede tomar cualquiera de las numerosas formas o configuraciones distintas, y puede formar cualquiera de las numerosas partes o características distintas de los respectivos dispositivos, que se conozcan actualmente o que se descubran en el futuro. De forma adicional, el filtro o filtros empleados en los dispositivos pueden tomar cualquiera de las numerosas formas o configuraciones distintas, y/o estar formados de cualquiera de los numerosos materiales diferentes, que se conozcan en la actualidad o que se descubran en el futuro. Asimismo, los procesos de liofilización y/o el equipo empleado para liofilizar las sustancias en los dispositivos de la presente invención pueden tomar la forma de cualquiera de los numerosos procesos o equipo de liofilización diferentes que se conozcan en la actualidad o que se descubran en el futuro. Las sustancias a liofilizar asimismo pueden tomar la forma de cualquiera de las numerosas sustancias diferentes que se liofilicen actualmente o que se liofilicen en el futuro, incluyendo, sin carácter limitativo, cualquiera de los numerosos productos farmacéuticos diferentes, vacunas, productos biológicos, productos alimentarios, productos de bebidas, productos nutricionales, y productos cosméticos. En consecuencia, esta descripción detallada de las formas de realización preferentes de la presente invención actualmente debe interpretarse en sentido ilustrativo en lugar de en sentido limitativo.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo (10, 110) para su uso en la liofilización de una sustancia y el almacenamiento en el mismo de la sustancia liofilizada, donde el dispositivo (10, 110) puede perforarse con una aguja u otro elemento de llenado o inyección y la abertura resultante puede sellarse para sellar herméticamente la sustancia liofilizada dentro del dispositivo (10, 110), comprendiendo el dispositivo (10, 110):
 - 5 un cuerpo (12, 112) definiendo una cámara estéril para recibir en la misma la sustancia a liofilizar.
 - una parte penetrable y que puede volverse a sellar (30) formando un sello hermético entre la cámara y la atmósfera ambiente y que puede perforarse con una aguja u otro elemento de llenado o inyección para formar una abertura a su través para llenar de manera estéril la cámara con la sustancia a liofilizar a través de la aguja u otro elemento de llenado o inyección, incluyendo la parte penetrable y que puede volverse a sellar (30) un mecanismo de ventilación presentando una abertura de ventilación (34) para permitir que el fluido fluya hacia fuera de la cámara durante la liofilización a través de dicha abertura de ventilación (34) y adaptado para liofilizar la sustancia dentro de la cámara, donde el mecanismo de ventilación está adaptado para evitar que los contaminantes fluyan hacia dentro de la cámara durante la liofilización y se cierra para sellar herméticamente la sustancia liofilizada dentro de la cámara.
 2. Un dispositivo (10, 110) tal como se define en la reivindicación 1, donde el mecanismo de ventilación incluye un filtro (18, 118) dispuesto en la abertura de ventilación (34) y conectable en comunicación fluida entre un interior y un exterior de la cámara.
 3. Un dispositivo (10, 110) tal como se define en la reivindicación 1, donde el dispositivo incluye un vial definiendo el cuerpo (12, 112) y la cámara estéril dentro del cuerpo (12, 112).
 4. Un dispositivo (10, 110) tal como se define en la reivindicación 1, donde la parte penetrable y que puede volverse a sellar (30) incluye un tapón (14, 114).
 5. Un dispositivo (10, 110) tal como se define en la reivindicación 1, donde la aguja u otro elemento de llenado o inyección está definido por una aguja.
 6. Un dispositivo (10, 110) tal como se define en la reivindicación 1, donde la cámara está vacía.
 7. Un dispositivo (10, 110) tal como se define en la reivindicación 1, comprendiendo además una parte de cubierta (22, 122) que forma un sello hermético entre la parte penetrable y que puede volverse a sellar (30) y la atmósfera ambiente y/o forma una barrera contra la transmisión de humedad y vapor a su través.
 8. Un dispositivo (10, 110) tal como se define en la reivindicación 7, donde la parte de cubierta (22, 122) recubre la parte penetrable y que puede volverse a sellar (30).
 9. Un dispositivo (10, 110) tal como se define en la reivindicación 1, donde la parte penetrable y que puede volverse a sellar (30) se puede sellar de nuevo aplicando radiación o energía en la misma.
 10. Un dispositivo (10, 110) tal como se define en la reivindicación 9, donde la radiación o energía comprende energía o radiación láser.
 11. Un dispositivo (10, 110) tal como se define en la reivindicación 1, donde la parte penetrable y que puede volverse a sellar (30) incluye una parte subyacente formada de un material compatible con la sustancia a liofilizar y definiendo una superficie expuesta a la cámara, y una parte que puede volverse a sellar recubriendo la parte subyacente.
 12. Un dispositivo (10, 110) tal como se define en la reivindicación 11, donde la parte subyacente es sustancialmente infusible en respuesta a la aplicación de radiación o energía, y la parte que puede volverse a sellar es fusible en respuesta a la aplicación de radiación o energía.
 13. Un dispositivo (10, 110) tal como se define en la reivindicación 12, donde la parte que puede volverse a sellar es fusible en respuesta a la aplicación de energía o radiación láser.
 14. Un dispositivo (10, 110) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo además una sustancia liofilizada en la cámara.
 15. Un aparato para llenar la sustancia a liofilizar, liofilizar la sustancia, y almacenar la sustancia liofilizada, comprendiendo el aparato:
 - un dispositivo (10, 110) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a14;
 - al menos una fuente de sustancia a liofilizar;
 - al menos un elemento de llenado o inyección en comunicación fluida con la fuente de la sustancia a liofilizar y que puede moverse hacia dentro y hacia fuera del acoplamiento con la parte penetrable y que puede volverse a sellar (30) del dispositivo (10, 110) para perforar la parte penetrable y que puede volverse a sellar (30) con una punta del elemento de llenado o inyección de manera que una abertura de

flujo del elemento de llenado o inyección esté en comunicación fluida con la cámara del dispositivo, para introducir la sustancia a liofilizar a través del elemento de llenado o inyección y hacia dentro de la cámara del dispositivo, y donde el elemento de llenado o inyección está adaptado para retirarse de la parte penetrable y que puede volverse a sellar (30);

- 5 una cámara de liofilización para recibir en esta el dispositivo lleno, liofilizando la sustancia dentro de la cámara del dispositivo, haciendo que el fluido fluya hacia fuera de la cámara del dispositivo durante la liofilización, y evitando que los contaminantes fluyan hacia dentro de la cámara durante la liofilización; y
- una estación de resellado para sellar herméticamente la abertura formada en la parte penetrable y que puede volverse a sellar (30).
- 10 **16.** Un aparato tal como se define en la reivindicación 15, donde el aparato está adaptado para congelar la sustancia dentro de la cámara, sometiendo el dispositivo (10, 110) al vacío y retirando el hielo de la cámara mediante sublimación; y donde el aparato está adaptado adicionalmente para aumentar la temperatura de dentro de la cámara y desorber la humedad residual de la sustancia de dentro de la cámara.
- 15 **17.** Un aparato tal como se define en la reivindicación 15, comprendiendo además una parte cubriente (22, 122) para sellar la cámara con respecto a la atmósfera ambiente tras liofilizar la sustancia de dentro de la cámara.
- 18.** Un aparato tal como se define en la reivindicación 15, comprendiendo además una de una fuente de radiación gamma, una fuente de radiación por haz electrónico, y una fuente de radiación láser para esterilizar la cámara del dispositivo antes de introducir la sustancia a liofilizar a través del elemento de llenado o inyección y hacia dentro de la cámara.
- 20 **19.** Un método para llenar el dispositivo (10, 110) con una sustancia a liofilizar, liofilizando la sustancia dentro del dispositivo (10, 110), y almacenando la sustancia liofilizada con el dispositivo (10, 110) comprendiendo las siguientes etapas:
- 25 proporcionar un dispositivo (10, 110) estéril vacío sellado incluyendo un cuerpo (12, 112) definiendo una cámara y una parte que puede perforarse y volverse a sellar (30) en comunicación fluida con la cámara y formando un sello hermético entre la cámara y la atmósfera ambiente;
- perforar la parte que puede perforarse y volverse a sellar (30) con un elemento de llenado e introducir de forma estéril una sustancia líquida a liofilizar dentro de la cámara vacía, sellada del dispositivo (10, 110) a través de la parte que puede perforarse y volverse a sellar (30);
- 30 proporcionar al menos una abertura de ventilación (34) a través de la parte que puede perforarse y volverse a sellar para permitir que el fluido fluya hacia fuera de la cámara;
- liofilizar la sustancia dentro de la cámara, haciendo que el fluido fluya hacia fuera de la cámara durante la liofilización, y evitando que los contaminantes fluyan hacia dentro de la cámara durante la liofilización; y
- cerrar la al menos una abertura de ventilación y sellar herméticamente la abertura de la aguja formada en la parte que puede penetrarse con una aguja y volverse a sellar con láser.
- 35 **20.** Un método de acuerdo con la reivindicación 19, en el que la etapa de cerrado ocurre después de la etapa de liofilización.
- 21.** Un método de acuerdo con la reivindicación 19, donde durante la liofilización, el fluido fluye hacia fuera de la cámara a través de la parte que puede perforarse y volverse a sellar (30).
- 40 **22.** Un método de acuerdo con la reivindicación 21, donde la etapa anterior incluye además proporcionar a la parte que puede perforarse y volverse a sellar (30) un filtro (18, 118) en comunicación fluida entre el interior y el exterior de la cámara; y la etapa de liofilización incluye liofilizar la sustancia dentro de la cámara, causando que el fluido fluya a través del filtro (18, 118) y hacia fuera de la cámara durante la liofilización, y evitando que los contaminantes fluyan a través del filtro (18, 118) y hacia dentro de la cámara durante la liofilización.
- 45 **23.** Un método de acuerdo con la reivindicación 19, donde la liofilización incluye congelar la sustancia dentro de la cámara, someter el dispositivo (10, 110) al vacío y retirar el hielo de la cámara mediante sublimación; y luego aumentar la temperatura de dentro de la cámara y desorber la humedad residual de la sustancia de dentro de la cámara.
- 50 **24.** Un método de acuerdo con la reivindicación 22, comprendiendo además la etapa de sellar el filtro (18, 118) y la cámara con respecto a la atmósfera ambiente tras la etapa de liofilización de la sustancia de dentro de la cámara.

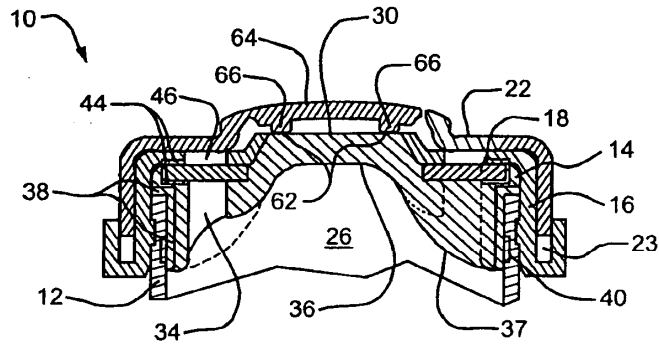


FIG. 1

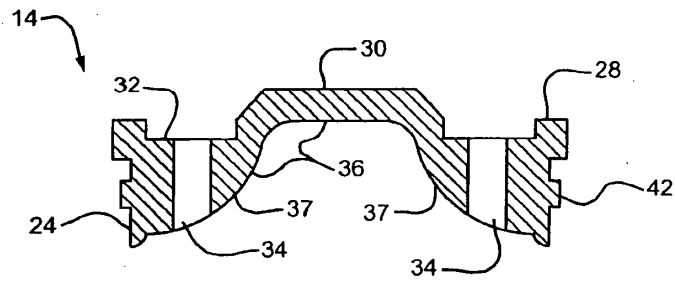


FIG. 2A

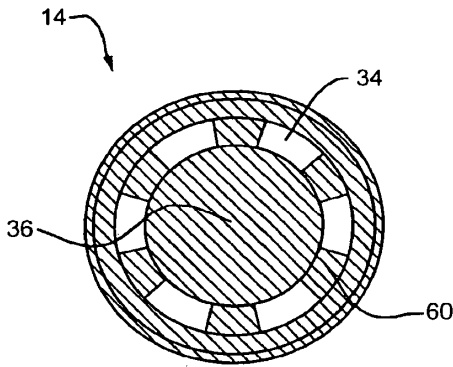


FIG. 2B

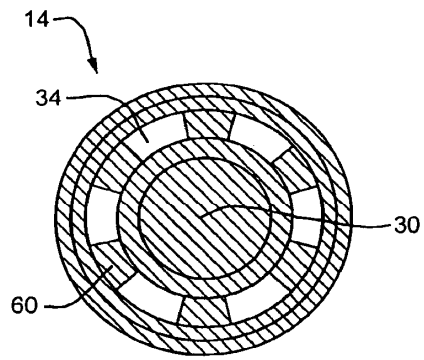


FIG. 2C

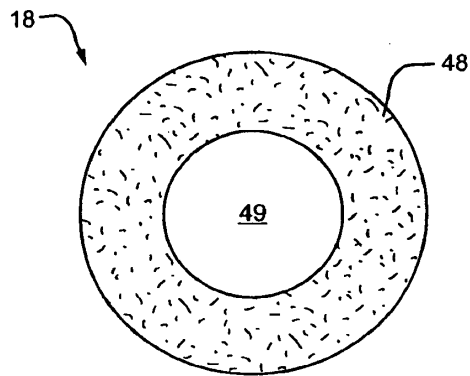


FIG. 3A

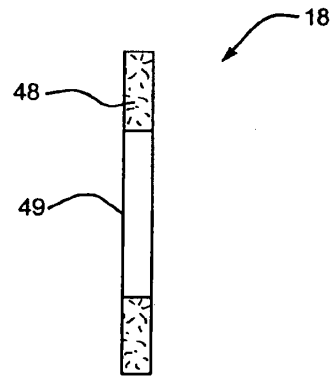


FIG. 3B

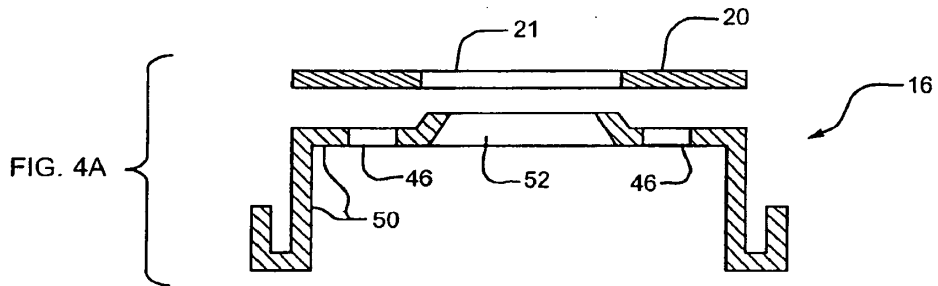


FIG. 4A

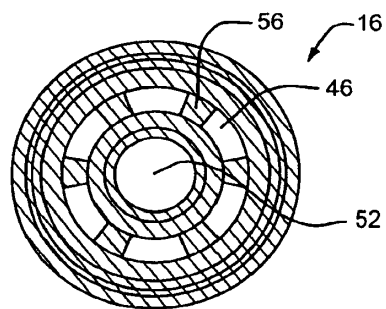


FIG. 4B

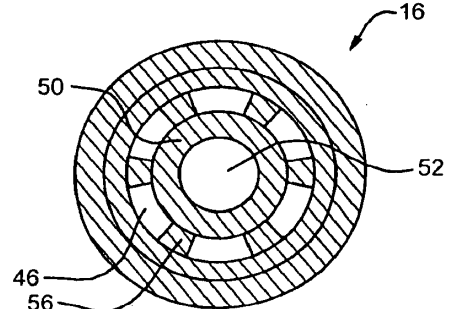


FIG. 4C

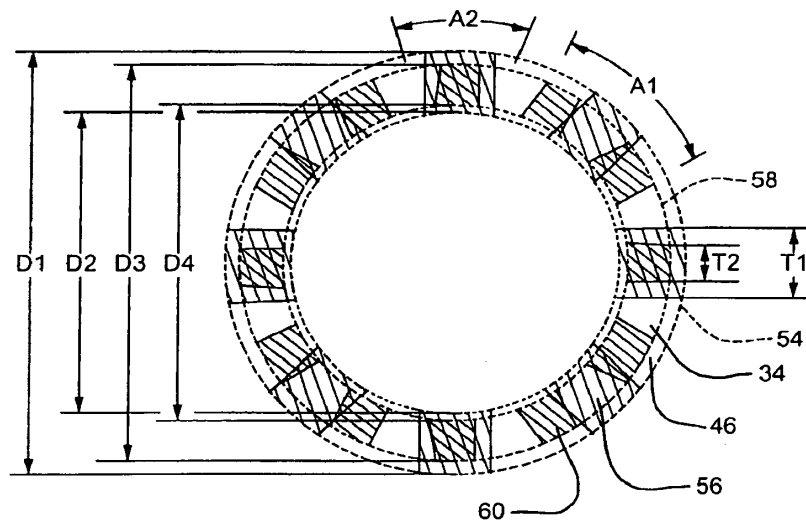


FIG. 5

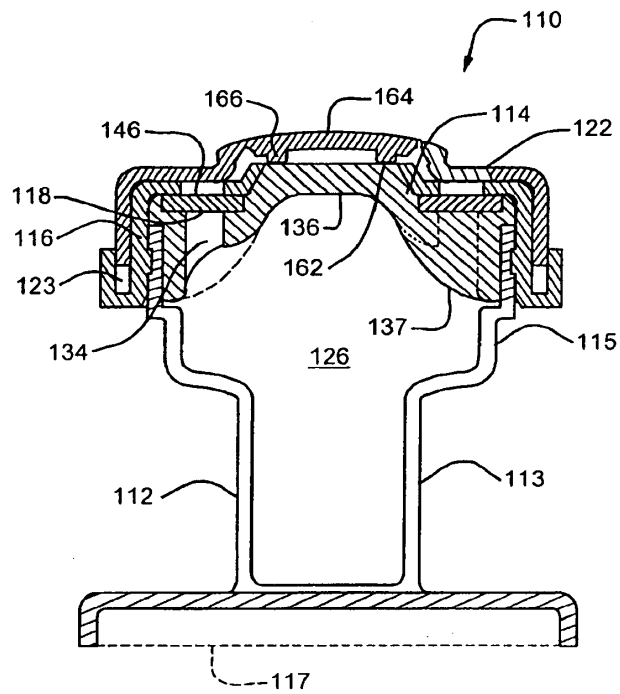


FIG. 6