

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 684 403**

21 Número de solicitud: 201730587

51 Int. Cl.:

B65B 1/06 (2006.01)

G01G 15/00 (2006.01)

G01G 13/02 (2006.01)

A61J 1/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

31.03.2017

43 Fecha de publicación de la solicitud:

02.10.2018

71 Solicitantes:

LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A. (100.0%)
C/ Julián Camarillo, 35
28037 Madrid ES

72 Inventor/es:

CEBADERA MIRANDA, Elena;
GUTIERRO ADURIZ, Ibon y
GARCÍA AMO, María

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA EL LLENADO GRAVIMÉTRICO EN CONDICIONES ESTÉRILES DE SÓLIDOS EN UN CONTENEDOR FARMACÉUTICO Y CONTENEDOR FARMACÉUTICO UTILIZABLE EN EL MISMO**

57 Resumen:

Método de llenado gravimétrico de una o más sustancias farmacéuticas sólidas en forma de polvos, liofilizados, gránulos, pellets, nanopartículas o micropartículas, en condiciones estériles, en un contenedor farmacéutico de pequeñas dimensiones, así como el contenedor utilizable en dicho procedimiento. El método consiste esencialmente en confinar el contenedor vacío dentro de un recipiente que se sella de manera estanca, y a continuación añadir al contenedor la sustancia farmacéutica al tiempo que se realiza la pesada gravimétrica del contenedor junto con el producto añadido. Este método permite controlar con alta precisión la pesada gravimétrica de producto añadido sin que interfiera ni el peso del recipiente donde se introduce el contenedor ni tampoco las condiciones ambientales, tales como las condiciones de flujo de aire laminar que son habituales en las salas estériles de llenado de productos farmacéuticos, y que habitualmente interfieren en gran medida en las pesadas gravimétricas de alta precisión.

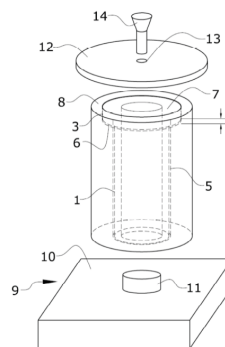


FIG.4

ES 2 684 403 A1

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para el llenado gravimétrico en condiciones estériles de sólidos en un contenedor farmacéutico y contenedor farmacéutico utilizable en el mismo.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un proceso de llenado gravimétrico en condiciones estériles de contenedores farmacéuticos de pequeñas dimensiones entre los que se encuentran jeringas, viales, cápsulas, ampollas, dispositivos monodosis, inhaladores, botellas, cartuchos blíster, sobres o bolsas con sustancias sólidas seleccionadas del grupo formado por polvo, liofilizados, gránulos, pellets, nanopartículas o micropartículas. Más particularmente, se
10 refiere a un procedimiento para el llenado gravimétrico de contenedores farmacéuticos con una o más sustancias farmacéuticas sólidas estériles o excipientes estériles dosificados y preparados en un ambiente aséptico.

Estado del arte

La normativa de la industria farmacéutica impone duras condiciones de seguridad en el
15 llenado de los contenedores farmacéuticos con sustancias farmacéuticas. Actualmente, el llenado de contenedores farmacéuticos de pequeñas dimensiones como jeringas, viales o cartuchos entre otros, con sustancias farmacéuticas debe cumplir con las normas *Good Manufacturing Practices* (GMPs). Para ello, se utiliza de forma generalizada flujo de aire controlado para trabajar en ambientes estériles.

20 Se denomina flujo de aire controlado al movimiento de un fluido o de un gas cuando éste es ordenado, estratificado y suave. En un flujo laminar el fluido se mueve en láminas paralelas sin entremezclarse y cada partícula de fluido sigue una trayectoria llamada línea de corriente. El flujo de aire controlado puede considerarse a su vez como laminar propiamente dicho o
25 turbulento. Reynolds predijo el tipo de flujo que nos encontramos a través de un parámetro adimensional denominado número de Reynolds, que representa la relación entre la viscosidad y la inercia en el movimiento de un fluido y se representa por la siguiente ecuación:

$$Re = V_s \times D / \nu$$

30 donde:

ν = Viscosidad cinemática.

V_s = Velocidad característica del fluido.

D= Diámetro de la sección por la que circula el fluido.

De tal manera que cuando:

- $Re < 2000$ se denomina “Flujo Laminar”, es decir, en donde las fuerzas viscosas son proporcionalmente más fuertes que las fuerzas de inercia y por lo tanto, las partículas tienden a moverse en líneas de corriente.
- $Re > 4000$ se denomina “Flujo turbulento”, es decir, en donde las fuerzas viscosas son débiles comparadas con las fuerzas de inercia y por tanto las partículas se mueven en recorridos irregulares.
- $2000 < Re < 4000$ se denomina “Flujo transicional”, es decir que no puede ser modelado.

La Normativa de referencia define como flujo de aire controlado a aquel en el que las líneas de corriente van en una dirección, son aproximadamente paralelas y llevan una velocidad uniforme a través de la sección transversal completa de la zona limpia. Así, las GMPs indican velocidades entre 0,36 m/s y 0,54 m/s (es decir, 0,45 m/s $\pm 20\%$) y lo definen como “Flujo Unidireccional”, según el anexo I relativo a fabricación de medicamentos estériles de las Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso humano y Veterinario publicado por la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) De acuerdo con esta guía, los sistemas de flujo laminar deben proporcionar una velocidad homogénea del aire en el intervalo anteriormente mencionado a nivel del punto de trabajo en un entorno abierto, es decir, donde se efectúa la tarea de dosificación.

La función principal de un flujo unidireccional/laminar es proporcionar un área de trabajo libre de partículas y contaminación en la que se garantice la protección de los procesos críticos, asegurando una protección total de los productos durante su proceso de manipulación y un aislamiento del entorno que lo rodea.

La protección se produce en el “núcleo del proceso”, es decir en la ubicación en la que el proceso y la interacción del ambiente con el proceso ocurren. Esto se consigue gracias a la ausencia de partículas mediante un tipo de filtración llamada filtración HEPA. HEPA es el acrónimo de *High Efficiency Particle Arresting* (Recogedor de Partículas de Alta Eficiencia). Se trata de un tipo de filtro de gran capacidad que puede atrapar una cantidad muy alta de micropartículas, como el polen, los ácaros del polvo o el humo del tabaco. Además de ir filtrado por un filtro HEPA, el aire impulsado debe tener una uniformidad de velocidad

controlada acorde a la normativa a cumplir (de acuerdo con las GMPs: 0,36-0,54 m/s). En esta uniformidad intervienen de 3 factores: la pantalla difusora de aire utilizada, la regulación de la velocidad del ventilador y la canalización y el retorno del aire.

- 5 En función del uso y diseño del flujo laminar puede garantizarse la protección del producto, la protección del operador o la protección de ambos. En cualquier caso, el flujo de aire controlado permite el control del proceso en un entorno estéril, lo que favorece el que se pueda prescindir de procesos adicionales, como esterilización terminal.
- 10 Cuando los productos con los que se llenan los contenedores son líquidos, su llenado es más sencillo que el de los productos sólidos tanto si se lleva por un método volumétrico como gravimétrico. En cualquier caso, en los métodos volumétricos, en los que lo que se determina es el volumen de producto a ser llenado en el contenedor en lugar de su peso, la dosificación del producto es mucho más sencilla por cuanto no requieren de la presencia de una célula de
- 15 pesada que condiciona la precisión de llenado o dosificación y que además se puede ver alterada por el impacto del flujo de aire.

En otro orden de cosas, cuando se hace referencia al llenado de sustancias sólidas tales como micropartículas, nanopartículas, gránulos, pellets, polvo, etc., en contenedores

20 farmacéuticos de pequeñas dimensiones, la problemática es muy superior porque en este caso es esencial que el polvo fluya de una manera consistente y previsible, sin ningún tipo de bloqueo ni turbulencia, asegurando así que el volumen o el peso de la sustancia farmacéutica sólida en el contenedor farmacéutico sea la adecuada. Y si además el llenado se realiza en

25 cabinas de flujo de aire laminar, el problema es aún mayor, porque el flujo laminar puede influir tanto en la precisión de la medición por parte de la balanza, como en el propio flujo de partículas sólidas al ser depositado en el contenedor, y por tanto puede alterar el resultado observado en la balanza, y en consecuencia la cantidad de producto llenada en el contenedor.

- 30 En este sentido, hay que tener en cuenta que, para la industria farmacéutica, un error de llenado del principio activo puede provocar que los pacientes perciban una dosis inadecuada de producto, lo cual puede tener efectos muy perjudiciales, e incluso letales en casos extremos. Por este motivo, en los procedimientos descritos en el estado del arte es necesario comprobar regularmente, mediante diversos procesos previamente cualificados, la cantidad
- 35 efectiva de llenado de todos los contenedores farmacéuticos y desechar aquellos en los que

la cantidad de sustancia farmacéutica, ya sean medicamentos, principios activos o excipientes, estén fuera del rango.

Estas comprobaciones pueden ser de carácter destructivo o no destructivo. Cuando son de carácter no destructivo, se realiza un control del 100% de los envases llenados por métodos gravimétricos de pesada, desechando únicamente aquellas unidades que quedan fuera de la especificación prefijada. Ahora bien, cuando las comprobaciones son de carácter destructivo, como generalmente ocurre en los procesos de llenado volumétrico, estos controles se realizan mediante pesadas estadísticas cada poco tiempo con el objeto de controlar la dosificación durante el proceso, lo que condiciona mucho el rendimiento del proceso de llenado ya que se desechan todas las unidades de control a pesar de que sean conformes porque el método es destructivo.

En consecuencia, debido al elevado coste y valor de las sustancias farmacéuticas que se manipulan y al hecho de que la producción se realiza mediante lotes de gran tamaño, para las empresas farmacéuticas supone un coste económico muy elevado el poder controlar la precisión de la dosificación de los productos, preferentemente empleando métodos no destructivos de control. Sin embargo, contrariamente a este precepto, los documentos del estado del arte que hacen alusión a procedimientos de llenado en pequeños contenedores, hacen alusión a procedimientos de llenado volumétrico que llevan a cabo generalmente procesos de control destructivos que ocasionan una pérdida de productividad, o que requieren múltiples controles de pesada en una multiplicidad de estaciones o etapas, lo cual encarece el procedimiento en exceso. Además, los documentos del estado del arte hacen alusión a formas de dosificación en dispositivos o contenedores de dimensiones superiores a las utilizadas en la presente invención.

Así encontramos, la publicación de patente estadounidense US 2016/0200461 A1 solicitada por VANRX Pharmsystems INC., que describe un método para el llenado volumétrico y sellado aséptico de contenedores tales como viales, botellas, jeringas y ampollas con un producto farmacéutico líquido o sólido liofilizado (lo que implica que el proceso de llenado se realiza en fase líquida) en un recinto de ambiente controlado. Esta invención tiene la ventaja de poder llenar un elevado número de contenedores al mismo tiempo, todos ellos ubicados en el mismo recinto sellado. Este recinto sellado donde se encuentran los contenedores se introduce en una caja de cierre, y al menos el recinto sellado o la caja de cierre debe estar descontaminado. El sellado de los contenedores se realiza bajo condiciones de vacío o atmósfera inerte.

Por otro lado, la publicación internacional WO 2006/074904 otorgada a IMA LIFE S.R.L., hace referencia al envasado de productos líquidos inyectables en contenedores como pueden ser viales, jeringas o más preferiblemente botellas, en un entorno estéril mediante esterilización y despirogenización. Más concretamente, se refiere a un sistema completo y compacto para el envasado estéril que comprende una estación para el lavado de los contenedores destinado a la limpieza y descontaminación de dichos contenedores, una estación de esterilización para esterilizar los contenedores que salen de la estación de lavado, esta estación de esterilización cuenta con dos módulos de esterilización, cada módulo presenta en su parte superior unos conductos adecuados y deflectores separados con los que se consigue un flujo de aire que incide en las botellas, dicho flujo fluye por encima del transportador hacia el interior de una campana, por debajo de la cual se proporcionan unos medios de filtrado definidos por un filtro HEPA, ambos módulos de esterilización pueden funcionar como esterilizadores fríos o calientes, y finalmente, una estación de llenado y sellado para llenar tales contenedores con dichos líquidos que posteriormente son sellados.

También, la publicación de patente europea EP 2 832 648 A1 a nombre de Grifols Worldwide Operations Ltd. divulga una máquina y un procedimiento de llenado de contenedores farmacéuticos con compuestos farmacéuticos líquidos que permiten eliminar el problema de tener que rechazar contenedores farmacéuticos, preferentemente viales, cuya cantidad de sustancia farmacéutica está fuera del rango especificado en la normativa de la industria farmacéutica, evitando para tal industria un coste adicional significativo en cuanto a la inversión en la máquina que propone dicha patente y aumentando la productividad del proceso. El procedimiento de esta publicación se compone de las fases de pesado del contenedor vacío, llenado del contenedor con la sustancia farmacéutica y posterior pesada del contenedor lleno en una estación de pesado de contenedores llenos para confirmar la cantidad de sustancia farmacéutica.

Por otro lado, la publicación internacional WO 2012/023118 A1 a nombre de IMA Industria Macchine Automatiche S.P.A., hace referencia a una máquina de llenado que comprende un sistema de comprobación de peso total y a un método para pesar unidades de forma individual. Más concretamente, esta publicación describe una máquina de llenado adecuada para llenar cápsulas que comprende un sistema de comprobación de peso total de las cápsulas llenas con un producto farmacéutico, que contiene un aparato de pesaje para pesar todas las cápsulas y medios de transferencia para transferir las cápsulas de dicha máquina de llenado al aparato de pesaje. Esta máquina cuenta, en el caso de pesar microdosis, con una balanza electrónica adicional que tiene una o más células de carga, para pesar las cápsulas

vacías, mediante medios de transferencia se transfieren las cápsulas a las máquinas de llenado y se transportan las cápsulas llenas a otro aparato de pesaje que comprende balanzas electrónicas dotadas de una o más células de carga capaces de medir el peso de cada cápsula llena. Esta patente en ningún caso emplea flujo laminar durante el proceso ni
5 contempla el empleo de condiciones asépticas de llenado.

La patente estadounidense US 4640322 solicitada por Cozzoli Machine Co., divulga una máquina para el llenado de contenedores con material particulado con cierta fluidez, como es el caso del polvo y similares. Principalmente, la máquina aplica presión subatmosférica a través de un filtro para succionar el material particulado y después, tras el llenado de la
10 cámara de medición o estación de llenado, se aplica una presión superatmosférica a través de un filtro para forzar hacia abajo el material particulado dentro del contenedor farmacéutico. Esta patente divulga un procedimiento de llenado volumétrico que no tiene en cuenta las propiedades específicas del producto a llenar sin mencionar la repercusión del proceso de
15 llenado sometido a flujo laminar.

Sin embargo, la presente invención presenta una alternativa al llenado de contenedores farmacéuticos con sustancias farmacéuticas sólidas, concretamente mediante un procedimiento de llenado gravimétrico con flujo laminar en un ambiente aséptico.
20

Dentro de los documentos del estado del arte, también encontramos la publicación internacional WO 02/092430 solicitada por IMA Industria Macchine Automatiche SPA, que se refiere al llenado automatizado de botellas con sustancias sólidas en polvo o gránulos, y en particular se refiere a una máquina para llenar botellas con sustancias farmacéuticas en polvo
25 dosificadas y a un mecanismo propulsor del llenado que forma parte de la máquina. Este procedimiento consta de varias etapas, la primera se trata del pesado de las botellas vacías en una primera estación, posteriormente, se procede al llenado de las botellas en una estación de llenado que comprende discos de dosificación de polvo y un dispositivo de alimentación de los polvo farmacéutico, estas botellas pasan a una segunda estación de
30 pesado de botellas para pesar las botellas llenas, y por último, a una estación de taponado de botellas. Todo ello se hace mediante un sistema de llenado volumétrico. Este sistema cuenta con las ventajas del rápido y fácil acceso a los discos de dosificación sin tener que quitar los mecanismos de ajuste, la facilidad del mantenimiento y limpieza de la máquina, siendo un proceso más seguir, más rápido y menos laborioso. Lógicamente, este procedimiento al ser
35 volumétrico solo funciona para polvo farmacéutico con granulometría homogénea y con una densidad aparente constante ya que no asegura de ninguna manera una distribución de

tamaño de partícula concreta así como no permite el llenado de diferentes lotes de naturaleza química diferente. Además, a pesar de que menciona que trabaja en condiciones estériles, no especifica el método empleado para conseguir dicha esterilidad por lo que se presupone que emplea métodos de esterilización terminal tras el taponado.

5

La publicación de patente europea EP 2902327 B1 solicitada por Harro Hofli-ger Verpackungsmaschinen GmbH, se refiere a un dispositivo de dosificación para la dosificación volumétrica de una sustancia farmacéutica en polvo y el llenado simultáneo de contenedores como son cápsulas y blísteres entre otros, con el polvo dosificado. El dispositivo comprende una estación de dosificación con un contenedor para almacenar el polvo, una estación de llenado y un elemento de medición móvil en el cual este elemento de medición se desplaza de la estación de dosificación a la estación de llenado y viceversa. Dispone también de un material de sellado que es elásticamente flexible, hermético, poroso y permeable al aire. El elemento de medición se mueve desde la estación de dosificación a la estación de llenado con una diferencia de presión negativa mantenida, en el que las cavidades de dosificación se sobrepone-
10 con los contenedores farmacéuticos. Se elimina la diferencia de presión negativa y el polvo pasa desde las cavidades de dosificación a los contenedores farmacéuticos. El elemento de medición se mueve de nuevo a la estación de dosificación. En este caso, el llenado es volumétrico por lo que la dosificación es mucho más sencilla para aquellos
15 componentes que no tienen granulometría concreta a controlar.
20

Por otro lado, la publicación internacional WO 2010/128455 A1 a nombre de IMA Industria Macchine Automatiche S.P.A., hace referencia a un aparato y una unidad de dosificación asociable con una máquina de llenado automática para dispensar cantidades preestablecidas y precisas de producto en contenedores farmacéuticos, dicha máquina cuenta con medios para la dosificación tanto de sustancias líquidas como sólidas, para ello, dicho medio de dosificación comprende: una bomba de pistón volumétrica, una bomba peristáltica, una bomba de diafragma o membrana, un sistema de dosificación tiempo-presión, un sistema de dosificación de control de flujo, un sistema de dosificación de medidor de caudal o un sistema de dosificación volumétrico para polvos y gránulos. En este caso, el llenado es volumétrico por lo que la dosificación es mucho más sencilla para aquellos componentes que no tienen granulometría concreta a controlar.
25
30

Por otro lado, en la publicación internacional WO 2012/004606 A2 a nombre de 3P Innovation Ltd se describe un dosificador de polvo para sustancias farmacéuticas que comprende un sistema de dispensación donde se encuentran un agitador formado por material flexible y una
35

tolva desde la que el polvo puede fluir. Esta tolva se divide en dos partes, una primera parte formada por un material flexible y una segunda formada por un material rígido, un dispositivo de vibración piezoeléctrico para hacer vibrar la tolva, y un dispositivo para pesar los contenedores farmacéuticos mientras que éstos se van llenando con el polvo. 3P Innovation también cuenta con la solicitud de patente internacional WO 2016/185230 A2 que describe un aparato y método para el llenado de contenedores farmacéuticos como son jeringas, viales, cápsulas, cartuchos y blísteres con material farmacéutico en polvo mediante vibración. Este aparato cuenta con un soporte para el contenedor farmacéutico, un depósito para contener sustancia farmacéutica en polvo que está en contacto con una aguja de llenado encargada de llenar el contenedor farmacéutico con la sustancia farmacéutica en polvo, y un dispositivo de vibración piezoeléctrico.

En cualquier caso, ninguno de los documentos publicados por 3P Innovation Ltd hace mención a las propiedades fisicoquímicas y reológicas de los componentes de la formulación y siempre se centran en un sistema de llenado por vibración de tal manera que la solución planteada al problema técnico se limita exclusivamente a las máquinas de llenado por vibración así como a eliminar el impacto de los efectos perjudiciales de dicha vibración en la dosis del medicamento. En ningún caso hace mención a otro tipo de llenado que no sea vibratorio ya que describe como elemento esencial una pieza de amortiguación de vibración para poder controlar el procedimiento de llenado de polvo.

Por otro lado, las solicitudes de patente mencionadas no disponen de ejemplos de realización que permitan validar la idoneidad del sistema de llenado reivindicado; es más, el grado de vibración al que está sometido el sistema junto con la velocidad y fuerza del flujo de aire al que se somete el procedimiento de llenado hacen absolutamente inviable el proceso de llenado preciso de polvo en el contenedor así como su pesada; ya que no disponen de ningún elemento que impida la pérdida de verticalidad del contenedor de tal manera que éste permanezca de manera adecuada para que la aguja del dispensador (nozzle) entre en el contenedor facultando la dosificación o que el contenedor se mantenga suspendido de forma vertical (sin tocar las paredes de la pieza de amortiguación de vibración) para que el dispositivo de pesada pueda garantizar la dosis prefijada.

Continuando con el estado del arte, encontramos la publicación de patente europea EP 2138447 A1, a nombre de I.M.A Industria Macchine Automatiche S.P.A, que hace referencia a una máquina para la producción de viales y botellas, particularmente, para el llenado de viales y botellas con dosis de producto farmacéutico en forma líquida o polvo, esta máquina se

compone de una estación para la alimentación de los viales o botellas abiertos en un extremo superior o boca, una estación de llenado de los viales o botellas con dosis de producto predeterminadas, una estación para alimentar una sucesión de cierres para sellar la boca del vial o la botella, una estación para aplicar los cierres a los viales o botellas y alimentarlos en una zona de recogida, y opcionalmente, puede haber una estación adicional de pesado de los viales o botellas. Todos los aparatos están localizados en un ambiente estéril, se utilizan unidades de cierre para crear un entorno estéril en la máquina para la producción de los viales o botellas. Nuevamente, esta invención hace alusión a un sistema de llenado de polvo en contenedores, generalmente botellas y viales, mediante un proceso de llenado por vibración que no tienen en cuenta la granulometría necesaria de los componentes de la formulación.

Finalmente, la publicación internacional WO 2006/075227 A2 a nombre de IMA Industria Macchine Automatiche SPA, hace referencia a una unidad de esterilización y despirogenización de contenedores vacíos, principalmente botellas. Dicha esterilización y despirogenización se lleva a cabo seleccionando según se desee los cuatro modos alternativos posibles de esterilización combinada, caliente-frío, caliente-caliente, frío-caliente y frío-frío, tal proceso se realiza con las botellas vacías, que tras citado proceso serán transportadas hasta una fase de llenado con el material en líquido o en polvo, que no se menciona en dicho documento. Dicha publicación por lo tanto solo hace alusión a una estación de esterilización y despirogenización de contenedores vacíos aptos para ser llenados en un procedimiento posterior, que no menciona.

De manera general, las publicaciones anteriores describen el llenado de los contenedores farmacéuticos pero sin tener en cuenta ni las propiedades fisicoquímicas y reológicas de los productos (de tal manera que no contemplan el llenado de varios productos de diversa naturaleza en el mismo proceso o equipo de dosificación), ni las condiciones de proceso necesarias y normalizadas para el llenado aséptico de productos farmacéuticos, particularmente sin tener en cuenta aquellos casos en los que el ambiente en el que se lleva a cabo el proceso es un ambiente aséptico, con un llenado gravimétrico sometido flujo laminar. En el caso de las publicaciones anteriores que utilizan en la mayoría de los casos el llenado volumétrico, este procedimiento presenta una serie de inconvenientes que se agudizan cuando el producto dosificado es un sólido, como son la imprecisión del proceso, la poca fiabilidad de la dosificación de las sustancias cuando existen sustancias de distinta granulometría o naturaleza, la necesidad de calibrar constantemente el dosificador en función del material antes de cada uso y la incapacidad de compensar automáticamente los cambios

en las propiedades del material impidiendo llenar varios productos diferentes en el mismo equipo o proceso, como pueden ser las oscilaciones en la densidad aparente de los productos envasados. Por ello, los métodos volumétricos no son adecuados ni cuando en un único producto existen variaciones en la densidad aparente inter lote, ni cuando en un único
5 producto hay heterogeneidad en la granulometría porque no pueden asegurar que el contenido en todo el lote de producción sea homogéneo. Además, los métodos volumétricos, pueden alterar la integridad de la sustancia dosificada dependiendo de la naturaleza del producto por cuanto pueden formarse aglomerados, y más teniendo en cuenta que estos procesos son muy dependientes de la temperatura de llenado y de la viscosidad del producto,
10 generado fluctuaciones insalvables en la exactitud de la dosis.

Sin embargo, el control de pesada y dosificación se hace imprescindible para ciertos medicamentos, ya que requieren de un proceso de llenado gravimétrico en los contenedores que respete la naturaleza del sólido, así como la distribución del tamaño de partícula de los agentes activos y/o los excipientes sólidos que forman parte de la formulación.

15 Estos aspectos, condicionan que para algunos tipos de medicamentos, como son los medicamentos de liberación sostenida o los inhaladores, los métodos volumétricos son desechados y se requiere de procedimientos gravimétricos de llenado, con el objeto de que una vez dosificada la cantidad adecuada de cada uno de los compuestos se produzca una
20 dispersión del principio activo en la composición así como un fenómeno de difusión activa del agente dentro del sistema de liberación originando un fenómeno de liberación controlada del principio activo en la formulación. Si además tenemos en cuenta los sistemas de liberación sostenida y los inhaladores -que necesitan asegurar la correcta liberación y/o actividad de la formulación con el paso del tiempo-, se hace más necesario controlar si cabe la dosificación
25 con las propiedades granulométricas que este tiene para asegurar la actividad de la formulación durante todo el periodo de tiempo de prescripción, de tal manera, que pequeñas variaciones en la dosis dan lugar a actividades menos duraderas o más duraderas de las prescritas, lo que obliga a rechazar dichas formulaciones de la cadena de producción.

La invención aquí descrita es aplicable a compuestos sólidos pulverulentos de cualquier
30 naturaleza, si bien óptimamente es aplicable a sólidos que tengan la siguiente distribución de tamaños de partícula:

- no más del 10% del volumen total de partículas es menor de 20 micras,
- no más del 10% del volumen total de partículas es mayor de 230 ni menor de 140,
- un valor $d_{0,5}$ en el rango de 60-160 micras,

donde $d_{0,5}$ indica el valor medio del tamaño de partícula que divide a la población exactamente en dos mitades iguales, estando un 50% de la distribución por encima de este valor, y un 50% por debajo. En general, a lo largo de la presente memoria descriptiva, un valor denominado " $d_{0,X}$ " representa la fracción en masa del fármaco con tamaños de partícula por debajo del valor especificado, teniendo un rango de 0,0 a 1,0.

Según esta definición, un valor de $d_{0,1}$ de 10 micras significa que el 10% de la masa total de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula igual o inferior a 10 micras.

Por ello, un objeto de la presente invención es un procedimiento para el llenado o dosificación gravimétrica de sustancias sólidas seleccionadas del grupo formado por polvo, liofilizados gránulos, pellets, nanopartículas o micropartículas en contenedores farmacéuticos de pequeñas dimensiones entre los que se encuentran dispositivos como jeringas, viales, cápsulas, ampollas, dispositivos monodosis, inhaladores, botellas, cartuchos blíster, sobres y bolsas, y más particularmente se refiere a un procedimiento para el llenado gravimétrico en contenedores farmacéuticos de una o más sustancias farmacéuticas sólidas estériles dosificadas y preparadas en un ambiente aséptico de corriente de aire controlado de manera que la medición del peso sea precisa y no se vea influida por la existencia de un flujo laminar.

Una ventaja adicional del procedimiento de la presente invención es que no necesita pesar el contenedor farmacéutico antes y después de ser llenado con la sustancia farmacéutica sólida en estaciones diferentes a la estación de dosificación, ya que la presente invención define un procedimiento de llenado gravimétrico en el que la célula de pesada está localizada en la propia estación de llenado del contenedor, lo que permite confirmar que, tras la tara del contenedor, la cantidad de sustancia farmacéutica sólida con la que se llena el mismo sea precisa.

El presente procedimiento es capaz de ser utilizado en un ambiente aséptico en todas sus etapas, llenando los contenedores por un proceso gravimétrico sometido a un flujo laminar o turbulento controlado, consiguiendo que el flujo de aire empleado no altere la pesada del producto, evitando así los inconvenientes producidos por dicho flujo como son la perturbación o el impedimento del llenado de los sólidos en los contenedores farmacéuticos de una forma precisa.

El procedimiento objeto de la presente invención presenta la ventaja adicional de conseguir precisión en el llenado de varias sustancias de diferente naturaleza en un único contenedor a partir de al menos una estación de llenado, consiguiendo de este modo llenar más de dos

compuestos sólidos de diferente naturaleza sin que interaccionen entre sí, debido a que están en forma sólida y que el grado de humedad es inferior al 10%. Esta ventaja es muy importante puesto que la humedad puede alterar la pesada y provocar la formación de aglomerados en los productos, hecho que alteraría la dosis pesada en el contenedor y que alteraría la reología de los compuestos dispensados en los contenedores.

Y otra ventaja adicional más es que, a lo largo de todo el procedimiento, es posible mantener un ambiente aséptico que asegura la esterilidad del producto farmacéutico final. En la actualidad, para lograr la esterilidad de los productos farmacéuticos de forma general se procede a someter a los contenedores farmacéuticos a un proceso de esterilización terminal llevado a cabo generalmente con calor húmedo en un autoclave, mediante el cual se esterilizan los contenedores farmacéuticos con vapor. Sin embargo, este proceso no es el adecuado para esterilizar los productos farmacéuticos sólidos ya que, al producirse vapor de agua en este tipo de esterilización, se produce un daño en la integridad del producto sólido que absorbe humedad. Además, este tipo de esterilización no consigue penetrar en el polvo, por lo que no se produciría la esterilización del producto farmacéutico que hay dentro del contenedor farmacéutico.

Por ello, para poder esterilizar productos sólidos incluidos en un contenedor farmacéutico, se requiere de una esterilización terminal mediante calor seco. Sin embargo, este otro proceso de esterilización presenta también varios inconvenientes como son el deterioro del material que se utiliza en el procedimiento, la difícil monitorización de control durante el proceso, además del largo periodo de tiempo que se emplea en la esterilización, que puede alterar las propiedades fisicoquímicas del producto.

Todos estos inconvenientes que presentan ambos tipos de esterilización terminal, se solucionan también con la presente invención al no ser necesario este tipo de esterilización, ya que en la presente invención, mientras se procede al llenado de los contenedores farmacéuticos con sustancias farmacéuticas sólidas estériles se mantiene un ambiente aséptico que asegura la esterilidad del producto farmacéutico final durante el proceso y al terminar el mismo.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra una vista general del contenedor (1) utilizado en la presente invención, que consta de un cuerpo (2) y un reborde (3).

La Figura 2 muestra una vista general del cilindro hueco (4) utilizado también en la presente invención, mostrando su hueco interior (5) y el rebaje (6) situado en la zona superior de dicho hueco interior (5).

5 La Figura 3 muestra una vista del contenedor (1) insertado en el cilindro (4), de manera que el reborde (3) del contenedor (1) se apoya sobre el rebaje (6) del cilindro (4), de manera que esa es la única área de contacto existente entre contenedor (1) y cilindro (4).

La Figura 4 muestra una vista del conjunto de cilindro (4) y el contenedor (1) que está insertado en el mismo, cuando ambas piezas están a punto de ser ubicadas encima de la célula de pesada (9) que está provista, en su superficie de pesada (10), de un saliente (11). Al
10 descender el conjunto de cilindro (4) y contenedor (1) sobre dicho saliente, el contenedor (1) se eleva ligeramente de su posición apoyada en el rebaje (6) del cilindro (4) de manera que queda totalmente en suspensión encima del saliente (11), apoyando todo su peso en el mismo, de manera que la célula de pesada (9) puede medir con precisión el peso del contenedor (1). También se muestra la tapa (12) destinada a tapar el conjunto de manera que
15 quede aislado herméticamente del exterior.

La Figura 5 muestra un esquema ilustrativo de las distintas etapas que pueden estar presentes en el procedimiento de llenado de acuerdo con la invención y que puede comprender, de acuerdo con el ejemplo ilustrativo mostrado en la figura, los siguientes
20 componentes: (1): Neutralización de cargas electrostáticas del contenedor mediante una barra ionizadora; (2): Neutralización de cargas electrostáticas del contenedor mediante una aguja ionizadora; (3) Neutralización de cargas electrostáticas del producto A a ser dosificado, y dosificación del mismo; (4): Neutralización de cargas electrostáticas del contenedor tras la dosificación del producto A; (5) Neutralización de cargas electrostáticas del producto B a ser dosificado, y dosificación del mismo; (6): Neutralización de cargas electrostáticas del
25 contenedor tras la dosificación del producto B; (7): Taponado del contenedor.

Descripción detallada de la invención

El proceso de llenado de una formulación sólida farmacéutica en un dispositivo farmacéutico o contenedor farmacéutico debe salvar varias dificultades. En primer lugar es precisa en
30 muchos casos la dosificación de cantidades muy pequeñas de producto con una enorme precisión. A este primer punto se le añade la necesidad de cumplir la normativa indicada en las diferentes Farmacopeas internacionales para llenados asépticos donde es necesaria la presencia de grandes corrientes de flujo de aire (unidireccional o de régimen turbulento) que

aseguren la eliminación de cualquier partícula ajena al proceso que pueda contaminar el producto final.

Estas dos condiciones son imprescindibles para la consecución del fin propuesto (llenado aséptico de sólido en dispositivos farmacéuticos) pero la consecución de las mismas en muchas ocasiones es inviable, ya que la presencia de grandes corrientes de aire perjudican y alteran la dosificación de forma precisa.

Este hecho se complica más si cabe, cuando nos referimos a un proceso de llenado por gravimetría, en donde la única unidad de medida y control de dosis es el peso. Y es que la incidencia de una corriente de aire en el interior del dispositivo, durante o tras el dosificado, puede provocar el desplazamiento del sólido, impregnando las paredes del mismo e incluso escapando al exterior (impidiendo la precisión de la dosis). Este perjuicio se agrava si el llenado se realiza por control gravimétrico (por peso) ya que el aire incidirá en el elemento sensor y además desvirtuará la medida.

Este hecho es importante, ya que la función básica de los sistemas de llenado industrial es dosificar cantidades predeterminadas de sólidos en un periodo de tiempo concreto y de forma precisa. Por ello, lo importante no es el volumen sino la masa del producto a dosificar. Por el contrario, el resultado de dosificación sí depende de otras variables tales como las características fisicoquímicas del producto a granel, la granulometría del sólido, las condiciones del entorno y del proceso de dosificación en relación con el órgano dosificador seleccionado. En lo que respecta al procedimiento, cabe diferenciar el principio de dosificación volumétrico del gravimétrico.

En la dosificación volumétrica, la expulsión del material se produce exclusivamente en función del volumen, y con ello, de las cantidades. Es decir, que el volumen se define antes de que comience la dosificación del polvo. De este modo, como los dosificadores que trabajan de manera volumétrica no miden la masa, sus órganos de dosificación se tendrán que calibrar en función del material antes de cada uso: es preciso determinar qué cantidad de masa tiene que dosificar el órgano en un periodo de tiempo definido. Lo mismo se aplica también cuando se cambia el material y el lote. Además, los sistemas de dosificación volumétricos no pueden compensar automáticamente los cambios en las propiedades del material, como oscilaciones en la densidad aparente, la viscosidad, la distribución de tamaño de partícula, e incluso la naturaleza de los diferentes productos sólidos. Así, con el fin de compensar las posibles oscilaciones en el peso de vertido, a menudo los sistemas volumétricos operan con una sobredosificación, ya que su funcionamiento es en función del volumen de tal manera el órgano dosificador esté siempre relleno de manera uniforme. Es por este motivo, por el que a

pesar de que el sistema de dosificación volumétrico es el más compatible con el sistema de flujo laminar, se hace absolutamente inviable en el caso de medicamentos sofisticados que presentan unas propiedades granulométricas y fisicoquímicas determinadas.

5 Por todo lo anterior, el llenado volumétrico presenta una serie de inconvenientes que se agudizan cuando el producto dosificado es un sólido, como son la imprecisión del proceso, la poca fiabilidad de la dosificación de las sustancias cuando existen sustancias de distinta granulometría o naturaleza, la necesidad de calibrar constantemente el dosificador en función del material antes de cada uso y la incapacidad de compensar automáticamente los cambios en las propiedades del material impidiendo llenar varios productos diferentes en el mismo
10 equipo o proceso, como pueden ser las oscilaciones en la densidad aparente de los productos envasados. Por ello, los métodos volumétricos no son adecuados ni cuando en un único producto existen variaciones en la densidad aparente inter lote, ni cuando en un único producto hay heterogeneidad en la granulometría porque no pueden asegurar que el contenido en todo el lote de producción sea homogéneo. Además, los métodos volumétricos,
15 pueden alterar la integridad de la sustancia dosificada dependiendo de la naturaleza del producto por cuanto pueden formarse aglomerados, y más teniendo en cuenta que estos procesos son muy dependientes de la temperatura de llenado y de la viscosidad del producto, generado fluctuaciones insalvables en la exactitud de la dosis.

Sin embargo, en el principio de dosificación gravimétrico o en función del peso, una o varias
20 células de pesada integradas en el proceso miden (pesan) el material que se desea dosificar. Por lo tanto la única unidad de medida es el peso. De tal manera que el peso real regula la dosificación, por lo que los sistemas gravimétricos pueden compensar automáticamente las posibles desviaciones de la densidad aparente así como de otras características intrínsecas al producto como la distribución de tamaño de partícula del sólido. Lógicamente, el sistema de
25 dosificación gravimétrico es prácticamente incompatible con el sistema de flujo laminar, ya que la incidencia de una corriente de aire en el interior del dispositivo, y en particular en, sobre o en los alrededores de la célula de pesada durante o tras el dosificado, puede provocar varios inconvenientes en el proceso: el desplazamiento del sólido impregnando las paredes del mismo e incluso escapando al exterior (impidiendo la precisión de la dosis), el
30 impacto de la corriente de aire en el elemento sensor o célula de pesada, desvirtuando la medida, afectación a la limpieza del interior del dispositivo, alteración de la integridad de la dosis llenada y consiguiente contaminación, alteración de la distribución de tamaño de partícula ya que el flujo dispersa las partículas de menor tamaño variando la homogeneidad de lotes, etc.

Por tanto, uno de los retos a afrontar a la hora de realizar un llenado aséptico es la protección del proceso de llenado de la incidencia de las corrientes de aire que las condiciones asépticas exigen en el caso de medicamentos, preferentemente los parenterales. Para ello, es preciso crear un área de exclusión donde el proceso de dosificación esté protegido de dichas corrientes. Así, se preservan tanto la esterilidad del proceso como la dosificación por peso con precisión, ya que por un lado se aísla la célula de pesada (permitiendo la correcta dosificación gravimétrica) y por otro lado, alrededor de esta pequeña área de exclusión (limitada entorno al dispositivo farmacéutico durante el llenado) sigue prevaleciendo el efecto de las corrientes de aire (de régimen turbulento o de régimen unidireccional) evitando el acceso de cualquier partícula viable (con capacidad de generación de colonias microbiológicas o no) o no viable (cualquier impureza o partícula ajena al producto) al interior del dispositivo o contenedor.

Este área de exclusión de aire entorno al proceso de llenado debe existir sólo durante el dicho proceso de llenado, de forma que la incidencia de las corrientes en todas las superficies del sistema sea posible el resto del tiempo. Así se preserva el carácter aséptico siempre que esto sea posible, minimizando el riesgo de contaminación y eliminando la contaminación microbiana de la formulación farmacéutica.

En consecuencia, el problema a ser resuelto por la presente invención es proporcionar un procedimiento para el llenado o dosificación gravimétrica de sustancias sólidas seleccionadas del grupo formado por polvo, liofilizados, gránulos, pellets, nanopartículas o micropartículas en un contenedor farmacéutico de pequeñas dimensiones entre los que se encuentran dispositivos como encuentran jeringas, viales, cápsulas, ampollas, dispositivos monodosis, inhaladores, botellas, cartuchos blíster, sobres y bolsas, y más particularmente se refiere a un procedimiento para el llenado gravimétrico en contenedores farmacéuticos de una o más sustancias farmacéuticas sólidas estériles dosificadas y preparadas en un ambiente aséptico de corriente de aire controlado de manera que la medición del peso sea precisa y no se vea influida por la existencia de un flujo laminar.

La solución se basa en un método de llenado gravimétrico de un producto sólido en un contenedor que comprende las siguientes etapas, que se ilustran en las Figuras 1 a 4 adjuntas:

- a) proporcionar un contenedor (1) que comprende un cuerpo (2) generalmente cilíndrico y que está provisto en su parte superior de un reborde (3) de diámetro ligeramente superior al diámetro del cuerpo (2) del contenedor (1) ,

b) insertar el contenedor (1) en un cilindro (4) hueco, cuyo hueco interior (5) tiene un diámetro ligeramente superior al diámetro del cuerpo (2) del contenedor (1), y que está provisto de un rebaje (6) en la zona superior del hueco interior (5), de manera que el reborde (3) del contenedor (1) quede apoyado en el rebaje (6) de la zona superior del hueco interior (5) del cilindro, y siendo la zona de contacto entre el reborde (3) del contenedor (1) y el rebaje (6) de la zona superior del hueco interior (5) del cilindro la única área de contacto entre contenedor (1) y cilindro (4), de tal modo que el contenedor (1) queda en suspensión dentro del hueco interior (5) del cilindro (4) y con su superficie superior (7) ubicada ligeramente por debajo de la superficie superior (8) del cilindro;

10

c) disponer el conjunto de cilindro (4) y contenedor (1) encima de una célula de pesada (9) que está provista, en su superficie de pesada (10), de un saliente (11) que tiene un diámetro inferior al diámetro del hueco interior (5) del cilindro (4) y una altura adecuada para elevar el contenedor (1) en la altura (h) suficiente para que el reborde (3) del contenedor deje de estar en contacto con el rebaje (6) de la zona superior del hueco interior (5) del cilindro (4) pero sin que la superficie superior (7) del contenedor (1) supere la altura de la superficie superior (8) del cilindro (4), de manera que el contenedor (1) queda completamente suspendido encima del saliente (11) provisto en la superficie (10) de la célula de pesada (9) y por tanto apoyando todo su peso en la misma;

20

d) tapar la superficie superior (8) del cilindro (4) de manera hermética mediante una tapa (12) provista de un orificio (13) a través del cual es posible añadir el producto sólido mediante un elemento (14) de dosificación o aguja dosificadora;

25 e) pesar con la precisión deseada el contenedor (1) mientras se encuentra suspendido encima del saliente (11) provisto en la superficie (10) de la célula de pesada (9) y apoyando todo su peso en la misma, y

f) llenar el contenedor (1) con el producto sólido a través del orificio (13) de la tapa (12), controlando gravimétricamente la cantidad de producto añadida al mismo mediante la célula de pesada (9).

La tapa de la etapa d) debe entenderse de manera general como cualquier elemento que puede tapar herméticamente el cilindro (4), de manera que, por ejemplo, dicha tapa puede implementarse en la práctica en forma de las paredes inferiores o incluso laterales de una tolva flexible que lleva incorporado un elemento de dosificación o aguja dosificadora, siempre

35

que esta tolva se adapte al cilindro de tal manera que no permita el acceso de flujo de aire en el mismo.

Las etapas e) y f) se realizan preferiblemente en la misma estación de dosificación con objeto de que la precisión de la pesada sea óptima, aunque nada impediría que pudiera realizarse en diferentes estaciones de dosificación.

A través de las etapas del método descrito se consigue la verticalidad o suspensión del contenedor (1) de tal manera que el contenedor (1) se mantiene suspendido de forma vertical sin tocar las paredes del cilindro (4), de modo que el dispositivo de pesada pueda garantizar con precisión el peso prefijado de producto sólido añadido. Además, dicha verticalidad facilita que la aguja dosificadora (14) o boquilla (nozzle) pueda entrar en el contenedor (1) facultando la dosificación. Todo esto puede ocurrir incluso en presencia de vibración aportada por un elemento vibrador externo, lo que en realizaciones de la invención puede ayudar a una correcta dosificación del producto en el contenedor (1).

En una realización preferida, el procedimiento se lleva a cabo en un aislador. En otra realización preferida el procedimiento se lleva a cabo en sala abierta estéril cumpliendo en ambos casos el Grado A de acuerdo con la clasificación de salas y dispositivos de aire limpio comúnmente aceptada por las norma EN ISO 14644-1.

En el caso de aisladores, y de acuerdo con una realización preferida, antes de la operación de dosificación expuesta en la presente invención, se requiere una esterilización con peróxido de hidrógeno nebulizado o vaporizado o mezcla de peróxido de hidrógeno con ácido peracético.

A través del procedimiento indicado, se consiguen las siguientes ventajas:

1) Gracias a la provisión del cilindro con las características descritas, que contiene al contenedor en suspensión y que es tapado herméticamente antes de la pesada, se consigue que el contenedor quede herméticamente aislado del flujo de aire laminar existente en la cabina de medición, y por tanto su pesada, tanto del contenedor lleno como vacío, ya no puede resultar afectada por la existencia del flujo laminar;

2) Asimismo, el producto a ser llenado en el contenedor, así como su vía de acceso al mismo, quedan igualmente aislados del exterior de manera hermética, de modo que el flujo laminar existente en la cabina de medición tampoco puede afectar a la caída del producto sólido en el contenedor;

3) El contenedor vacío se pesa exactamente en las mismas condiciones y normalmente sólo con unos segundos de diferencia antes de que comience a ser llenado con el producto sólido, lo que evita los errores que existen cuando las pesadas se realizan en distintos momentos y/o circunstancias del proceso.

5

4) Gracias a la provisión del cilindro se pueden dosificar de forma precisa sólidos que presentan características determinadas como densidad aparente, viscosidad intrínseca, distribución concreta de tamaño de partícula del sólido, etc. de forma aséptica en condiciones de flujo laminar.

10 Para el experto en la técnica estará claro que el procedimiento indicado puede ser implementado en distintas realizaciones de la invención, todas ellas incluidas dentro del alcance de la invención de acuerdo con el contenido de las reivindicaciones anexas. Por ejemplo, y sin carácter limitante, dentro de la presente invención se incluyen las siguientes realizaciones particulares, todas ellas independientes entre sí pero que a la vez pueden ser
15 combinadas entre sí sin limitación:

En una realización, entre contenedor y cilindro es posible proveer una o más piezas intermedias al modo de "camisas" del contenedor en tanto que la presencia de tales camisas no alteren el procedimiento descrito, que puedan aportar ventajas adicionales tales como un equilibrio mejorado del contenedor dentro del hueco del cilindro. De manera ilustrativa, una
20 "camisa" de este tipo existente entre contenedor y cilindro pueden tener una altura de entre 0.5 mm y 10 mm de altura, y preferiblemente entre 0.5 y 5 mm de altura. Esta "camisa" consigue la adecuada verticalidad o suspensión del contenedor de tal manera que éste permanezca de manera adecuada para que la aguja del dispensador (nozzle) entre en el contenedor facultando la dosificación así como que el contenedor se mantenga suspendido
25 de forma vertical (sin tocar las paredes de la pieza de amortiguación de vibración) para que el dispositivo de pesada pueda garantizar la dosis prefijada.

En otra realización, el cilindro puede estar dotado, por motivos prácticos, de superficies exteriores adicionales, tales como un reborde exterior de un grosor determinado, destinado a que el cilindro pueda ser sostenido fácilmente mediante unos alicates o pinzas sobre los
30 cuales quede apoyada la superficie inferior de dicho reborde sin riesgo de que el cilindro se pueda deslizar y caer, o también para que el cilindro dotado de dicho reborde pueda ser desplazado de unos lugares a otros dentro de los distintos puntos de las estaciones de llenado mediante una serie de raíles elevados.

En otra realización más, el saliente provisto en la superficie de pesada puede tener una forma generalmente cilíndrica pero también puede adoptar otras formas tales como cuadrada, hexagonal u otras. También, su superficie superior puede ser plana o puede terminar en otras formas geométricas, tales como en una forma cónica o tronco-cónica. Todas estas variaciones pueden ser posibles en tanto que el saliente siga cumpliendo su función de elevar el contenedor, opcionalmente cubierto de una o más camisas, lo suficiente como para que el reborde del mismo se separe del rebaje de la superficie superior del cilindro de modo que todo el peso del contenedor, con o sin producto, quede apoyado en el saliente de la balanza y por tanto en la propia balanza, con lo que se asegura una pesada correcta del mismo.

5 También es importante que la altura del saliente no sea tan elevada como para que la superficie superior del contenedor quedara por encima de la superficie superior del cilindro, lo que impediría el cierre hermético del mismo mediante la tapa indicada. Por tanto, es importante controlar de manera precisa la altura del saliente de la superficie de la balanza.

10

En aún otra realización, las etapas c) a f) del método anteriormente descrito pueden repetirse las veces que sea necesario, por ejemplo en caso de que se lleve a cabo el llenado de más de un producto sólido distinto en el contenedor, en cuyo caso los distintos productos se llenarían en el contenedor en diferentes etapas de llenado. Alternativamente, si no hubiera razones para mantener los distintos productos sólidos en etapas diferenciadas, también sería posible mezclar los distintos productos con anterioridad y realizar el llenado de la mezcla en una única etapa de llenado y de pesada en una única medición de peso.

15

20

En otra realización adicional, las etapas a) a f) del método anteriormente descrito pueden ir acompañadas, anteriormente, posteriormente y/o simultáneamente, de etapas de ionización del contenedor y/o del cilindro para neutralizar sus cargas electrostáticas, por ejemplo a través de ionizadores en barra, aguja, cortina, filtro, anillo, etc. Con este proceso se consigue que, al caer el producto sólido en forma de polvo al contenedor, particularmente cuando éste es de material plástico, las partículas de polvo no queden adheridas a la pared interior o exterior del contenedor sino que caigan al fondo del mismo.

25

En aún otra realización, el llenado del o los productos puede hacerse acompañar simultáneamente de una corriente de aire que de forma preferida es N₂ o aire comprimido ambos estériles para ayudar a la dosificación y aportar las condiciones de esterilidad necesarias que requiere el proceso. Además, cuando la corriente de aire es de N₂ ésta desplaza al oxígeno presente en el interior del contenedor impidiendo la oxidación del producto y consecuentemente su degradación posterior.

30

En otra realización más, el llenado del contenedor puede realizarse por un proceso de dosificación con tornillo sinfín, con un dosificador gravimétrico por pérdida de peso provistos de una tolva y una aguja dosificadora de alta precisión, con dosificador de rosca simple, con dosificador de doble rosca, con dosificador con canal vibrante o con tolva vibrante, con
5 dosificador con provisto de cinta transportadora, con dosificador provisto de un sistema de compactación, etc. Para productos que no deslizan fácilmente es necesario añadir en la tolva superior del dosificador un agitador que garantiza una alimentación constante del sólido.

En aún otra realización adicional, el dosificador puede estar provisto de un mezclador.

En otra realización, la célula de pesada puede ser múltiple de tal manera que se puedan
10 llenar una multiplicidad de contenedores, por lo que el cilindro de la presente invención puede estar provisto de una multiplicidad de huecos interiores todos y cada uno de ellos con un diámetro ligeramente superior al diámetro del cuerpo del contenedor, y que están a su vez provistos de un rebaje en la zona superior de manera que los rebordes de los contenedores
15 queden apoyados en el rebaje de la zona superior de los huecos del cilindro, y siendo la zona de contacto entre el reborde de cada contenedor y de cada rebaje de la zona superior del hueco del cilindro la única área de contacto entre contenedor y cilindro, de tal modo que cada contenedor quede en suspensión dentro de cada hueco del cilindro y con su superficie superior ubicada ligeramente por debajo de la superficie superior del cilindro;

En otra realización, la célula de pesada debe ser de alta precisión, preferiblemente estanca al
20 agua, al polvo ambiental, vapores, agentes desinfectantes, etc.

El contenedor farmacéutico preferiblemente se llena con el contenedor en posición vertical preferiblemente por su parte más ancha, aunque también puede llenarse por su parte más estrecha, siempre que su diámetro permita el acceso de la aguja de llenado o dosificación al interior del contenedor.

25 Un posible esquema global del proceso, mostrado únicamente con fines ilustrativos, puede ser el mostrado en la Figura 5 adjunta.

El contenedor puede adoptar la forma de jeringas, viales, cápsulas, ampollas, dispositivos monodosis, inhaladores, botellas, cartuchos blíster, sobres y bolsas destinado a contener sustancias sólidas, aunque preferiblemente se trata una jeringa o un cartucho al estar ya
30 dotados del reborde superior anteriormente descrito. En tal caso, el reborde descrito en lo que antecede es el reborde que las jeringas o los cartuchos ("carpules" en inglés) usualmente tienen en su extremo superior, es decir, en el extremo por el que se introduce el émbolo o tapón del cartucho, respectivamente. Aunque, como también se ha especificado, la invención

también contempla la posibilidad de que el contenedor pueda ser llenado por el extremo opuesto, es decir, por el extremo de diámetro más reducido por el que normalmente se acoplaría la aguja. En cualquiera de los casos arriba indicados, el material del contenedor puede estar constituido por plásticos de distinta composición, tales como poliolefinas y
5 ciclopoliolefinas, polipropileno, polibutadieno, polietileno, poliestireno, policloruro de vinilo, poliacrilonitrilo, poliamidas etc., poliésteres (que contienen el grupo funcional éster en su cadena principal: poli(tereftalato de etileno), policarbonato), polímeros acrílicos (poli(metacrilato de metilo), poliacrilonitrilo), resinas termoplásticas (poliacetales y polihaloetilenos), poliuretanos, resinas formaldehído (resina fenol, resina urea), fenoplastos,
10 aminoplastos, tioplastos, resinas duroplásticas (poliéster insaturado, poliuretanos), siliconas, polivinilidénicos, derivados de la celulosa, policarbonatos, y mezclas de todos ellos, etc. Alternativamente, el recipiente también puede ser metálico, por ejemplo, de acero o titanio apto para la administración de fármacos, de vidrio, de cristal, etc.

A su vez, el cilindro estará preferiblemente compuesto de un material metálico tal como acero
15 o titanio, aunque se contempla la posibilidad de que pueda estar hecho de materiales diversos, tales como distintos plásticos, vidrio, piedra, resina, cristal, etc.

Tanto los materiales utilizados para el contenedor como los materiales del cilindro deben ser estancos, inertes, poco permeables o impermeables, y que no absorban y/o adsorban el producto contenido.

20 De forma preferida, los contenedores de la presente invención son tanto jeringas como cartuchos con la boquilla terminada en cono con rosca (macho o hembra) o en cono simple.

La invención aquí descrita es aplicable a compuestos sólidos pulverulentos de cualquier naturaleza, si bien óptimamente es aplicable a sólidos que tengan la siguiente distribución de tamaños de partícula:

- 25
- no más del 10% del volumen total de partículas es menor de 20 micras,
 - no más del 10% del volumen total de partículas es mayor de 230 ni menor de 140,
 - un valor $d_{0,5}$ en el rango de 60-160 micras,

donde $d_{0,5}$ indica el valor medio del tamaño de partícula que divide a la población exactamente en dos mitades iguales, estando un 50% de la distribución por encima de este
30 valor, y un 50% por debajo. En general, a lo largo de la presente memoria descriptiva, un valor denominado " $d_{0,X}$ " representa la fracción en masa del fármaco con tamaños de partícula por debajo del valor especificado, teniendo un rango de 0,0 a 1,0.

En una realización preferida de la invención, la distribución de tamaños de partícula es:

- no más del 10% del volumen total de partículas es menor de 20 micras,
- no más del 10% del volumen total de partículas es mayor de 230 ni menor de 140,
- un valor $d_{0,5}$ en el rango de 60-130 micras.

5 Según otra realización preferida:

- no más del 10% del volumen total de partículas es menor de 20 micras,
- no más del 10% del volumen total de partículas es mayor de 325 ni menor de 245,
- un valor $d_{0,5}$ en el rango de 100-155 micras.

10 Ejemplos de este tipo de compuestos pueden ser la risperidona, paliperidona, fentanilo, olanzapina, letrozol, aripiprazol, anastrozol, asenapina, brexiprazol, caripracina, clozapina, iloperidona, lurasidona, quetiapina, ziprasidona, entre otros incluyendo cualquier derivado, metabolito o sal (como pamoato o palmitato) solos o en combinación.

15 La invención aquí descrita es aplicable a compuestos sólidos pulverulentos de cualquier naturaleza, si bien óptimamente es aplicable a sólidos de naturaleza polimérica, generalmente copolímeros del ácido láctico o glicólico (PLGA) con una ratio de monómero láctico/ glicólico en el rango de 40:60 a 70:30, preferentemente en el rango de 45:55 a 75:25. También se utiliza de forma preferente el polímero de ácido poliláctico (PLA), así como también otros materiales, como la polidioxanona, politrimetilen-carbonato en forma de copolímeros y homopolímeros, copolímeros de poli(e-caprolactona), los polianhídridos y los poliortoésteres
20 los cuales han sido aceptados como materiales de uso biomédico.

Los polímeros preferidos en esta invención se seleccionan entre copolímeros con una viscosidad intrínseca inherente preferiblemente en el intervalo de 0,16 -0,60 dl / g, y más preferiblemente entre 0,25-0,55 dl / g, medido en cloroformo a 25°C y una concentración de 0,1%. La concentración del componente polimérico en las composiciones de la invención está
25 preferiblemente comprendida en el intervalo de 25-50%, (expresado como el porcentaje de peso de polímero basado en el componente de la solución polimérica total) y más preferiblemente entre 30-40%.

Para el propósito de la presente invención, a lo largo de la presente memoria descriptiva, el término viscosidad intrínseca o inherente (η_{inh}) del polímero se define como la relación del
30 logaritmo natural de la viscosidad relativa, (η_r), respecto a la concentración de masa del polímero, c , es decir:

$$\eta_{inh} = (\ln \eta_r) / c$$

teniendo en cuenta que la viscosidad relativa (η_r) es la relación de la viscosidad de la solución η respecto a la viscosidad del disolvente η_s , es decir:

$$\eta_r = \eta / \eta_s$$

- 5 Además, se entenderá que los valores de viscosidad intrínseca a lo largo de la presente memoria se miden a 25°C en una solución de cloroformo con una concentración de 0,1%. El término de la viscosidad intrínseca se considera comúnmente como un indicador indirecto del peso molecular del polímero. De esta manera, una reducción de la viscosidad intrínseca de un polímero, medida a una concentración dada en un cierto disolvente, con la misma
- 10 composición de monómero y de grupos terminales, es un indicador de la reducción en el peso molecular del polímero (IUPAC. Basic definitions of terms relating to polymers 1974. Pure Appl. Chem. 40, 477-491 (1974)).

Los polímeros pueden ser de origen sintético, semisintético y natural. Entre éstos se cuentan además derivados de celulosa (por ejemplo, acetato de celulosa, etilcelulosa, acetatoftalato

15 de celulosa, éteres de celulosa como por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa), derivados de acrilato (por ejemplo Eudragit, poli(metacrilato de metilo), cianoacrilatos) y polímeros biocompatibles y biodegradables como polianhídridos, poliésteres, polioctoésteres, poliuretanos, policarbonatos, polifosfacenos, poliacetales, polioxietileno-polioxipropilenos. En ello son importantes poliésteres como poliláctico, poliglicólido, policaprolactona,

20 polihidroxiбутirato o polihidroxi valerato. Además, pueden usarse también polisacáridos como alginato de sodio, quitosano o quitina o proteínas. En la bibliografía se ha descrito un gran número de materiales de soporte y todos ellos se consideran potencialmente para los preparados según la invención.

25 EJEMPLOS

A continuación, se muestran varios ejemplos del llenado de contenedores mediante el procedimiento de la presente invención, que deben ser tomados en cuenta con fines únicamente ilustrativos y no limitativos del alcance de la invención. Para explicar dichos ejemplos, cabe mencionar que se van a utilizar, como contenedores farmacéuticos jeringas

30 con un sistema de conexión hembra o macho indistintamente, como excipientes PLGA y PLA, y como compuestos activos Risperidona y Letrozol respectivamente.

Ejemplo 1: Llenado de letrozol en jeringa a una dosis de 50 mg.

En el primer ejemplo el compuesto a llenar es el compuesto activo Letrozol, para una dosis de llenado en jeringa precargada de 50mg. Cabe destacar, que el proceso de llenado tiene lugar dentro de un aislador aséptico de paredes rígidas Tesltar Azbil®. Antes de comenzar con el proceso de llenado, todo el equipo debe estar limpio y estéril, para ello, primeramente, se realiza una esterilización con peróxido de hidrógeno nebulizado o vaporizado o mezcla de peróxido de hidrógeno con ácido peracético.

Para iniciar el llenado se comienza tomando las jeringas y los tapones estériles, entregando dichos tapones a un operador que se encuentra en la estación taponadora.

En primer lugar, cada jeringa se ordena debajo de una corriente de nitrógeno ionizado preferiblemente, aunque también puede utilizarse una corriente de aire comprimido, para conseguir su ionización y eliminación de la carga electrostática. A continuación, se traslada la jeringa a la estación de llenado para introducirla en el cilindro (4). La jeringa se colocará encima de la célula de pesada, que tara el peso de la jeringa vacía, quedando los datos registrados en el seguidor de peso del sistema de control. Tras esto, se comienza con el llenado de la jeringa con una cantidad de 50 mg \pm 30% de letrozol mediante una aguja dispensadora (nozzle en inglés). La jeringa a medida que se va cargando durante el llenado es pesada, de forma que el sistema pueda controlarse para detener el llenado al alcanzar el peso deseado, en este caso 50 mg \pm 30% de letrozol.

Posteriormente, si quisiéramos llenar una segunda sustancia, como un excipiente, el cilindro (4) y la jeringa llenada con letrozol se transportarían a una segunda estación de llenado, realizando los mismos pasos descritos anteriormente.

Una vez realizado el llenado del letrozol, el cilindro (4) junto con la jeringa pasan a la estación de taponado o sellado, no sin antes proceder a una etapa de ionización de la jeringa llena. Una vez terminado el procedimiento de llenado de la jeringa, y habiendo procedido a su sellado, ésta puede ubicarse en una bandeja con el resto de jeringas llenadas y selladas.

Este ejemplo se ha llevado a cabo para dosis de 50, 75, 100, 200, 300, 400 y 500 mg de letrozol, funcionando adecuadamente dosificando de forma precisa.

Ejemplo 2: Llenado de risperidona en jeringa a una dosis de 100 mg.

En este ejemplo el compuesto a llenar es el compuesto activo risperidona, para una dosis de llenado en jeringa precargada de 100 mg. Cabe destacar, que el proceso de llenado tiene lugar dentro de un aislador aséptico de paredes rígidas Tesltar Azbil®. Antes de comenzar con el proceso de llenado, todo el equipo debe estar limpio y estéril, para ello, primeramente,

se realiza una esterilización con peróxido de hidrógeno nebulizado o vaporizado o mezcla de peróxido de hidrógeno con ácido peracético.

Para iniciar el llenado se comienza tomando las jeringas y los tapones estériles, entregando dichos tapones a un operador que se encuentra en la estación taponadora.

- 5 En primer lugar, cada jeringa se ordena debajo de una corriente de nitrógeno ionizado preferiblemente, aunque también puede utilizarse una corriente de aire comprimido, para conseguir su ionización y eliminación de la carga electrostática. A continuación, se traslada la jeringa a la estación de llenado para introducirla en el cilindro (4). La jeringa se colocará encima de la célula de pesada, que tara el peso de la jeringa vacía, quedando los datos
- 10 registrados en el seguidor de peso del sistema de control. Tras esto, se comienza con el llenado de la jeringa con una cantidad de 100 mg \pm 30% de risperidona mediante una aguja dispensadora (nozzle en inglés). La jeringa a medida que se va cargando durante el llenado es pesada, de forma que el sistema pueda controlarse para detener el llenado al alcanzar el peso deseado, en este caso 100 mg \pm 30% de risperidona.
- 15 Posteriormente, si quisiéramos llenar una segunda sustancia, como un excipiente, el cilindro (4) y la jeringa llenada con la risperidona se transportarían a una segunda estación de llenado, realizando los mismos pasos descritos anteriormente.

Una vez realizado el llenado de risperidona el cilindro (4) junto con la jeringa pasan a la estación de taponado o sellado, no sin antes proceder a una etapa de ionización de la jeringa

20 llena. Una vez terminado el procedimiento de llenado de la jeringa, y habiendo procedido a su sellado, ésta puede ubicarse en una bandeja con el resto de jeringas llenadas y selladas.

Este ejemplo se ha llevado a cabo para dosis de 50, 75, 100, 200, 300, 400 y 500 mg de risperidona, funcionando adecuadamente dosificando de forma precisa.

Ejemplo 3: Llenado de ácido poliláctico (PLA) en jeringa a una dosis de 90 mg.

- 25 En el primer ejemplo el compuesto a llenar es el excipiente PLA para una formulación medicamentosa, en una dosis de llenado en jeringa precargada de 90 mg. Cabe destacar, que el proceso de llenado tiene lugar dentro de un aislador aséptico de paredes rígidas Teslar Azbil®. Antes de comenzar con el proceso de llenado, todo el equipo debe estar limpio y estéril, para ello, primeramente, se realiza una esterilización con peróxido de hidrógeno
- 30 nebulizado o vaporizado o mezcla de peróxido de hidrógeno con ácido peracético.

Para iniciar el llenado se comienza tomando las jeringas y los tapones estériles, entregando dichos tapones a un operador que se encuentra en la estación taponadora.

En primer lugar, cada jeringa se ordena debajo de una corriente de nitrógeno ionizado preferiblemente, aunque también puede utilizarse una corriente de aire comprimido, para conseguir su ionización y eliminación de la carga electrostática. A continuación, se traslada la jeringa a la estación de llenado para introducirla en el cilindro (4). La jeringa se colocará
5 encima de la célula de pesada, que tara el peso de la jeringa vacía, quedando los datos registrados en el seguidor de peso del sistema de control. Tras esto, se comienza con el llenado de la jeringa con una cantidad de 90 mg \pm 30% de PLA mediante una aguja dispensadora (nozzle en inglés). La jeringa a medida que se va cargando durante el llenado es pesada, de forma que el sistema pueda controlarse para detener el llenado al alcanzar el
10 peso deseado, en este caso 90 mg \pm 30% de PLA.

Una vez realizado el llenado del PLA el cilindro (4) junto con la jeringa pasan a la estación de taponado o sellado, no sin antes proceder a una etapa de ionización de la jeringa llena. Una vez terminado el procedimiento de llenado de la jeringa, y habiendo procedido a su sellado, ésta puede ubicarse en una bandeja con el resto de jeringas llenadas y selladas.

15 Este ejemplo se ha llevado a cabo para dosis entre 90 y 1000 mg de PLA, funcionando adecuadamente dosificando de forma precisa.

Ejemplo 4: Llenado de PLGA en jeringa a una dosis de 100 mg tras el ejemplo 2 (llenado de risperidona).

Tras llevar a cabo las etapas del ejemplo 2, la jeringa pasa a una segunda estación de llenado
20 dentro del cilindro (4). La jeringa se colocará encima de la célula de pesada, que tara el peso de la jeringa vacía, quedando los datos registrados en el seguidor de peso del sistema de control. Tras esto, se comienza con el llenado de la jeringa con una cantidad de 100 mg \pm 30% de PLGA (Resomer 503®) mediante una aguja dispensadora (nozzle en inglés). La jeringa a medida que se va cargando durante el llenado es pesada, de forma que el sistema pueda
25 controlarse para detener el llenado al alcanzar el peso deseado, en este caso 100 mg \pm 30% de Resomer 503®.

Posteriormente, si quisiéramos llenar una tercera sustancia, como otro excipiente u otro compuesto activo, el cilindro (4) y la jeringa llenada previamente se transportarían a una siguiente estación de llenado, realizando los mismos pasos descritos anteriormente tantas
30 veces como sean necesarios.

Una vez realizado el llenado de PLGA el cilindro (4) junto con la jeringa pasan a la estación de taponado o sellado, no sin antes proceder a una etapa de ionización de la jeringa llena. Una

vez terminado el procedimiento de llenado de la jeringa, y habiendo procedido a su sellado, ésta puede ubicarse en una bandeja con el resto de jeringas llenadas y selladas.

Este ejemplo se ha llevado a cabo para dosis de 100 a 500 mg de PLGA, funcionando adecuadamente dosificando de forma precisa.

REIVINDICACIONES

1. Método de llenado gravimétrico de un producto sólido en un contenedor (1) que comprende las siguientes etapas:

5 a) proporcionar un contenedor (1) que comprende un cuerpo (2) generalmente cilíndrico y que está provisto en su parte superior de un reborde (3) de diámetro ligeramente superior al diámetro del cuerpo (2) del contenedor (1) ,

b) insertar el contenedor (1) en un cilindro (4) hueco, cuyo hueco interior (5) tiene un diámetro ligeramente superior al diámetro del cuerpo (2) del contenedor (1), y que está provisto de un rebaje (6) en la zona superior del hueco interior (5), de manera que el reborde (3) del contenedor (1) quede apoyado en el rebaje (6) de la zona superior del hueco interior (5) del cilindro, y siendo la zona de contacto entre el reborde (3) del contenedor (1) y el rebaje (6) de la zona superior del hueco interior (5) del cilindro (4) la única área de contacto entre
10 contenedor (1) y cilindro (4), de tal modo que el contenedor (1) queda en suspensión dentro del hueco interior (5) del cilindro (4) y con su superficie superior (7) ubicada ligeramente por debajo de la superficie superior (8) del cilindro;

c) disponer el conjunto de cilindro (4) y contenedor (1) encima de una célula (9) de pesada que está provista, en su superficie (10) de pesada, de un saliente (11) que tiene un diámetro inferior al diámetro del hueco interior (5) del cilindro (4) y una altura adecuada para elevar el contenedor (1) en la altura (h) suficiente para que el reborde (3) del contenedor deje de estar en contacto con el rebaje (6) de la zona superior del hueco interior (5) del cilindro (4) pero sin que la superficie superior (7) del contenedor (1) supere la altura de la superficie superior (8) del cilindro (4), de manera que el contenedor (1) queda completamente suspendido encima del saliente (11) provisto en la superficie (10) de la célula (9) de pesada y
20 por tanto apoyando todo su peso en la misma;

d) tapar la superficie superior (8) del cilindro (4) de manera hermética mediante una tapa (12) provista de un orificio (13) a través del cual es posible añadir el producto sólido mediante un elemento (14) de dosificación o aguja dosificadora;

e) pesar con la precisión deseada el contenedor (1) mientras se encuentra suspendido encima del saliente (11) provisto en la superficie (10) de la célula (9) de pesada y apoyando
35 todo su peso en la misma, y

f) llenar el contenedor (1) con el producto sólido a través del orificio (13) de la tapa (12), controlando gravimétricamente la cantidad de producto añadida al mismo mediante la célula (9) de pesada.

5

2. Método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que entre contenedor (1) y cilindro (4) se provee al menos una camisa envolvente del contenedor (1) destinada a garantizar la verticalidad y suspensión del contenedor (1) dentro del hueco interior (5) del cilindro (4) de modo que ni el contenedor (1) ni su camisa envolvente toquen las paredes interiores del cilindro (4).

10

3. Método de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que las etapas c) a f) se repiten las veces que sea necesario en el caso de que haya más de un producto sólido a ser dosificado en el contenedor (1).

15

4. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que previamente, posteriormente o simultáneamente a cualquiera de las etapas a) a f) se introduce una etapa de ionización del contenedor (1) y/o del cilindro (4) para neutralizar sus cargas electrostáticas.

20

5. Método de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la etapa de ionización se lleva a cabo introduciendo en el contenedor (1) y/o en el cilindro (4) una barra, aguja o anillo ionizador.

25 6. Método de acuerdo con las reivindicaciones 4 o 5, en el que simultáneamente a la ionización, se introduce en el contenedor (1) y/o el cilindro (4) una corriente de aire comprimido o N₂ estéril para ayudar a la dosificación y aportar las condiciones de esterilidad requeridas.

30 7. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el llenado de producto sólido en el contenedor (1) de la etapa f) se realiza mediante un tornillo sinfín, un dosificador gravimétrico por pérdida de peso provisto de una tolva y una aguja dosificadora de alta precisión, un dosificador de rosca simple, un dosificador de doble rosca, un dosificador con canal vibrante o con tolva vibrante, un dosificador provisto de cinta transportadora, o un dosificador provisto de sistema de compactación.

35

8. Método de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la tolva está provista de un agitador para garantizar una alimentación constante y fluida del producto sólido en el contenedor (1).
- 5 9. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el cilindro (4) está provisto de una multiplicidad de huecos interiores (5), cada uno de los cuales es capaz de recibir un contenedor (1).
10. Método de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la célula de pesada (9) es
10 múltiple con objeto de poder pesar la multiplicidad de contenedores (1) provistos en la multiplicidad de huecos interiores (5) del cilindro (4).
11. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el contenedor (1) es una jeringa, vial, cápsula, ampolla, dispositivo monodosis, inhalador,
15 botella, cartucho blíster, sobre o bolsa destinada a contener sustancias sólidas.
12. Método de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el contenedor (1) es una jeringa o cartucho.
- 20 13. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el cilindro (4) es un cilindro metálico de titanio o acero.
14. Método de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el cilindro (4) está provisto de un reborde exterior destinado a que el cilindro (4) pueda ser sostenido mediante alicates o
25 pinzas, o también para que el cilindro (4) pueda ser desplazado mediante unos raíles elevados de unos puntos a otros de las estaciones de llenado.
15. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el saliente (11) provisto en la superficie (10) de la célula (9) de pesada tiene forma generalmente
30 cilíndrica y su superficie superior tiene forma sustancialmente plana, cónica o tronco-cónica.
16. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el producto sólido a ser llenado en el contenedor (1) tiene la siguiente distribución de tamaños de partícula:
- 35 - no más del 10% del volumen total de partículas es menor de 20 micras,
- no más del 10% del volumen total de partículas es mayor de 230 ni menor de 140,

- un valor $d_{0,5}$ en el rango de 60-160 micras,

donde $d_{0,5}$ indica el valor medio del tamaño de partícula que divide a la población exactamente en dos mitades iguales, estando un 50% de la distribución por encima de este valor, y un 50% por debajo.

5

17. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 anteriores, en el que el producto sólido a ser llenado en el contenedor (1) tiene la siguiente distribución de tamaños de partícula:

- no más del 10% del volumen total de partículas es menor de 20 micras,
- 10 - no más del 10% del volumen total de partículas es mayor de 325 ni menor de 245,
- un valor $d_{0,5}$ en el rango de 100-155 micras,

18. Método de acuerdo con la reivindicaciones 16 o 17, en el que el producto sólido a ser llenado en el contenedor (1) se selecciona del grupo que consiste en risperidona, paliperidona, fentanilo, olanzapina, letrozol, aripiprazol, anastrozol, asenapina, brexpiprazol, caripracina, clozapina, iloperidona, lurasidona, quetiapina, ziprasidona, incluyendo cualquier derivado, metabolito o sal de los mismos, solos o en combinación.

19. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se realiza en ambiente aséptico en una cabina de flujo de aire laminar.

20. Contenedor (1) que contiene un producto sólido, en el que el producto sólido ha sido rellenado en el contenedor (1) utilizando el método descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 anteriores.

25

21. Contenedor (1) que contiene un producto sólido de acuerdo con la reivindicación 20, en el que el producto sólido tiene la siguiente distribución de tamaños de partícula:

- no más del 10% del volumen total de partículas es menor de 20 micras,
- no más del 10% del volumen total de partículas es mayor de 230 ni menor de 140,
- 30 - un valor $d_{0,5}$ en el rango de 60-160 micras,

donde $d_{0,5}$ indica el valor medio del tamaño de partícula que divide a la población exactamente en dos mitades iguales, estando un 50% de la distribución por encima de este valor, y un 50% por debajo.

22. Contenedor (1) que contiene un producto sólido de acuerdo con la reivindicación 20, en el que el producto sólido tiene la siguiente distribución de tamaños de partícula:

- no más del 10% del volumen total de partículas es menor de 20 micras,
- 5 - no más del 10% del volumen total de partículas es mayor de 325 ni menor de 245,
- un valor $d_{0,5}$ en el rango de 100-155 micras,

donde $d_{0,5}$ indica el valor medio del tamaño de partícula que divide a la población exactamente en dos mitades iguales, estando un 50% de la distribución por encima de este valor, y un 50% por debajo.

10

23. Contenedor (1) que contiene un producto sólido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, en el que el producto sólido es un medicamento.

24. Contenedor (1) que contiene un producto sólido de acuerdo con una cualquiera de las
15 reivindicaciones 20 a 23, en el que el medicamento se selecciona del grupo que consiste en risperidona, paliperidona, fentanilo, olanzapina, letrozol, aripiprazol, anastrozol, asenapina, brexiprazol, caripracina, clozapina, iloperidona, lurasidona, quetiapina, ziprasidona, incluyendo cualquier derivado, metabolito o sal de los mismos, solos o en combinación.

20 25. Contenedor (1) que contiene un producto sólido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 24, en el que el contenedor es una jeringa o cartucho.

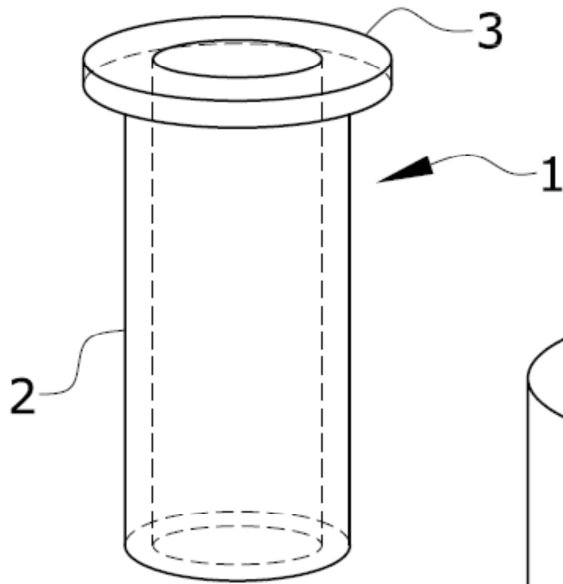


FIG. 1

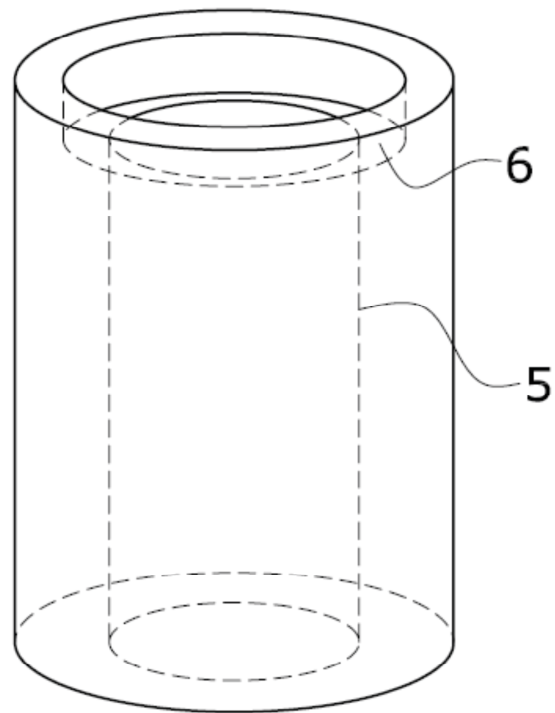


FIG. 2

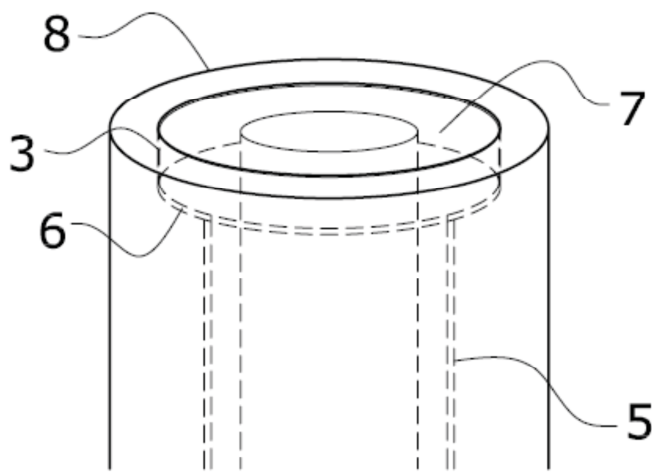


FIG. 3

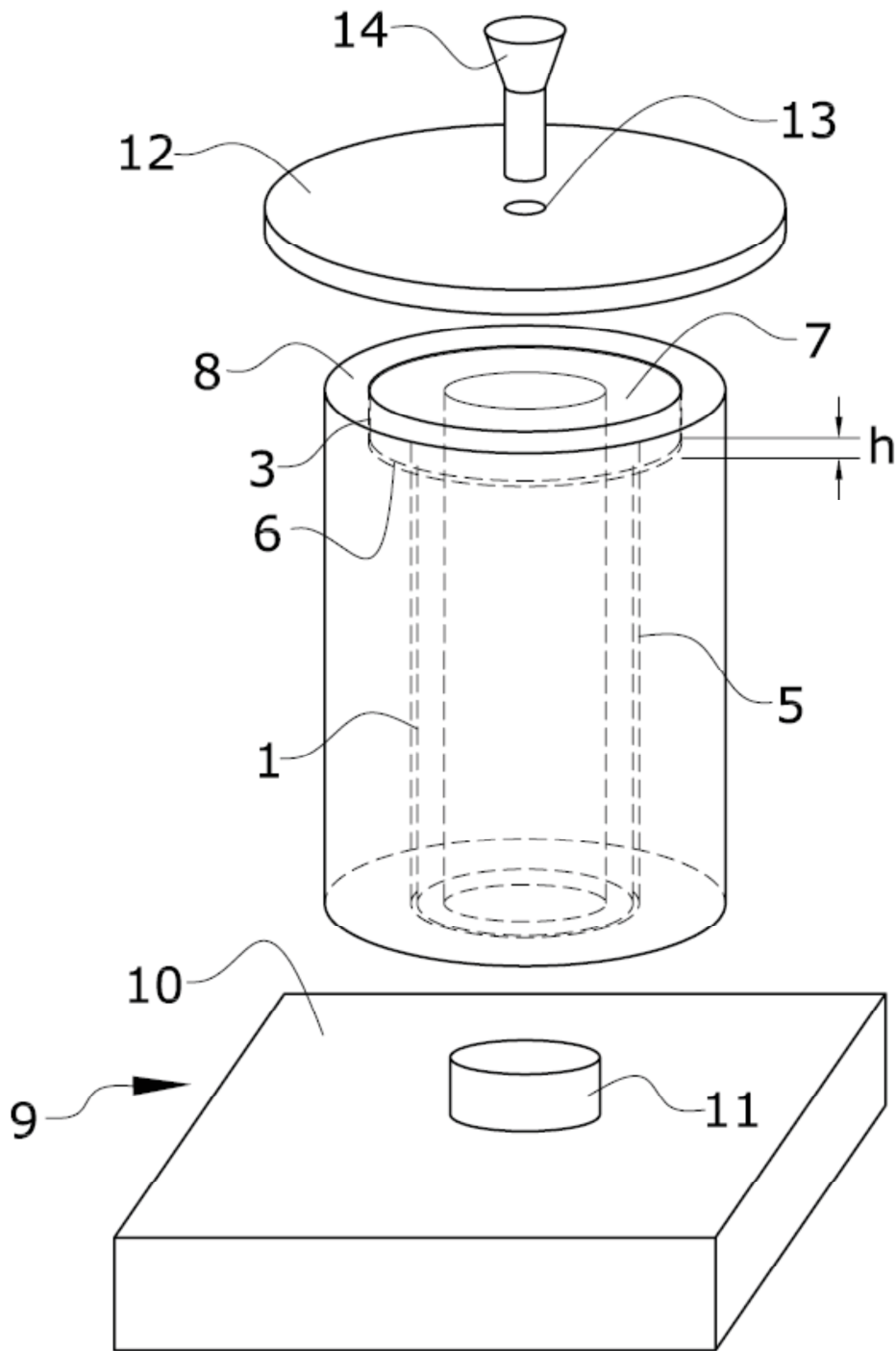


FIG.4

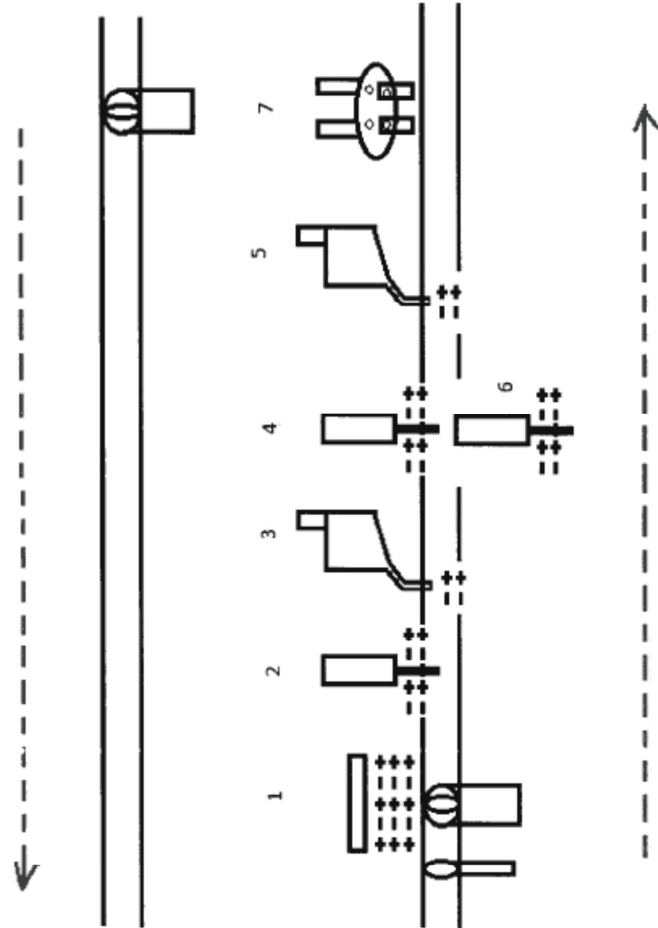


FIG. 5



②① N.º solicitud: 201730587

②② Fecha de presentación de la solicitud: 31.03.2017

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US 6987228 B1 (MACMICHAEL BRUCE et al.) 17/01/2006, descripción: columnas 21 a 23, figuras 20 a 22	1-25
A	US 2009014086 A1 (MACMICHAEL BRUCE et al.) 15/01/2009, párrafos [0014], [0052-0054];figura 3	1-25
A	US 2012055579 A1 (NUFER BRUNO et al.) 08/03/2012, párrafos [0054] a [0072], figuras 1 y 2	1-25
A	US 2011220686 A1 (LUECHINGER PAUL et al.) 15/09/2011, descripción, figuras 5 y 6	1-25
A	US 2009159153 A1 (LUECHINGER PAUL) 25/06/2009, descripción, figura 3	1-25
A	US 2007175675 A1 (NUFER BRUNO et al.) 02/08/2007, descripción, figura 2	1-25
A	US 6515238 B1 (MARTENS JOERG-PETER et al.) 04/02/2003, descripción	1-25

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
27.11.2017

Examinador
M. L. Contreras Beramendi

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

B65B1/06 (2006.01)

G01G15/00 (2006.01)

G01G13/02 (2006.01)

A61J1/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

B65B, G01G, A61J

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, INTERNET

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 27.11.2017

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-25	SI
	Reivindicaciones ----	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-25	SI
	Reivindicaciones ----	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 6987228 B1 (MACMICHAEL BRUCE et al.)	17.01.2006

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

De los documentos citados en el Informe sobre el Estado de la Técnica, el documento de patente **US6987228 (D01)** se considera el más cercano al método y a los contenedores reivindicados en la solicitud P201730587.

Reivindicación 1

El documento D01 divulga (descripción: columnas 21 a 23, figuras 20 a 22) un método de llenado gravimétrico de un producto sólido en un contenedor (1) que consta de un cuerpo cilíndrico y provisto en su parte superior de un reborde (181) de diámetro ligeramente superior al diámetro del cuerpo del contenedor (1). Unos medios de colocación (151) mantienen suspendido el contenedor (1) por su reborde (181) hasta situarlo encima de una célula de pesada (34) provista en su superficie de pesada (134) de un saliente (182) donde queda apoyado el contenedor (1). Una tolva (130) cargada con partículas (32) alimenta gravimétricamente el contenedor (1) hasta su llenado siendo controlado mediante la célula de pesada (34). Además, una cabina (44) protege el sistema permitiendo el llenado en condiciones controladas.

El método de la solicitud se diferencia del divulgado en D01 en que en los medios de colocación del contenedor sobre el saliente de la célula de pesada consisten en un cilindro hueco provisto de un rebaje en el que queda suspendido el contenedor hasta su ubicación en el saliente de la célula.

No se ha encontrado en el estado de la técnica ningún documento en el que se divulgue esta solución para el problema técnico de ubicar un contenedor en el saliente de una célula de pesada, ni se considera que sea un resultado evidente para el experto en la materia a la luz del estado de la técnica, al que pudiera llegar sin actividad inventiva, por lo tanto se considera que esta reivindicación *podría* cumplir con los requisitos de patentabilidad (Art. 4.1 Ley 11/1986).

Reivindicaciones 2 a 19

Las reivindicaciones dependientes 2 a 19 detallan particularidades del método de llenado descrito en la reivindicación 1, y por tanto también dispondrían de novedad y actividad inventiva al contener a la primera.

Reivindicación 20

Al reivindicar un contenedor de producto sólido relleno utilizando el método descrito en las reivindicaciones anteriores se considera que también cumpliría los requisitos de patentabilidad.

Reivindicaciones 21 a 25

Por detallar particularidades del contenedor de la reivindicación 20 cumplirían también con los requisitos de patentabilidad.

Se considera por tanto, a la vista de los documentos encontrados en el estado de la técnica, que la solicitud *cumpliría* los requisitos de patentabilidad exigidos en el Artículo 4.1. de la Ley de Patentes 11/1986.