(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 691 972**

(51) Int. CI.:

B65B 55/02	(2006.01)	*B65B 57/08*	(2006.01)
B65B 55/08	(2006.01)	*B65B 57/04*	(2006.01)
B32B 33/00	(2006.01)	*B65B 57/06*	(2006.01)
B65B 31/02	(2006.01)		
B65B 29/10	(2006.01)		
B65B 55/10	(2006.01)		
B65B 3/00	(2006.01)		
B65B 3/02	(2006.01)		
A61L 2/08	(2006.01)		
B65B 57/18	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.09.2014 PCT/US2014/053734**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **05.03.2015 WO15031901**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2014 E 14840058 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018 EP 3041748**

(54) Título: **Sistema y método de fabricar un recipiente flexible**

(30) Prioridad:

02.09.2013 US 201361872833 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.11.2018

(73) Titular/es:

B. BRAUN MEDICAL, INC. (100.0%)
824 Twelfth Avenue
Bethlehem, PA 18018, US

(72) Inventor/es:

WU, NICHOLAS

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

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

Sistema y método de fabricar un recipiente flexible

Antecedentes

1. Campo

La materia que ahora se describe se refiere a sistemas y métodos para fabricar un recipiente flexible para el almacenamiento y la administración de fluidos y soluciones, y más en concreto, a sistemas y métodos que proporcionan un sistema y método continuos completamente integrados para formar, llenar, sellar y envasar asépticamente, en un mismo y único entorno contenido, recipientes flexibles y estériles para almacenar y administrar materiales intravenosos (IV), tales como líquidos, polvos, gases o soluciones médicos o farmacéuticos.

2. Explicación de la técnica relacionada

De ordinario se administran varias soluciones médicas por vía intravenosa (vía IV) desde recipientes estériles a pacientes. Estas soluciones pueden incluir cualesquiera fluidos de tipo médico, tales como fluidos corporales de sustitución e incluso soluciones conteniendo un medicamento (fármaco). El envasado común para el almacenamiento y la administración de estas soluciones incluye recipientes flexibles que tienen un compartimiento para almacenar la solución. Un orificio de salida está acoplado al compartimiento para administración y dispensación de la solución al paciente a través de un dispositivo IV estándar.

Los recipientes flexibles fabricados bajo procesos convencionales requieren de ordinario un proceso de fabricación de pasos múltiples en el que los recipientes vacíos se forman, luego se esterilizan por separado fuera de línea, y posteriormente son devueltos a la línea para terminación de los procesos de llenado y acabado. Tal acercamiento desacoplado crea desperdicio de material e ineficiencias de proceso que dan lugar a un costo más alto y un tiempo de fabricación incrementado, así como mayor riesgo de contaminación potencial o de poner en peligro de otro modo la integridad del recipiente o su contenido.

Según US 5.944.709 A se facilita un recipiente flexible para almacenamiento y mezcla de diluyentes y medicamentos, donde el recipiente incorpora múltiples compartimientos, separados por cierres herméticos desprendibles, en los que se almacenan los diluyentes y los medicamentos. Sin embargo, al formar el recipiente flexible correspondiente, el compartimiento de diluyentes se llena asépticamente con una solución de diluyentes por un orificio sacrificial. El compartimiento de medicamento se llena de la misma forma. La formación y el llenado del recipiente se llevan a cabo sin que el recipiente se someta a un paso de esterilización después del paso de llenado del primer compartimiento. Específicamente, el compartimiento de diluyentes y medicamento se llenan asépticamente con diluyentes y medicamento preesterilizados en un entorno estéril.

Con respecto a JP 2003 072717 A se describe un método de llenado y esterilización para uso al introducir alimento líquido en una bolsa que tiene un pico en un estado esterilizado a través de una radiación de haz de electrones, donde tanto el llenado como la esterilización se realizan en línea.

Resumen

Las realizaciones descritas describen un sistema y método completamente integrados para formar, llenar, sellar y envasar asépticamente, en un mismo y único entorno contenido, un recipiente flexible que se proporciona para el almacenamiento y la administración de materiales IV, como soluciones médicas. En un ejemplo que no forma parte de la invención, pero que es útil para la comprensión de la misma, el recipiente se forma a partir de una sola lámina plana de un material polimérico, posiblemente laminado, en el que la lámina se pliega para definir sus superficies o lados delantero y trasero. El recinto de volumen se hace de materiales que tienen propiedades de alta barrera al oxígeno y la humedad que permiten almacenar el recipiente termoplástico durante períodos de tiempo prolongados sin degradar el contenido del recipiente. El recinto de volumen puede inflarse posteriormente con un gas o fluido presurizado para estirar permanentemente hacia fuera las láminas delantera y/o trasera y para aumentar por ello la capacidad de volumen del recipiente. En otro ejemplo que no es parte de la invención, el recipiente incorpora una lámina delantera transparente hecha de una capa plana de un material polimérico y posiblemente laminado y una lámina trasera opuesta. La lámina trasera se hace de una capa plana similar o idéntica de material o materiales poliméricos. Las láminas delantera y trasera se sellan juntas a lo largo de un borde periférico común para formar un recinto de volumen. Además, otro ejemplo alternativo, que no es parte de la invención, del recipiente incorpora múltiples compartimientos, separados por cierres herméticos desprendibles, para contener un diluyente y al menos un medicamento. Los cierres herméticos desprendibles se rompen por manipulación del recipiente para mezclar por ello el contenido, es decir, el diluyente y el medicamento o los medicamentos, para administración a través de un conjunto IV convencional a un paciente.

Las realizaciones descritas según la invención describen un sistema para fabricar una bolsa flexible, que incluye un solo entorno contenido configurado para procesado aséptico, una estación de fabricación de bolsa flexible

configurada para fabricar una bolsa flexible y situada dentro del único entorno contenido, una estación de esterilización por haz de electrones configurada para esterilizar la bolsa flexible y situada dentro del mismo y único entorno contenido; y una estación de llenado configurada para llenar la bolsa flexible con al menos dos materiales diferentes; la estación de llenado también está situada dentro del mismo y único entorno contenido.

Breve descripción de los dibujos

La materia descrita de la presente solicitud se describirá ahora con más detalle con referencia a realizaciones ejemplares del aparato, sistema y método, dadas a modo de ejemplo, y con referencia a los dibujos acompañantes, en los que:

La figura 1 es una vista frontal de un recipiente flexible (que no es parte de la invención), pero fabricado según los principios de la presente invención.

La figura 2 es una vista lateral de un recipiente flexible (que no es parte de la invención), pero fabricado según los principios de la presente invención.

La figura 3 es una vista diagramática en planta de una realización de un aparato de fabricación continua de recipientes en línea según la materia descrita de la presente invención.

Y la figura 4 es un diagrama de flujo de un proceso ejemplar para fabricar un recipiente según principios de la materia descrita de la presente invención.

Descripción detallada de realizaciones ejemplares

La presente invención se describe según los elementos de las reivindicaciones independientes 1, 7 y 13. Los elementos de las reivindicaciones dependientes proporcionan realizaciones preferidas. Como se ha descrito anteriormente, la materia descrita proporciona sistemas y métodos para fabricar un recipiente flexible para el almacenamiento y la administración de materiales, tales como soluciones médicas, en un mismo y único entorno contenido. La definición de un recipiente flexible puede incluir, aunque sin limitación, una bolsa flexible que no esté configurada para mantener su propia forma bajo la fuerza de gravedad normal, una bolsa IV convencional, una bolsa de solución de medicamento, y alguno de los recipientes descritos en las Patentes de Estados Unidos, del mismo cesionario, números 5.944.709, 6.198.106, 6.165.161, 6.203.535, 5.910.138, 5.928.213, 6.468.377, 6.117.123, 6.846.305, 6.764.567 y 6.966.951. Aunque los recipientes descritos en toda la presente solicitud se describirán como recipientes o bolsas flexibles, también cae dentro del alcance de la materia descrita que los recipientes incluyan cualquier recipiente capaz de contener un fluido, un sólido, una sustancia gelatinosa, polvos, sustancias gaseosas y líquidos, destinados o no al consumo o uso por humanos y también animales.

El recipiente flexible puede estar segmentado o dividido en múltiples, por ejemplo, dos, tres o más, cámaras separadas por al menos un cierre hermético desprendible. Como se describe en dichas Patentes de Estados Unidos, los cierres herméticos desprendibles pueden romperse con el fin de facilitar la mezcla del contenido entre las varias cámaras. Por ejemplo, la rotura de un cierre hermético desprendible podría permitir que el contenido de las cámaras se mezcle de forma segura sin exposición al entorno o sin que las personas entren en contacto con él. Una cámara puede ser mayor que la otra u otras cámaras o cada cámara puede ser de dimensiones o volumen iguales o sustancialmente similares. Una primera cámara, que puede ser la cámara más grande, puede contener un diluyente o diluyentes líquidos mientras que la otra u otras cámaras pueden contener un ingrediente farmacéutico activo (API) y/o medicamento, que puede ser un polvo seco o líquido. Otra cámara puede estar vacía y definir o formar un espacio o región intermedia que separe el medicamento de un puerto de dispensación.

Después de romper un cierre hermético desprendible primario, el contenido de la cámara de contención de API se mezcla con la solución en la cámara de diluyente. Después de tener lugar la mezcla completa, se puede romper un cierre hermético desprendible secundario y la solución mezclada puede administrarse a un paciente u otro receptor deseado mediante el puerto de dispensación. El umbral de rotura del cierre hermético desprendible primario puede ser menor o inferior al umbral de rotura del cierre hermético desprendible secundario, de tal manera que el cierre hermético desprendible primario se rompa antes que el cierre hermético desprendible secundario, permitiendo por ello que el contenido de las cámaras de contención de API y diluyentes se mezcle antes de pasar a través de la cámara intermedia y a través del puerto de dispensación. El diseño del recipiente prohíbe o al menos evita sustancialmente la administración de cualquier solución o polvo seco a través del puerto de dispensación hasta que todo el contenido del recipiente se haya mezclado bien, reduciendo por ello errores de medicación asociados con la mezcla por separado de un medicamento con diluyentes. Además, el método descrito de fabricar las bolsas flexibles elimina un proceso de transferencia separado durante la fabricación y el llenado de las bolsas flexibles que requería estructuras adicionales y requisitos de tiempo para mantener las condiciones asépticas, así como un riesgo añadido de contaminación. Es deseable la eliminación de cualquier proceso que tenga posibilidad de exposición a condiciones medioambientales (y posiblemente contaminadas) al formar mezclas de medicamentos dentro de un entorno de farmacia. El proceso de la presente invención de fabricar las bolsas flexibles puede ser realizado

totalmente dentro de la misma atmósfera controlada, sin requerir el control del entorno de transferencia de recipientes separados entre porciones del proceso.

Los recipientes flexibles se pueden formar a partir de una película de plástico claro y flexible con una capa barrera opcional que cubra la cámara de API. La capa barrera puede ser de laminado de lámina de aluminio o un laminado o material opaco de otro modo. La capa barrera opcional puede proporcionar una barrera contra la luz, el oxígeno y la humedad que de otro modo podrían impactar negativamente en la sustancia medicamentosa contenida en la cámara de API.

El proceso descrito proporciona mayor flexibilidad con respecto al tamaño del recipiente, incluyendo mayores volúmenes de las cámaras de API y diluyente, al mismo tiempo que también reduce el tiempo y los costos de fabricación. Como punto de referencia, se hace notar que los recipientes flexibles descritos en dichas patentes pueden proporcionar una cámara de diluyente conteniendo 50 ml de diluyente y una cámara de API conteniendo hasta 4,0 g de un medicamento o API en polvo.

El proceso descrito para fabricar recipientes flexibles permite un mayor tamaño del recipiente, mayores volúmenes de las cámaras, tal como, por ejemplo, solamente, una cámara de diluyente, que puede contener, por ejemplo, 250 ml o más de un diluyente, y un mayor rango de peso/volumen de API, tal como 8,0 g, o más. Se deberá indicar que la cámara de API formada por el proceso descrito puede contener varios tipos o formas de API, tal como líquido, gel, polvo, cápsulas, gránulos, etc. Los recipientes flexibles más grandes que se pueden formar a partir del proceso descrito permiten un volumen de llenado de la cámara de diluyente y un volumen/peso de llenado de la cámara de API para tipos adicionales de medicamentos que no son posibles con los recipientes más pequeños de fabricación convencional. El proceso de fabricación descrito puede manejar de forma continua recipientes como una bolsa mediante aberturas definidas en los extremos superior e inferior de la bolsa. Los recipientes flexibles pueden formarse, esterilizarse, llenarse y sellarse de forma continua en un proceso de fabricación aséptico completamente integrado que puede reducir el desperdicio del proceso y el costo de fabricación asegurando al mismo tiempo más fácilmente las condiciones asépticas.

Las realizaciones descritas del recipiente flexible contemplan el uso de varios materiales capaces de proporcionar un cierre hermético robusto, así como la capacidad de proteger el producto final durante la duración de almacenamiento esperada. El o los materiales de película primarios incluyen varios materiales poliméricos, incluyendo, aunque sin limitación, PET 60/40 6 milésimas, Excel 80/20 8 milésimas, PET/SiOx/80/20 6 milésimas, PET/80/20 6 milésimas, sus combinaciones, etc. En algunas realizaciones, se puede añadir una barrera de óxido de silicio (SiOx) a la estructura de película.

En dispositivos de transporte flexibles convencionales se coloca una capa barrera de lámina de aluminio en la superficie posterior o trasera como una barrera a la luz para las cámaras de diluyentes y API, y en la superficie delantera como una barrera a la luz, posiblemente para la cámara de API solamente. En una realización del recipiente flexible fabricado por el proceso descrito, la barrera de lámina de aluminio puede disponerse en ambos lados o superficies de la cámara de API para obtener las necesarias barreras a la humedad, el oxígeno y la luz con respecto a los ingredientes activos que contiene. Además, la barrera de aluminio en el lado o la superficie delantera del recipiente flexible puede ser desprendible con el fin de permitir la inspección visual del contenido de la cámara de API para observar defectos visuales antes y/o durante la activación y el uso.

El recipiente flexible descrito puede incluir un puerto de salida que tiene una composición de material de 80/20 PP/Kraton. Esta composición evita el daño que pueden producir las excesivas fuerzas de introducción de punzones. Este material también elimina la necesidad de usar un mandril para soportar el puerto de salida durante el proceso de soldadura. El proceso descrito para llenar el recipiente flexible no es adecuado para el uso de un mandril durante el proceso de sellado porque es ventajoso que el puerto de salida mantenga independientemente su forma durante el proceso de sellado. El uso de la mezcla de 80/20 PP/Kraton proporciona un producto acabado más duro que permite que el puerto de salida conserve su forma bajo presión, pero facilita una fuerza aceptable de introducción de punzones.

La materia descrita también incluye realizaciones que proporcionan un proceso de impresión y aplicación post-asépticas que incluye usar material de etiquetas preimpresas que puede acomodar, por ejemplo, ocho colores por etiqueta. Las etiquetas pueden llevar preimpresa la información estándar del producto, si se desea. Datos variables, tales como números de lote legibles por humano y codificados y las fechas de caducidad, pueden imprimirse directamente sobre las etiquetas preimpresas usando un cabezal de impresión TTR negro, por ejemplo. Los datos codificados pueden incluir formatos de código de barras tanto 1-D como 2-D.

El recipiente flexible fabricado según las realizaciones descritas también mantiene la integridad del cierre hermético desprendible primario que separa la cámara de diluyente de la cámara de API hasta el punto de uso. Con el fin de asegurar que el cierre hermético desprendible permanezca intacto durante los procesos normales de transporte y manejo, el recipiente flexible puede plegarse a lo largo del cierre hermético desprendible primario y fijarse. Con el fin de mantener la configuración plegada del recipiente flexible, se le puede aplicar al recipiente flexible una cinta

adhesiva secundaria sensible a la presión. La cinta adhesiva fija el recipiente flexible en la configuración plegada. Pero permite que el usuario final despliegue el recipiente al tiempo del uso.

El sistema de recipiente flexible descrito permite la producción de una variedad de tamaños de recipiente, incluyendo, aunque sin limitación, recipientes que tienen volúmenes de llenado de diluyente de 50 ml, 100 ml, 250 ml y 500 ml o más, por ejemplo.

El recipiente flexible descrito puede incluir cierres herméticos desprendibles primario y secundario que pueden separar la cámara de diluyentes, la cámara de API, y la cámara intermedia delantera del recipiente antes de la activación. En una realización, la anchura del cierre hermético desprendible puede ser de aproximadamente 4,0 mm a aproximadamente 10,0 mm o más. En otra realización, la anchura del cierre hermético desprendible es de aproximadamente 7,0 mm.

Los recipientes flexibles descritos están configurados para transportarse de una manera que proteja los recipientes flexibles en todas las condiciones de transporte esperadas. Se puede usar una variedad de estructuras de caja corrugadas para contener los recipientes flexibles, incluyendo, aunque sin limitación, una caja corrugada de 250 ml destinada a contener 24 recipientes por caja. En una realización, se añade una capa de cera al corrugado. Esta capa de cera minimiza las abrasiones del recipiente primario y la formación de polvo del corrugado durante las condiciones de transporte esperadas. Se puede añadir a las cajas un divisor central en H para estructura.

Las figuras 1 y 2 muestran un recipiente flexible ejemplar que puede fabricarse mediante los sistemas y métodos ejemplares aquí descritos. Con referencia a las figuras 1 y 2, se representa un recipiente ejemplar 10 que se hace según la materia descrita. Aunque el recipiente 10 se puede ver en cualquier orientación, a efectos de explicación, la posición de los compartimientos del recipiente uno con relación a otro se describe con referencia a la orientación de la figura 1 que representa una vista frontal del recipiente flexible, y la figura 2 que representa una vista lateral en sección transversal tomada a lo largo de la línea 2-2 del recipiente flexible de la figura 1. El recipiente 10 se puede formar a partir de una lámina delantera generalmente plana 12 y una lámina trasera o posterior generalmente plana opuesta 14 (representada solamente en la figura 2). Las láminas delantera y trasera 12 y 14 se pueden construir a partir de una sola capa de material flexible o de laminados multicapa de material flexible.

Las láminas 12 y 14 que forman el recipiente 10 pueden facilitarse por separado y disponerse una enfrente de otra a lo largo de un plano común 15 (figura 2). A continuación, las láminas 12 y 14 se sellan juntas a lo largo de un borde periférico común 16 con un cierre hermético permanente. El borde periférico común sellado 16 se extiende alrededor de toda la periferia del recipiente 10 formando una primera cámara 17. La configuración y la anchura del cierre hermético periférico pueden variar. En una superficie superior del recipiente 10 se puede disponer una abertura 18 que permita montar, colgar o colocar de otro modo el recipiente, por ejemplo, en un palo de soporte. Alternativamente, las láminas delantera y trasera 12 y 14 se pueden formar a partir de una sola lámina de película que se pliega y los bordes se sellan mediante cualquier proceso de sellado conocido o que se desarrolle posteriormente.

En la realización ejemplar de las figuras 1 y 2, el recipiente 10 está dividido en tres cámaras separadas: una cámara primera o superior 17, una cámara segunda o intermedia 19 y una cámara tercera o inferior 20, cada una de las cuales puede ser estéril, dependiendo de la aplicación prevista del recipiente 10. Las cámaras superior e intermedia 17 y 19 están separadas una de otra por un primer cierre hermético desprendible 25, mientras que las cámaras intermedia e inferior 19 y 20 están separadas una de otra por un segundo cierre hermético desprendible 26. En otras realizaciones de la materia descrita, solamente se puede disponer un cierre hermético desprendible entre la cámara superior 17 y la cámara intermedia 19. En estas realizaciones, el cierre entre la cámara intermedia 19 y la cámara inferior 20 puede romperse aplicando una fuerza hidráulica producida por el usuario al empujar el contenido de las cámaras superior e intermedia 17 y 19 a la cámara inferior 20.

Un cierre hermético “desprendible”, en el sentido en que el término se usa aquí, es un cierre hermético suficientemente duradero para permitir el manejo normal del recipiente sin que se rompan los cierres herméticos y sin que el contenido de los compartimientos se mezcle involuntariamente, pero que se rompa fácilmente a la manipulación específica, permitiendo la separación de la lámina delantera de la lámina trasera en la región del cierre, bajo la presión hidráulica aplicada manipulando el recipiente, permitiendo por ello la mezcla y la dispensación del contenido del recipiente. Se puede formar un cierre hermético desprendible fundiendo parcialmente el material polimérico presente en las caras interiores contiguas de las láminas delantera y trasera. El cierre se obtiene, por ejemplo, por un proceso de termosellado donde se aplica calor y presión a una zona localizada con tiempos, temperaturas y presiones variables que se describirán con más detalle más adelante. La rotura del cierre hermético desprendible puede permitir que el contenido de las cámaras se mezcle de forma segura sin exposición al entorno o sin que sea contactado por una persona. También se deberá entender que una cámara puede ser más grande que la otra u otras cámaras o que cada cámara puede ser de dimensiones o volumen iguales o sustancialmente similares.

En una aplicación del recipiente 10, el compartimiento superior 17 se llena con un líquido diluyente y el compartimiento intermedio 19 se llena con un medicamento, tal como un ingrediente farmacéutico activo, u otro

ingrediente nutricional o suplementario que ingerirá el usuario o paciente y que se puede disponer en cualquier forma, incluyendo una forma de líquido, gel, gas o sólido. El compartimiento inferior 20 puede funcionar como una interfaz de seguridad para un puerto de salida 30 y permanece vacío hasta que el recipiente se prepara para uso. En esta realización, la cámara superior 17 puede contener un diluyente o diluyentes líquidos mientras que la cámara intermedia 19 puede contener el medicamento, ingrediente farmacéutico activo (API), ingrediente nutricional, u otro ingrediente suplementario, que pueden ser un polvo seco, un gel, un sólido o un líquido.

Un procedimiento y aparato para fabricar el recipiente 10 de las figuras 1 y 2 se describirá ahora en conexión con la figura 3. El aparato y el procedimiento descritos están adaptados para que sean adecuados para fabricar recipientes con láminas delantera y trasera que tienen películas laminadas de una sola capa o de capas múltiples. Además, se deberá entender que el número, la forma, la configuración y la posición de los cierres herméticos de recipientes se pueden cambiar debido a la disposición modular de los componentes de la figura 3.

La figura 3 es una vista semiesquemática en planta de una realización ejemplar de un sistema o máquina de fabricación continua de recipientes en línea 300 que representa la disposición y la colocación de varias estaciones de formación de cierre hermético, rollos de suministro de lámina de película primaria, estaciones de irradiación de haz de electrones, estaciones de carga de API, etc. La figura 3 representa un módulo de rollo de película de bolsa 302 que proporciona material para las láminas delantera y trasera del recipiente. El módulo de rollo de bolsa 302 está montado en el extremo de admisión de la máquina de fabricación de recipientes 300 de modo que se puede cargar una película de bolsa primaria sobre la sección de formación de bolsa de la línea de producción. Las operaciones de carga de película pueden estar automatizadas, cuando sea apropiado, según el resto de los procesos de línea. Se puede disponer un mecanismo de empalme (no representado) para operación continua, y se puede prever una suficiente acumulación de película para permitir tiempos apropiados de cambio de rollo. Pueden usarse guías visuales, instrucciones o un diseño intuitivo de la máquina para el ensartamiento apropiado y la carga de rollos de película primaria. Las ayudas mecánicas deseadas para la manipulación y el manejo de los rollos no deberán interferir con la operación normal del equipo. La tensión y el seguimiento del rollo de película primaria pueden controlarse y supervisarse. Pueden preverse todas las alarmas apropiadas, incluyendo, aunque sin limitación, rotura de lámina o pérdida de tensión.

Un acumulador de película 304 recibe la película del módulo de película de bolsa 302 y la alimenta a un rodillo limpiador 306 que limpia las películas antes de darles forma y convertirlas en recipientes. Por ejemplo, se pueden mantener limpiadores de lámina por contacto y un suministro de aire ionizado en la estación de carga de película primaria para mantener un entorno limpio con mínima acumulación de partículas sobre el rollo de película primaria. Los limpiadores de lámina pueden ser supervisados automáticamente y pueden alertar a los operadores cuando se desea una intervención periódica (es decir, cambios de papel adhesivo).

La máquina de fabricación 300 también puede incluir un módulo 309 en el que la lámina desprendible se carga sobre la sección de formación de bolsa de la línea de producción. El módulo 309 incluye un rollo de lámina 310 y un acumulador 312 que alimenta la lámina a un cortador de troquel rotativo 318 que se facilita para cortar la lámina en la forma deseada. En esta etapa, la lámina desprendible es dividida/cortada a su configuración final y es transportada para soldadura sobre la película primaria. Las operaciones de carga de lámina pueden ser automatizadas, cuando sea apropiado con el resto de los procesos de línea. Puede disponerse un mecanismo de empalme para operación continua. Se facilita una suficiente acumulación de lámina para permitir tiempos apropiados de cambio de rollo. Pueden usarse guías visuales, instrucciones o un diseño intuitivo de la máquina para el ensartamiento y la carga apropiados de rollos de película primaria. El módulo 309 también puede incluir un componente para indicar a los operadores cuándo un rollo de lámina desprendible está a punto de agotarse y es deseable y puede implementarse la intervención del operador. Las ayudas mecánicas deseadas para la manipulación y el manejo del rollo no interfieren con la operación normal del equipo. La tensión y el seguimiento del rollo de lámina desprendible pueden ser controladas y supervisadas. Pueden facilitarse todas las alarmas apropiadas, incluyendo, aunque sin limitación, rotura de lámina o pérdida de tensión. El corte y la separación de lámina desprendible pueden ser supervisados de forma continua con respecto a la correspondencia inadecuada o corte final inadecuado. Pueden usarse alarmas visuales y audibles para indicar de inmediato a los operadores que emprendan una acción correctora de los errores o deficiencias. Las operaciones de corte pueden diseñarse para minimizar la generación de materia particulada (PM) y para evitar que la PM caiga sobre el producto. El módulo 309 también puede incluir un sistema automático de extracción de desperdicios 320.

La máquina de fabricación de recipientes 300 también puede incluir un plegador de película 308 que pliega la película primaria para formar una bolsa que da lugar al recipiente flexible. Una alternativa es usar dos rollos de película primaria y juntarlos, lo que puede proporcionar un método más fácil de mantener la alineación y evitar atascos. La película primaria puede plegarse a lo largo de la línea central de una lámina primaria. La orientación de la película deberá mantenerse adecuadamente en todo momento. En una realización, las tiras de lámina desprendible opuestas se mantienen en alineación dentro de aproximadamente +1,5 mm cuando se juntan. Puede supervisarse el excesivo ‘avance’ de la película. Se pueden poner alarmas visuales y audibles para indicar a los operadores cuándo se desee su intervención. Pueden supervisarse las roturas, los atascos o la pérdida de tención de la lámina. Se pueden poner alarmas apropiadas para indicar a los operadores cuándo es deseable su operación.

También se puede disponer una estación de corte y soldadora de lámina 314. En esta etapa, la lámina desprendible cortada puede sellarse a la lámina de película primaria. La lámina desprendible puede ponerse en correspondencia adecuada y colocarse sobre la película primaria. Pueden usarse alarmas visuales y audibles para alertar a los operadores acerca de cualesquiera problemas de alineación que requieran la intervención del operador. La posición de la soldadora de lámina desprendible puede ser ajustable y acomodar los cambios de configuración del producto que sean necesarios. Todos los parámetros relevantes del proceso, tales como la temperatura, la presión y el tiempo de parada, pueden ser supervisados de forma continua y controlados individualmente en esta estación, de forma manual o automática, por un controlador tal como una CPU, PLC u otro. Pueden usarse alarmas visuales y audibles para alertar a los operadores acerca de cualesquiera parámetros del proceso fuera de especificación. El sistema puede estar configurado para compensar las condiciones de parada y arranque de la máquina para evitar la soldadura excesiva o insuficiente de la lámina desprendible al recipiente primario.

La máquina 300 también puede incluir una estación de cierre hermético desprendible primario 316. En esta estación, la máquina 300 puede estar configurada para aplicar automáticamente el cierre hermético desprendible primario entre la cámara de diluyentes y medicamento/API. La película primaria puede ponerse en correspondencia adecuada y colocarse en la estación de cierre hermético desprendible. El utillaje de cierre hermético desprendible puede proporcionar una anchura mínima del cierre hermético desprendible de 7 mm, por ejemplo. Todos los parámetros relevantes del proceso, tales como la temperatura, la presión y el tiempo de parada, pueden ser supervisados y controlados individualmente. Pueden usarse alarmas visuales y audibles para alertar a los operadores acerca de cualesquiera parámetros del proceso fuera de especificación. Puede haber una estación de refrigeración y supervisarse a voluntad.

La máquina 300 también puede incluir una estación de soldadura de cierre hermético perimétrico (lado) 330. En esta estación 330, la máquina 300 aplicará automáticamente los cierres herméticos perimétricos laterales en cada recipiente. La película primaria puede ponerse en correspondencia adecuada y colocarse en la estación de cierre hermético desprendible 316. Todos los parámetros relevantes del proceso, tales como la temperatura, la presión y el tiempo de parada, pueden ser supervisados y controlados individualmente. Pueden usarse alarmas visuales y audibles para alertar a los operadores acerca de cualesquiera parámetros del proceso fuera de especificación. Puede haber una estación de refrigeración 332 y supervisarse a voluntad. Si se usa una estación de refrigeración, puede diseñarse para evitar la condensación.

La máquina también incluye una estación de corte 322 que puede incluir una estación de troquelado, una estación de corte de esquinas y una estación de corte lateral. La estación de corte 322 corta automáticamente los bordes de los recipientes y sirve para abrir el lado plegado del recipiente. Estas estaciones también pueden determinar la longitud general de cada recipiente flexible. La posición de las cuchillas de corte puede estar adecuadamente marcada y situada con respecto a cada uno de los recipientes de dimensiones diferentes. Si se usa una cuchilla térmica, todos los parámetros relevantes del proceso pueden ser supervisados. El humo potencial producido por este proceso puede ser extraído adecuadamente. Todo el desperdicio generado puede sacarse automáticamente en la estación 324.

Los recipientes formados entran ahora en una estación de transferencia de bolsa 340 para transferencia a una unidad de esterilización por haz de electrones. La estación de transferencia de bolsa 340 transfiere recipientes flexibles individuales (parcialmente formados) sobre un soporte de bolsa de haz de electrones 342. Este mecanismo puede acomodar cada uno de los recipientes de diferentes dimensiones. Todas las bolsas no adecuadamente formadas en las estaciones anteriores pueden ser rechazadas antes de la transferencia. El portador de bolsa 342 puede orientarse adecuadamente y abrirse para recibir recipientes formados, como se ha descrito anteriormente. Los recipientes flexibles pueden colocarse adecuadamente en el mecanismo portador y la orientación positiva puede mantenerse durante todo el proceso de transferencia. El portador de bolsa 342 puede cerrarse y retenerse adecuadamente a voluntad.

El portador de bolsa 342, que también puede denominarse carro, fija los recipientes formados o bolsas cuando son procesados a través del equipo de haz de electrones. En una realización, el portador 342 transportará los recipientes formados a través del proceso de haz de electrones a una velocidad de 36 m/min o una velocidad equivalente de 60 bolsas por minuto. El portador 342 también puede estar configurado para girar 180° (y posiblemente 360° o más, si se desea) durante el proceso de haz de electrones con el fin de exponer múltiples lados de las bolsas formadas a la radiación esterilizante minimizando al mismo tiempo la sobreexposición de la película primaria. Esta rotación puede realizarse en el eje longitudinal de la bolsa. Alternativamente, un mecanismo de lanzadera 341 puede estar configurado para girar la bolsa durante el proceso de haz de electrones (180°, 360° o más, si se desea). En una realización, el portador 342 está configurado de modo que los recipientes estén montados horizontalmente (planos) para el procesamiento con haz de electrones. En otra realización, el portador 342 está configurado de modo que las bolsas estén montadas verticalmente para el procesamiento con haz de electrones. Varias realizaciones del portador están configuradas para realizar un rango de movimiento, incluyendo, aunque sin limitación, la rotación de 0 a 360 grados alrededor de alguno o todos los ejes x, y y z, incluyendo, aunque sin limitación, el eje longitudinal de la bolsa.

La cámara y el proceso de esterilización con haz de electrones se describirán ahora con más detalle. La cámara de haz de electrones lleva a cabo la esterilización de los recipientes formados flexibles antes del llenado y la formación

finales y/o antes de la entrada a una red de aisladores para carga del medicamento/API. Todos los parámetros relevantes del proceso pueden ser supervisados. Pueden usarse alarmas visuales y audibles para alertar a los operadores acerca de cualesquiera parámetros del proceso fuera de especificación. El portador de bolsa 342 puede estar configurado para girar 180 grados durante el proceso para exponer por igual ambos lados del recipiente flexible. Este proceso de volteo puede ser supervisado adecuadamente y operar en un modo a prueba de fallos. Puede rechazarse cualquier recipiente que no corresponda positivamente a una rotación. La formación de chispa, la formación de arco, los picos de voltaje/corriente u otras anomalías del proceso consecuentes a la operación de haz de electrones pueden ser supervisados y alertarse de ellos. Si se producen, todos los recipientes afectados durante ese ciclo pueden ser rechazados adecuadamente. Deberán ponerse en práctica todas las precauciones de seguridad y protección de la máquina relacionadas con la radiación de haz de electrones, subproductos de rayos X y subproductos de ozono del proceso. El blindaje será suficiente para evitar cualquier escape de radiación. Se contempla la utilización de un depurador de ozono en el sistema de escape. El sistema ofrece la capacidad de recoger muestras aleatorias de bolsas antes de la estación de haz de electrones, durante la producción normal. Esta característica se puede incorporar al sistema. Las bolsas recogidas con dosímetros pueden sacarse de línea unos pocos días antes de los estudios de cualificación de dosimetría. Las bolsas pueden hacerse a partir de pasadas de producción recientes y de tres lotes separados, a voluntad. El sistema puede estar configurado para tener la capacidad de cargar bolsas provistas de dosímetro antes de la estación de haz de electrones, procesar con haz de electrones, y recoger las bolsas irradiadas. Esto se puede incorporar al sistema como un modo de cualificación o modo manual. Esto no puede hacerse durante la producción normal. Sin embargo, cuanto más rápido y más fácil sea este paso, más rápida será la vuelta a la producción. El muestreo puede tener lugar después de la limpieza, pero antes de la descontaminación. El sistema puede tener la capacidad de realizar pasadas de validación con administración de dosis desde 2 kGy a 60 kGy. La administración de dosis puede ser exacta a +10% o 1 kGy, lo que sea mayor. El sistema puede estar configurado para asegurar la no exposición a plomo. En otros términos, el blindaje al plomo puede estar dentro del acero inoxidable del que se hace el sistema. El sistema puede estar configurado con la capacidad de supervisar la velocidad de la cinta transportadora, el consumo de potencia de haz de electrones, las tasas de pulso y la formación de chispa. El sistema también puede incluir un modo a prueba de fallos en el caso de superar el nivel de ozono de 0,3 ppm en la sala u otra emergencia.

La máquina también proporciona un módulo de transferencia de recipientes 344 para transferir los recipientes desde el mecanismo de transporte de haz de electrones a una estación de llenado y/o el aislador 370. Este módulo 344 transfiere recipientes individuales desde la cámara de haz de electrones para introducción a la estación de llenado y/o el aislador 370. El mecanismo 344 puede acomodar cada uno de los recipientes de diferentes dimensiones. El mecanismo de transporte puede estar adecuadamente orientado y abrirse para sacar recipientes de la cámara de haz de electrones. Los recipientes pueden estar adecuadamente orientados y colocados en la zona de estadiaje antes de la entrada a la estación de llenado y/o el aislador 370. Los recipientes pueden estar adecuadamente orientados y fijados sobre el mecanismo de transporte principal. El proceso de transferencia puede estar configurado de modo que no se ponga en peligro la esterilidad del sistema de llenado y/o la red principal de aisladores. En la realización de la figura 3, los recipientes se desplazan dentro de la estación de llenado y/o el aislador 370 en una dirección hacia la izquierda.

El sistema de fabricación descrito puede incluir varios mecanismos para abrir la bolsa para llenar la cámara de medicamento/API. En una realización, representada en la figura 3, un mecanismo de apertura 346 utiliza ventosas accionadas para separar la película primaria antes de la dispensación de polvo o líquido a las cámaras. Otras realizaciones para abrir la bolsa o las cámaras incluyen usar pinzas para separar las películas laminadas opuestas, utilizar la gravedad para separar las películas laminadas opuestas, usar energía de vibración dirigida o enfocada para separar las películas laminadas opuestas, usar fuerza magnética para separar las películas laminadas opuestas, usar fluido dirigido para separar las películas laminadas opuestas, etc.

La máquina también incluye un aislador 348 para llenar el recipiente con el medicamento/API. Así, una vez que la película o películas laminadas han sido abiertas o separadas una de otra de otro modo, la cámara estará abierta y expuesta y preparada para su llenado. Entonces se puede mover o dirigir una boquilla de inyección hacia el extremo abierto e inyectar el medicamento/API a la cámara a través de la abertura. La abertura está conformada de manera que sea suficientemente grande para minimizar el derrame y promover la rápida transferencia del fluido, incrementando por ello la velocidad del proceso general. También puede incorporarse fácilmente un depurador de nitrógeno al proceso inmediatamente antes de introducir el medicamento/API, etc. El proceso de lavado también puede ser más rápido que el conocido en los procesos convencionales de formación de bolsas flexibles debido a la abertura relativamente grande en la cámara superior que recibe (y quita) el depurador de nitrógeno.

Ahora se describirá con más detalle una realización de la estación de llenado/aislador de medicamento/API 370. Este módulo es responsable de introducir el medicamento/API en polvo a la cámara de medicamento/API de los recipientes. Además, la construcción de un cierre hermético desprendible secundario puede realizarse en esta estación. La estación de llenado de polvo puede diseñarse para minimizar o eliminar piezas de cambio. El nivel de polvo en cada tolva de llenado puede ser supervisado y controlado de forma continua. En caso de que el nivel de polvo de cualquier tolva individual caiga por debajo de los niveles mínimos deseados para mantener un proceso de llenado eficiente, se pueden usar alarmas audibles y visuales para alertar a los operadores acerca de su intervención. La tolva anómala puede ser identificada positivamente por el controlador de sistema. El peso deseado

del polvo de llenado distribuido a cada recipiente flexible por el sistema de llenado puede ser controlado individualmente y cambiarse mediante la HMI usando controles de seguridad apropiados. El mecanismo de llenado de polvo deberá ser capaz de dispensar exactamente el peso de polvo de llenado deseado dentro del rango ejemplar y la exactitud deseada siguientes:

Peso de llenado deseado (g)
0,05
0,50
1,00
2,00
4,00
8,00

Se puede tener la capacidad de comprobar periódicamente el peso del medicamento/API introducido a los recipientes. El mecanismo de llenado de medicamento/API en polvo puede ser capaz de recibir realimentación periódica del proceso de comprobación de peso y ajustarlo cuando sea necesario. Todos los parámetros críticos del proceso de dosificación pueden ser supervisados de forma continua, cuando sea apropiado. Estos parámetros pueden incluir servo carga, rotación de tornillo, rotación de escobilla, etc. El mecanismo de dosificación de medicamento/API en polvo puede proporcionar un mecanismo para minimizar la posible formación de polvo del producto. La línea de llenado del medicamento/API en polvo puede estar debajo de la zona donde estará situado el cierre hermético desprendible secundario. Se puede usar mecanismos de blindaje o boquillas de llenado para evitar la excesiva acumulación de polvo encima de la línea de cierre hermético desprendible secundario. La construcción del cierre hermético desprendible secundario puede realizarse inmediatamente después de la dosificación del polvo y en la misma estación. El movimiento del recipiente deberá minimizarse antes de la aplicación del cierre hermético desprendible secundario. El utillaje de cierre hermético desprendible puede proporcionar una anchura mínima del cierre hermético desprendible de 7 mm. Todos los parámetros relevantes del proceso, tales como la temperatura, la presión y el tiempo de parada, pueden ser supervisados y controlados individualmente. Pueden usarse alarmas visuales y audibles para alertar a los operadores acerca de cualesquiera parámetros del proceso fuera de especificación.

Las realizaciones descritas también contemplan un medicamento/API líquido en lugar de un sólido o polvo. Un módulo y proceso ejemplares del sistema de llenado de líquido se describirán ahora con más detalle. Este módulo es responsable de introducir líquido a una cámara de los recipientes. Además, el cierre hermético desprendible secundario puede realizarse en esta estación. La estación de llenado de líquido puede diseñarse para minimizar o eliminar el cambio de piezas. Pueden diseñarse boquillas de llenado para minimizar el goteo. El goteo no deberá contaminar las superficies de sellado. Puede incorporarse un recipiente de líquido o depósito de compensación para evitar la parada de la operación de llenado. El líquido disponible puede ser supervisado de forma continua mediante un mecanismo apropiado tal como la masa o el volumen. Alarmas audibles y visuales pueden alertar a los operadores para que bajen los niveles de líquido cuando se desee su intervención para evitar la parada del equipo de llenado. El volumen líquido distribuido a cada recipiente por el sistema de llenado puede ser controlado individualmente y cambiarse a través del sistema usando controles de seguridad apropiados. El mecanismo de llenado de líquido puede ser capaz de proporcionar realimentación continua acerca del volumen de líquido distribuido a cada recipiente. Las propiedades del líquido dosificado pueden tomarse en consideración si se usan sensores de flujo másico para realimentación. Puede incorporarse al sistema la capacidad de mantener formulaciones estándar y de verificar la exactitud de la realimentación continua. El mecanismo de llenado de líquido puede ser capaz de dispensar exactamente los volúmenes de líquido deseados dentro del rango y la exactitud deseados siguientes:

Volumen de llenado deseado (cc)
0,50
1,0
3,0
6,0

El mecanismo de dosificación de líquido puede proporcionar un mecanismo para minimizar la salpicadura de líquido y la formación de espuma. La línea de llenado de líquido puede estar debajo de la zona donde el cierre hermético desprendible secundario estará situado. Se puede usar mecanismos de blindaje o boquillas de llenado para evitar la excesiva acumulación de líquido encima de la línea de cierre desprendible secundario. La construcción del cierre hermético desprendible secundario deberá realizarse inmediatamente después de la dosificación del líquido en la misma estación. El movimiento del recipiente deberá minimizarse antes de la aplicación del cierre hermético desprendible secundario. El utillaje de cierre hermético desprendible puede proporcionar una anchura mínima del cierre hermético desprendible de 7 mm. Todos los parámetros relevantes del proceso, tales como la temperatura, la presión y el tiempo de parada, pueden ser supervisados y controlados independientemente. Se utilizarán alarmas

visuales y audibles para alertar a los operadores acerca de cualesquiera parámetros del proceso fuera de especificación.

A continuación, el recipiente se sella en una estación de sellado desprendible 350. La máquina 300 también incluye una estación de inserción y soldadura de puerto 352 para instalar el puerto de salida del recipiente. Ahora se describirá una estación y proceso ejemplares de inserción y sellado de puerto. Este módulo es responsable de orientar los puertos de recipiente en el recipiente y de sellar permanentemente la cámara situada hacia delante. Los puertos individuales pueden estar adecuadamente orientados y colocados. Los puertos de salida pueden suministrarse a la red de aisladores en un paquete a granel sin orientación. La estación de inserción de puerto y el mecanismo de sellado pueden ser capaces de minimizar la generación de materia particulada (PM) y de proporcionar un mecanismo para evacuar cualquier PM generada debido a las operaciones normales de manejo de orificio. Un puerto (1) puede estar exactamente colocado en la cámara situada hacia delante de cada recipiente. La posición final de los puertos puede cumplir todos los dibujos y especificaciones de producto aplicables que se proporcionen. El puerto de salida puede sellarse permanentemente al recipiente y finalizarse cualesquiera operaciones de soldadura final. Las soldaduras finales pueden estar libres de cualesquiera defectos funcionales tal como escapes, arrugas, burbujas, arrugas o vacíos. Se pueden evitar los defectos visuales tales como excesivo rayado o abrasión. Todos los parámetros relevantes del proceso, tales como la temperatura, la presión y el tiempo de parada, pueden ser supervisados y controlados independientemente. Pueden usarse alarmas visuales y audibles para alertar a los operadores acerca de cualesquiera parámetros del proceso fuera de especificación.

A continuación, se facilita un módulo de inversión de bolsa 354 que invierte las bolsas en preparación para la introducción de líquido. El módulo 354 es responsable de orientar el recipiente para introducción de diluyente. El recipiente puede estar orientado con la abertura de la cámara de diluyente presentada a la estación de llenado de diluyente. Cada recipiente puede estar adecuadamente orientado y en correspondencia positiva usando un mecanismo a prueba de fallos. El módulo de rotación/inversión 354 puede estar configurado de modo que no dañe ninguna porción de los recipientes. Los cierres herméticos desprendibles primario y secundario pueden estar protegidos contra la fuerza excesiva durante el proceso de rotación. Los puertos de salida pueden estar protegidos contra rayas, abrasión o marcas. La integridad de las barreras de lámina extraíble no deberá ponerse en peligro. El proceso puede estar configurado para evitar cualquier introducción de materia particulada a la cámara de diluyente durante el procesado. Puede usarse el blindaje que sea apropiado.

A continuación, se llena el recipiente con un líquido, tal como un diluyente, en una estación de llenado de líquido 356. Como se ha descrito anteriormente en conexión con el aislador de introducción de medicamento/API 348, la estación de llenado de líquido 356 puede incluir boquillas para llenar los recipientes con un diluyente. Un sistema y proceso ejemplares de llenado de diluyente se describirán ahora con más detalle. Este módulo es responsable de introducir diluyente a la cámara de diluyente de los recipientes. La estación de llenado de líquido puede estar diseñada para minimizar o eliminar el cambio de piezas. La estación puede incluir los elementos siguientes: boquillas de llenado diseñadas para minimizar el goteo y de tal manera que el goteo no contamine las superficies de sellado; y un recipiente de diluyente líquido o depósito de compensación incorporado para evitar la parada de la operación de llenado. El diluyente líquido disponible puede ser supervisado de forma continua a través de medios apropiados tales como sensores de masa o volumen. Alarmas audibles y visuales pueden alertar a los operadores para que bajen los niveles de líquido cuando se desee su intervención para evitar la parada del equipo de llenado. El volumen de diluyente líquido distribuido a cada recipiente puede ser controlado individualmente y puede cambiarse mediante el sistema usando controles de seguridad apropiados. El mecanismo de llenado de diluyente líquido puede ser capaz de proporcionar realimentación continua acerca del volumen de líquido distribuido a cada recipiente. Las propiedades del líquido distribuido pueden tomarse en consideración si se usan sensores de flujo másico para realimentación. Se puede incorporar al sistema la capacidad de mantener las formulaciones estándar y de verificar la exactitud de la realimentación continua. El mecanismo de llenado de líquido puede ser capaz de dispensar exactamente los volúmenes de líquido deseados dentro del rango y la exactitud deseados siguientes:

Volumen de llenado deseado (ml)	Tolerancia (ml)
55,0	±2,0
108,0	±2,0
267,0	±2,0

El mecanismo de dosificación de diluyente líquido puede estar configurado para minimizar la salpicadura de líquido y la formación de espuma. Pueden usarse mecanismos de blindaje o boquillas de llenado a voluntad.

Los recipientes pasan después a una estación de sellado 358 donde se aplica un sellado final que sella la abertura superior del recipiente después de haber depositado el diluyente en la cámara de diluyente del recipiente flexible. En una realización, la estación de sellado 358 se facilita para completar el sellado del perímetro del recipiente en la cámara de diluyente. En este paso, el movimiento del recipiente deberá minimizarse antes de la aplicación del sellado final. En una realización, donde el tiempo de procesado lo permita, el sellado final puede realizarse en la misma estación que la introducción de diluyente para evitar el movimiento y la salpicadura del producto. El recipiente puede sellarse permanentemente en este punto. Las soldaduras finales que sellan el perímetro de la cámara de diluyentes deberán carecer de cualesquiera defectos funcionales tales como escapes, arrugas, burbujas, pliegues o

vacíos, así como defectos visuales tales como excesivo rayado o abrasión. El proceso para el sellado final de la bolsa también incluye supervisión y control de varios parámetros del proceso, tales como la temperatura, la presión y el tiempo de parada. En una realización, el proceso también incluye alarmas visuales y/o audibles que sirven para alertar a los operadores acerca de cualesquiera parámetros del proceso fuera de especificación. Las operaciones de corte final o perforación para colgar que se realicen en esta etapa pueden efectuarse de una manera que minimice la generación de materia particulada (PM). Los recipientes pasan después a una estación de transferencia de bolsa 360 para transferencia a lo largo de un transportador 362 que prepara los recipientes para el envasado.

Las realizaciones descritas para fabricar un recipiente flexible incluyen un proceso para sacar los recipientes individuales del mecanismo de transporte principal y orientar los recipientes para salida de la red de aisladores. En este paso del proceso, los recipientes pueden orientarse y sacarse del mecanismo de transporte principal sin crear esfuerzo excesivo en el sistema del recipiente. Hay que procurar evitar cualquier abrasión, rayado o marcas excesivos en el recipiente primario o puerto de salida. La orientación de los recipientes puede mantenerse según sea apropiado para la salida del aislador.

Los recipientes flexibles pueden salir del aislador de tal manera que se evite que entre contaminación potencial en la red de aisladores estériles. Esto se puede facilitar aplicando y manteniendo presión positiva a través de las aberturas de entrada. Todos los parámetros relevantes del procesado, tales como la temperatura, la presión y el tiempo de parada, pueden ser supervisados y controlados independientemente. Pueden usarse alarmas visuales y audibles para alertar a los operadores acerca de cualesquiera parámetros del proceso fuera de especificación.

Las realizaciones descritas para fabricar un recipiente flexible también pueden incluir un proceso para realizar pruebas de aceptación en fábrica en las instalaciones del proveedor para verificar que la línea de acabado es aceptable y cumple las especificaciones deseadas. Las pruebas de aceptación en fábrica pueden incluir un examen documentado del diseño del equipo y una determinación de la calibración del equipo. La información obtenida de este examen puede ser usada para establecer procedimientos escritos que cubran la preparación del equipo, el ajuste, la calibración, el mantenimiento, la supervisión y el control.

Las pruebas de aceptación en fábrica también incluyen los pasos de: hacer inventario de los componentes principales enumerados en las facturas de materiales presentadas por el proveedor; identificar las utilidades del equipo deseado, sus tamaños, presiones, velocidades de flujo, etc, y sus posiciones de conexión; la inspección de las hojas de certificación de material proporcionadas para los componentes del sistema; la revisión de las especificaciones de los componentes principales para asegurar la conformidad con dicha especificación; la revisión del etiquetado de los componentes; la revisión del paquete de documentación; la revisión del equipo crítico o los ajustes necesarios para asegurar la operación apropiada del equipo; y una prueba “en seco” sin componentes realizada durante un tiempo predeterminado.

Uno de los objetivos de las pruebas de aceptación en fábrica es determinar adecuadamente si se puede hacer que la máquina cumpla los requisitos de las pruebas de cualificación (IQ/OQ/PQ) en las condiciones operativas reales.

Se describirá una realización de un aislador de procesamiento principal y proceso. Este módulo encierra todos los procesos asépticos y sirve como la barrera primaria a contaminación microbiana en el producto final. El recinto aislador puede cumplir todos los requisitos de Aisladores ISO 5 y puede incluir lo siguiente: puertas de policarbonato; construcción 340 SS; cierres herméticos positivos por puertas de acceso/cierres herméticos de control de vacío o compresión; orificios de guantes; ser capaz de extracción/sustitución aséptica de los guantes; cascada de presión positiva; requisitos de limpieza; drenaje central; manejo de aire/cambios de aire; y mínimo volumen/espacio muerto.

A continuación, se describirá la compatibilidad VHP. El sistema puede tener los elementos siguientes: unidades de descontaminación incorporadas; capacidad de reserva, posibilidad de conectar una unidad portátil en caso de fallos de la unidad incorporada; reducción log seis frente a reducción log 4; y ppm de aireación deseados.

Ahora se describirá una realización de un mecanismo de transporte principal con más detalle. Este módulo proporciona un método principal para transportar los recipientes a través de todo el proceso de producción aséptica. Este mecanismo puede incluir la capacidad de girar verticalmente el recipiente 180° con el fin de presentar las aberturas del recipiente a la operación de llenado apropiada. El mecanismo de transporte puede orientarse adecuadamente y abrirse para recibir recipientes de la cámara de haz de electrones. El mecanismo de transporte puede estar diseñado para acomodar el desgaste y el rasgado normales que pueden producirse con el tiempo. El desgaste y el rasgado normales no deberán afectar a la exactitud y al rendimiento generales del sistema a condición de que se realice el mantenimiento regular programado. El mecanismo de transporte puede ser capaz de manejar todos los tamaños de recipiente aplicables. El cambio de piezas y los cambios de herramientas pueden minimizarse o eliminarse cuando sea aplicable. La posición y la orientación de cada recipiente flexible pueden registrarse positivamente y controlarse durante todo el proceso aséptico. La posición y la orientación de los recipientes pueden ser identificadas y rastreadas positivamente para operación a prueba de fallos y operaciones controladas de parámetros críticos. Cualquier recipiente que no puede ser identificado positivamente puede ser considerado como recipiente rechazado. También puede ser rechazado cualquier recipiente no identificado positivamente que no haya

completado etapas de procesamiento críticas. El recipiente puede permanecer en el mecanismo de transporte hasta la posición de rechazo más apropiada a condición de que pueda ser rastreado de forma continua durante todo el proceso. De otro modo, cada recipiente deberá ser sacado inmediatamente del mecanismo de transporte. Los productos pueden ser procesados secuencialmente durante toda la operación aséptica sin desviación. El mecanismo de transporte podrá lavarse y diseñarse para ser descontaminado usando un proceso de peróxido de hidrógeno vaporoso. El diseño aséptico limpio puede aplicarse a los elementos del mecanismo de transporte. El mecanismo de transporte puede ser no intrusivo a cada uno de los otros procesos asépticos críticos. No es aceptable ninguna interferencia con otras funciones de procesamiento durante las condiciones operativas normales.

La figura 4 representa un diagrama de flujo de proceso que ilustra el proceso para formar, llenar, sellar y envasar asépticamente un recipiente flexible según una realización de la materia descrita. El concepto de fabricación relativo al sistema de recipiente flexible puede incluir un proceso aséptico integrado de formación, esterilización, llenado y sellado. La figura 4 representa una realización de un diagrama de flujo de proceso preliminar y disposición de equipo para la fabricación de recipientes flexibles según principios de la materia descrita.

En la figura 4, el proceso comienza en el paso 402. En este paso, el proceso de formar el recipiente puede tener lugar en una sala limpia ISO 8 (Clase 100.000) bajo barras de filtración y deionización HEPA localizadas según sea necesario o deseable. Se cargan rollos de película primaria y material barrera de aluminio en el equipo de formación. A continuación, en el paso 404a y 404b, el lado de contacto opuesto y el lado de contacto interno de la película primaria pueden limpiarse usando un sistema de rodillo de contacto y acumularse a través de una serie de rodillos. En el paso 406, una tira de lámina desprendible de aluminio que cubre la cámara de API puede recortarse a tamaño y laminarse en tiras a la película primaria con una soldadura extraíble. La lámina se puede cargar de forma manual o automática en este paso.

A continuación, en el paso 408, la película se pliega y la lámina se corta a troquel en dos tiras y se dirige a dos elevaciones diferentes, encima y debajo de la película. La lámina se corta entonces a longitud y es transferida a la película de recipiente y soldada a la parte superior y la parte inferior de la película plegada.

En el paso 410 puede crearse el cierre hermético desprendible primario que separa la cámara de diluyente de la cámara de medicamento. El cierre hermético desprendible primario se puede formar en una línea recta perpendicular a ambos lados de las películas laminadas, o se puede curvar, en zigzag u otra forma. A continuación, en el paso 412, la película primaria plegada puede sellarse a lo largo de la longitud de la película para crear los cierres herméticos perimétricos laterales. En otra realización, la película primaria puede alinearse encima de una película secundaria, y las dos películas pueden soldarse o sellarse de otro modo a lo largo de la longitud de cada lado. En otra realización, el cierre hermético desprendible primario se forma antes del sellado perimétrico.

En los pasos 414 y 416, los recipientes individuales vacíos pueden cortarse y separarse del rollo de película primaria y colocarse en el paso 420 para carga automática a una zona estéril. Además, en una realización, en el paso 418, los residuos del paso de corte pueden quitarse mecánicamente de la línea de proceso.

En este momento del proceso, el recipiente flexible es conformado con una cámara superior que tiene un perímetro parcialmente sellado con una abertura formada en un extremo superior de la cámara superior, y una cámara inferior enfrente de la cámara superior, teniendo igualmente la cámara inferior un perímetro parcialmente sellado, pero con una abertura formada en un extremo inferior de la cámara inferior. La cámara superior puede estar separada de la cámara inferior por el cierre hermético desprendible primario y la abertura en la cámara superior puede estar diametralmente enfrente de la abertura de la cámara inferior. Así, la porción laminada en este momento se puede formar en forma sustancial de H según se ve desde delante del recipiente flexible parcialmente construido. A continuación, en el paso 422, las cualidades de sellado del recipiente pueden evaluarse y las bolsas defectuosas pueden sacarse de la línea de montaje.

A continuación, en el paso 424, los recipientes flexibles son transferidos a una cámara de interfaz que proporciona una interfaz entre la zona de formación de recipiente de la línea de producción y la cámara de haz de electrones. En este paso, en una realización, el recipiente flexible parcialmente construido puede ser manipulado entonces de tal manera que el recipiente flexible parcialmente construido se coloque en una orientación vertical (es decir, la abertura de la cámara superior mira hacia arriba mientras que la abertura de la cámara inferior mira hacia abajo). La manipulación puede lograrse utilizando varios controladores, tales como una unidad central de procesamiento (CPU), servidor, ordenador personal (PC), mecanismos controlados por lógica programable (PLC), elementos robóticos, y otros dispositivos. El controlador puede estar configurado para proporcionar direcciones y/o potencia a varios dispositivos mecánicos para efectuar la manipulación deseada del recipiente flexible parcialmente construido. Por ejemplo, se puede disponer brazos mecánicos que incluyan ventosas que puedan agarrar el recipiente flexible parcialmente construido y colocarlo sobre un mandril. El mandril puede incluir una boquilla neumática que administre una cantidad de fluido, tal como gas nitrógeno, que hará que la abertura de la cámara inferior se expanda de tal manera que se pueda colocar fácilmente sobre o encima del mandril. El mandril se puede incorporar en una bandeja o dispositivo de transporte que transportará el recipiente flexible parcialmente construido a través de pasos posteriores del proceso de fabricación. Alternativamente, se podría usar brazos mecánicos que incluyan cargas eléctricas estáticas, estructura o estructuras de fijación, imanes u otras estructuras para coger y llevar el recipiente

flexible parcialmente construido al mandril u otro dispositivo de soporte. Otra alternativa es usar tecnología de cubeta de alimentación por excéntrica o rozamiento de tal manera que la gravedad o la vibración lleve el recipiente flexible parcialmente construido desde una primera orientación a una segunda orientación de tal manera que un portador pueda llevar el recipiente flexible parcialmente construido a una zona de esterilización.

Además, en el paso 424, después de la formación de la bolsa, el recipiente flexible parcialmente construido puede introducirse a una zona de esterilización, tal como una cámara de haz de electrones de bajo voltaje (300 KeV), lavado de peróxido de hidrógeno, u otra zona del proceso de esterilización. La zona de esterilización puede estar situada en la misma sala limpia en la que se forma el recipiente flexible parcialmente construido. Así, no se desea que los recipientes flexibles parcialmente construidos pasen a una instalación o sala separada y, en cambio, pueden permanecer “en línea” de tal manera que el procesamiento desde la formación a la esterilización y de nuevo a llenado puede tener lugar en orden consecutivo y secuencial, si se desea. Este proceso “en línea” permite una fabricación mucho más rápida de los recipientes flexibles y permite un mayor grado de control del proceso estéril (reduciendo las posibilidades de contaminación y reduciendo, por lo tanto, los defectos). Igualmente, el proceso “en línea” descrito puede reducir de forma significativa el costo asociado con sacar los recipientes flexibles parcialmente construidos de una sala limpia primera o “de formación” y transportar el recipiente flexible parcialmente construido a una segunda sala limpia de “esterilización” o “haz de electrones”, y después volver a llevar o suministrar de nuevo a la primera u otra sala limpia los recipientes flexibles parcialmente construidos a llenar y finalmente formar o sellar.

Como se ha descrito anteriormente, cada uno de los recipientes flexibles parcialmente construidos puede ser colocado automáticamente en un sistema de transporte continuo que lleva los recipientes flexibles parcialmente construidos a un proceso de esterilización, tal como esterilización por haz de electrones. En particular, se puede facilitar equipo de manipulación, software y/o hardware para orientar los recipientes flexibles parcialmente construidos para la exposición apropiada al emisor de haz de electrones. Alternativamente, los recipientes flexibles pueden colocarse en un sistema de transporte intermitente/indizado.

En la realización de la figura 4, en el paso 427, se irradia un primer lado de la bolsa; después, en el paso 428, la bolsa es volteada. A continuación, en el paso 430, se irradia un segundo lado de la bolsa.

El sistema de transporte para transportar las bolsas puede incluir un mecanismo de rotación de 180° para asegurar la completa penetración de la radiación de haz de electrones al recipiente flexible parcialmente construido a través de solamente una única pasada. En una realización, se puede incorporar un blindaje adecuado al mecanismo de transporte o portador para asegurar que las porciones del recipiente flexible parcialmente construido estén bloqueadas a la irradiación del haz de electrones de tal manera que porciones de los recipientes flexibles parcialmente construidos no se sobreexpongan al haz de electrones. Por ejemplo, si toda la parte delantera del recipiente parcialmente formado queda expuesta a la irradiación del haz de electrones, las cámaras de diluyente(s) e intermedia de la parte trasera del recipiente parcialmente formado están blindadas a la irradiación, de tal manera que la cámara de API sea la única porción del recipiente parcialmente formado que está expuesta a la irradiación de haz de electrones por el lado trasero. El sistema de transporte puede transportar de forma continua los recipientes individuales a través de la cámara de haz de electrones de bajo voltaje a una velocidad constante para asegurar que reciban la dosis apropiada de haz de electrones para lograr el nivel deseado de certeza de esterilidad.

En otra realización, el sistema de transporte puede incluir un único mecanismo de haz de electrones incluyendo dos ventanas que se usan para irradiar dos lados del recipiente. En esta realización, un lado del recipiente es irradiado y luego el recipiente es volteado 180 grados antes de la exposición a la segunda ventana. En otra realización, se facilitan múltiples mecanismos de haz de electrones. Por ejemplo, los recipientes flexibles parcialmente construidos pueden pasar delante de mecanismos primero y segundo de haz de electrones simultáneamente o en secuencia para realizar un proceso de esterilización deseado. Cuando es simultáneo, los dispositivos de haz de electrones pueden estar uno enfrente de otro. Alternativamente, los dispositivos de haz de electrones pueden estar espaciados uno de otro y situados a ambos lados de la línea del sistema de transporte. Los mecanismos primero y/o segundo de haz de electrones pueden estar provistos de mecanismos de blindaje o estar orientados o dirigidos de tal forma que eviten la sobreexposición de los recipientes flexibles parcialmente construidos de manera similar a la descrita anteriormente. Naturalmente, se puede añadir dispositivos adicionales de haz de electrones a lo largo de la línea del sistema de transporte, y pueden dirigirse a voluntad. Además, pueden facilitarse disposiciones de blindaje alternativas para evitar la sobreexposición a las cámaras de diluyente(s) e intermedia del recipiente parcialmente formado.

Una vez que los recipientes flexibles parcialmente construidos han sido esterilizados, son transportados en el paso 432 a un aislador principal para llenado, por ejemplo, a un aislador ISO 5 (Clase 100). En el paso opcional 434, cada bolsa puede ser inspeccionada para determinar si fue irradiada adecuadamente. Las bolsas inadecuadamente irradiadas pueden sacarse de la línea como bolsas rechazadas. Alternativamente, todo el proceso de fabricación de los recipientes flexibles puede realizarse dentro de un aislador. En cualquier caso, cada uno de los pasos de proceso antes descritos puede tener lugar en la misma sala limpia para evitar el costo, tiempo y posibles errores de producción asociados con el transporte de los recipientes flexibles fuera de una sala limpia durante la fabricación.

Con respecto al proceso de esterilización por haz de electrones antes referenciado, se evaluó la aplicación de dosis de voltaje con el fin de proporcionar información acerca de los puntos “calientes” y “fríos” del recipiente relacionados con la exposición a radiación de haz de electrones. La dosis mínima de haz de electrones se estableció a 18kGy en base a los niveles de biocarga esperados, mientras que la dosis máxima permisible de haz de electrones se determinó en base a pruebas funcionales de la integridad del recipiente. La exposición a radiación de haz de electrones superior a 70 kGy puede tener un impacto en las propiedades del plástico, en particular polipropileno y PET.

Después de la esterilización, en el paso 436, los recipientes flexibles parcialmente construidos pueden ponerse sobre un sistema motorizado, tal como un sistema de cadena de eslabones fijos intermitentes o un sistema de disco de motor lineal que transportará cada recipiente flexible parcialmente construido individualmente a través del proceso de llenado y sellado. Como se ha descrito anteriormente, los recipientes flexibles vacíos (parcialmente construidos) pueden orientarse sobre los discos del motor lineal con la abertura de la cámara de API/medicamento mirando hacia arriba. Los recipientes vacíos pueden ser transportados entonces en el paso 438 al sistema de dosificación de medicamento donde se dosifica el medicamento o API a la cámara de medicamento/superior. En el paso opcional 440, el recipiente puede pesarse antes de llenarse con el medicamento/API. En el paso 442, se selecciona el medicamento/API. El medicamento/API puede tener varias formas, incluyendo forma de polvo, gel, líquido, cápsula, tableta, sus combinaciones, etc. Por ejemplo, en el paso 450, puede suministrarse un medicamento/API en polvo estéril a granel a un sistema de llenado de tornillo a través de un sistema de orificios de transferencia aséptica estándar. Alternativamente, en el paso 448, se puede suministrar un medicamento/API líquido estéril a bombas de flujo másico a través de una serie de bancos de filtros estériles. El medicamento/API puede ser distribuido directamente a través de la abertura relativamente ancha de la cámara de medicamento/API que puede reducir la cantidad de derrame y permitir velocidades de llenado más exactas y más rápidas. Como se representa en la figura 4, puede aplicarse una purga de N_2 a las bolsas antes de llenarlas con el medicamento/API. También la introducción del API en polvo o líquido puede tener lugar de forma manual o mecánica.

En el paso 452, se puede crear un cierre hermético desprendible secundario que separa la cámara de medicamento de la cámara situada hacia delante o intermedia después de la introducción de medicamento/API. En el paso 454, los recipientes pueden pesarse después de la introducción de medicamento/API para verificar los pesos de llenado apropiados. Para el llenado de medicamento/API líquido, se pueden disponer bombas de flujo másico que proporcionen realimentación continua del volumen de llenado.

A continuación, en el paso 458, los recipientes son transportados posteriormente a la estación de introducción de orificio donde los puertos de salida son insertados automáticamente en la cámara situada hacia delante o intermedia y se crea un cierre hermético en el puerto de salida. El puerto de salida puede estar preesterilizado. En este punto, en el paso 460, el extremo inferior del recipiente flexible se ha formado por completo por los cierres herméticos periféricos que encierran esta porción del recipiente. Opcionalmente, las bolsas también pueden ser inspeccionadas en esta etapa del proceso y las bolsas defectuosas pueden sacarse de la línea de proceso.

A continuación, en el paso 462, los recipientes pueden girarse 180° (u otro ángulo) para orientar la abertura de la cámara de diluyente hacia arriba y los recipientes son transportados en el paso 464 a una estación de llenado de diluyente. La rotación puede efectuarse de varias maneras, incluyendo el uso de tecnología de cubeta de alimentación o vibración, el uso de gravedad para permitir que el recipiente flexible parcialmente construido “caiga” sobre un obstáculo (la cámara de API llena se habrá llenado y será más pesada que la cámara de diluyente) y sea “atrapado” por una copa de soporte o estructura de sujeción, el uso de brazos mecánicos con pinzas, imanes, electricidad estática, ventosas u otros dispositivos mecánicos de manipulación que permitirían que la estructura de brazo mecánico gire el recipiente flexible parcialmente construido sobre un eje a lo ancho u horizontal del recipiente. Naturalmente, se podría incorporar tecnología similar directamente al soporte o disco que haya de transportar los recipientes flexibles parcialmente construidos.

Adicionalmente, el soporte o los discos podrían ser manipulados directamente por los varios métodos y la tecnología descrita anteriormente (en lugar del manejo directo de los recipientes flexibles parcialmente construidos). Así, el soporte, el disco o la correa transportadora propiamente dichos podrían “voltear” para poder llenar la cámara de diluyente después de la introducción del medicamento/API y se instala el puerto de salida. También se deberá entender que el proceso para hacer e insertar el puerto de salida y el cierre hermético final puede realizarse de forma simultánea o por separado.

A continuación, en el paso 466, se introducen dosis de diluyente en los recipientes a través de un banco de filtros estériles usando bombas de flujo másico y, a continuación, en el paso 468, los recipientes son transportados para sellado del diluyente. En el paso 470, el recipiente es indizado a la estación siguiente donde se crea un cierre hermético final de diluyente. Los recipientes son transportados entonces a una estación de descarga en el paso 472 donde serán sacados del sistema motorizado y orientados para extracción apropiada de la red de aisladores en el paso 474.

En el paso 476, el recipiente sale del aislador para varias “operaciones de acabado”. Por ejemplo, en el paso 478, los recipientes son lavados y secados. Entonces tiene lugar el corte final de la bolsa en el paso 480, por lo que los

residuos se sacan de la línea de producción. Entonces se realiza una serie de pruebas, incluyendo una comprobación del peso en el paso 482, una prueba de detección de escapes en 484, y una prueba de detección de PM en 486. Los recipientes que no superan alguna de estas pruebas son rechazados y sacados de la línea de producción.

A continuación, las bolsas pueden ser etiquetadas en el paso 488, plegadas y fijadas en el paso 490 y empaquetadas en envases en el paso 492. Finalmente, en el paso 494, cada paquete conteniendo múltiples recipientes puede ser paletizado para transporte.

El proceso descrito para fabricar los recipientes flexibles es de costo más bajo en comparación con las técnicas de fabricación convencionales mediante la eliminación de desperdicio tanto de componentes de material como del procesamiento. En una realización, el proceso de fabricación implica solamente tres componentes primarios (película primaria, lámina desprendible y puerto de salida). Además, el proceso de fabricación descrito elimina el desperdicio en el procesamiento y el manejo consolidando la fabricación a un solo proceso integrado en línea que incluye: formación de la bolsa, esterilización en línea por haz de electrones, llenado de la bolsa, y sellado final incluyendo los puertos de salida. Además, se logra una reducción del costo unitario mediante la mayor capacidad de producción del proceso de fabricación descrito.

Aunque la materia se ha descrito en detalle con referencia a sus realizaciones ejemplares, será evidente a los expertos en la técnica que se puede hacer varios cambios, y emplear equivalentes, sin apartarse del alcance de la descripción.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema para fabricar una bolsa flexible, incluyendo:

una estación de fabricación de bolsa flexible configurada para fabricar una bolsa flexible;

una estación de esterilización por haz de electrones configurada para esterilizar la bolsa flexible; y

una estación de llenado (370) configurada para llenar la bolsa flexible con al menos dos materiales diferentes; el sistema **se caracteriza porque** la estación de fabricación de bolsa flexible, la estación de esterilización por haz de electrones y la estación de llenado (370) están situadas dentro de un mismo y único entorno contenido configurado para procesado aséptico.

2. El sistema de la reivindicación 1, incluyendo además: una estación de empaquetado configurada para descargar la bolsa flexible después de llenarla con los dos materiales diferentes, estando situada la estación de empaquetado dentro del mismo y único entorno contenido.

3. El sistema de la reivindicación 1, incluyendo además:

un dispositivo portador (342) configurado para mantener la bolsa flexible cuando avanza a través de la estación de esterilización por haz de electrones.

4. El sistema de la reivindicación 3, donde:

la estación de esterilización por haz de electrones incluye un generador de haz de electrones; y

el dispositivo de transporte (342) está configurado para girar la bolsa flexible de tal manera que al menos dos lados opuestos de la bolsa flexible estén expuestos al generador de haz de electrones.

5. El sistema de la reivindicación 1, donde:

la estación de llenado (370) está configurada para llenar una primera porción de la bolsa flexible con un primer fluido, y para llenar una segunda porción de la bolsa flexible con al menos uno de un segundo fluido que es diferente del primer fluido y un polvo.

6. El sistema de la reivindicación 1, donde

los dos materiales diferentes incluyen al menos un ingrediente farmacéutico activo.

7. Un método para fabricar una bolsa flexible, incluyendo:

crear una bolsa flexible;

colocar la bolsa flexible sobre una estructura portadora (342) sustancialmente inmediatamente después de crear la bolsa flexible;

mover la estructura portadora (342) y la bolsa flexible a través de una estación de esterilización por haz de electrones para esterilizar la bolsa flexible; y

llenar la bolsa flexible con dos materiales diferentes sustancialmente inmediatamente después de mover la estructura portadora (342) y la bolsa flexible a través de la estación de esterilización por haz de electrones; el método **se caracteriza porque**

todas las operaciones de creación, colocación, movimiento y llenado se realizan dentro de un mismo y único entorno contenido para procesado aséptico.

8. El método de la reivindicación 7, incluyendo además:

proporcionar la estructura portadora (342), y girar la bolsa flexible usando la estructura portadora (342).

9. El método de la reivindicación 8, incluyendo además:

girar la bolsa flexible usando la estructura portadora (342) de tal manera que más de un lado de la bolsa flexible sea esterilizado por un generador de haz de electrones.

10. El método de la reivindicación 7, incluyendo además:

proporcionar una estructura transportadora para mover la estructura portadora (342) y la bolsa flexible a través de la estación de esterilización por haz de electrones; y

girar la bolsa flexible usando al menos una de la estructura transportadora y la estructura portadora (342).

11. El método de la reivindicación 7, incluyendo además:

transportar la bolsa flexible directamente desde una estación de fabricación de bolsa flexible a la estación de esterilización por haz de electrones y luego directamente a una estación de llenado (370), donde cada una de la estación de fabricación de bolsa flexible, la estación de esterilización por haz de electrones, y la estación de llenado (370) están situadas dentro del mismo y único entorno aséptico contenido de tal manera que no se usa ninguna estructura de transferencia medioambientalmente separada para mover la bolsa flexible a y desde la estación de esterilización por haz de electrones.

12. El método de la reivindicación 7, incluyendo además: transportar la bolsa flexible directamente desde una estación de fabricación de bolsa flexible a la estación de esterilización por haz de electrones y luego directamente a una estación de llenado (370) usando solamente estructuras mecánicas automatizadas.

13. Un sistema para fabricar un recipiente flexible lleno, incluyendo:

una estación de fabricación de recipiente flexible configurada para fabricar un recipiente flexible;

una estación de esterilización por haz de electrones configurada para esterilizar el recipiente flexible;

una estación de llenado (370) configurada para llenar el recipiente flexible con al menos dos materiales diferentes; un primer transportador (340) que conecta directamente la estación de fabricación de recipiente flexible a la estación de esterilización por haz de electrones; y

un segundo transportador (344) que conecta directamente la estación de esterilización por haz de electrones a la estación de llenado (370);

el sistema **se caracteriza porque**

la estación de fabricación de recipiente flexible, la unidad de esterilización por haz de electrones, la estación de llenado (370), el primer transportador (340) y el segundo transportador (344) están situados dentro de un mismo y único recinto de entorno aséptico contenido.

14. El sistema de la reivindicación 13, donde

se facilita un dispositivo de transporte (342) que está configurado para sujetar el recipiente flexible cuando avanza a través de la estación de esterilización por haz de electrones y para girar el recipiente flexible de tal manera que al menos dos lados opuestos del recipiente flexible estén expuestos a un generador de haz de electrones situado en la estación de esterilización por haz de electrones.

Fig. 1

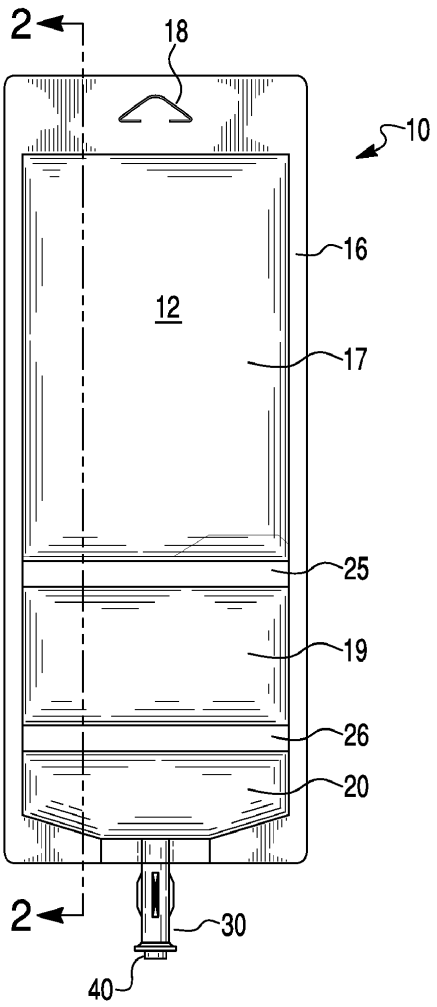


Fig. 2

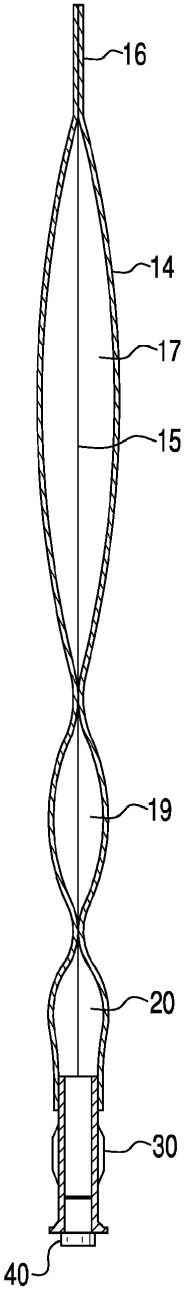
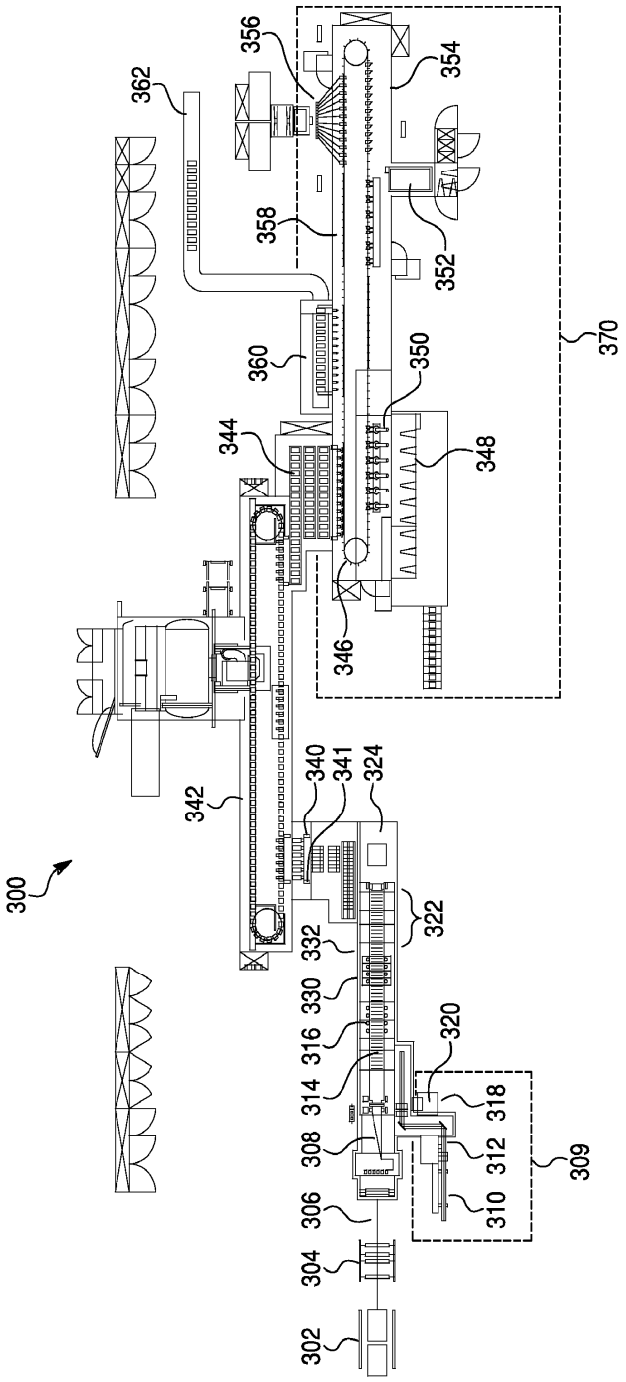


Fig. 3


300
302
304
306
308
309
310
312
314
316
318
320
322
324
330
332
340
341
342
344
346
348
350
352
354
356
358
360
362
370

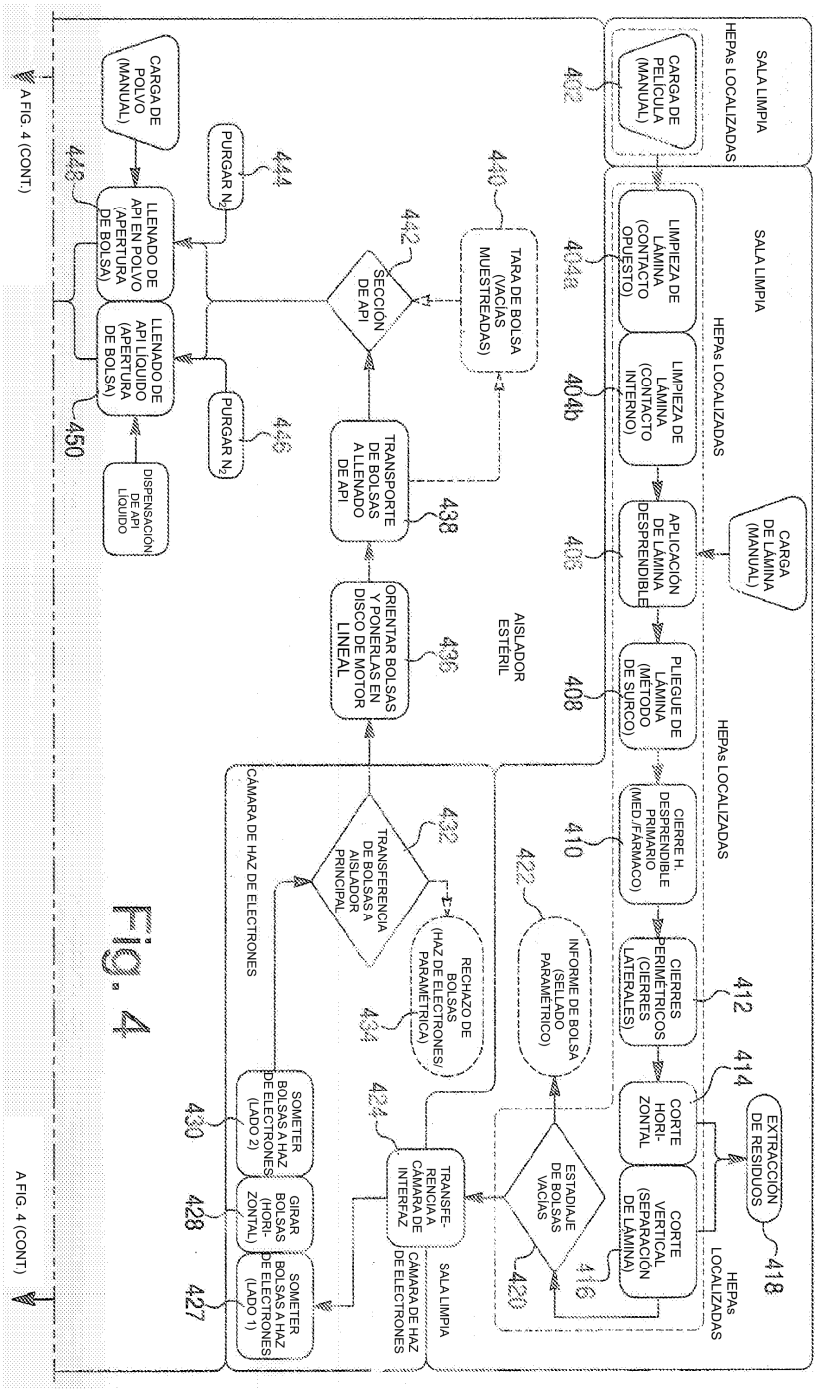

SALA LIMPIA
HEPAs LOCALIZADAS
CARGA DE PELÍCULA (MANUAL)
402
LIMPIEZA DE LÁMINA (CONTACTO OPUESTO)
404a
LIMPIEZA DE LÁMINA (CONTACTO INTERNO)
404b
APLICACIÓN DE LÁMINA DESPRENDIBLE
406
PLIEGUE DE LÁMINA (MÉTODO DE SURCO)
408
CIERRE H. DESPRENDIBLE PRIMARIO (MED./FÁRMACO)
410
CIERRES PERIMÉTRICOS (CIERRES LATERALES)
412
CORTE HORIZONTAL
414
EXTRACCIÓN DE RESIDUOS
418
CORTE VERTICAL (SEPARACIÓN DE LÁMINA)
416
ESTADIAJE DE BOLSAS VACÍAS
420
INFORME DE BOLSA (SELLADO PARAMÉTRICO)
422
TRANSFERENCIA A CÁMARA DE INTERFAZ
424
CÁMARA DE HAZ DE ELECTRONES
SALA LIMPIA
AISLADOR ESTÉRIL
CARGA DE LÁMINA (MANUAL)
TARA DE BOLSA (VACÍAS MUESTREADAS)
440
SECCIÓN DE API
442
TRANSPORTE DE BOLSAS A LLENADO DE API
438
ORIENTAR BOLSAS Y PONERLAS EN DISCO DE MOTOR LINEAL
436
TRANSFERENCIA DE BOLSAS A AISLADOR PRINCIPAL
432
RECHAZO DE BOLSAS (HAZ DE ELECTRONES/ PARAMÉTRICA)
434
CÁMARA DE HAZ DE ELECTRONES
SOMETER BOLSAS A HAZ DE ELECTRONES (LADO 2)
430
GIRAR BOLSAS (HORIZONTAL)
428
SOMETER BOLSAS A HAZ DE ELECTRONES (LADO 1)
427
CARGA DE POLVO (MANUAL)
PURGAR N_2
444
LLENADO DE API EN POLVO (APERTURA DE BOLSA)
448
LLENADO DE API LÍQUIDO (APERTURA DE BOLSA)
450
PURGAR N_2
446
DISPENSACIÓN DE API LÍQUIDO
A FIG. 4 (CONT.)
A FIG. 4 (CONT.)

Fig. 4

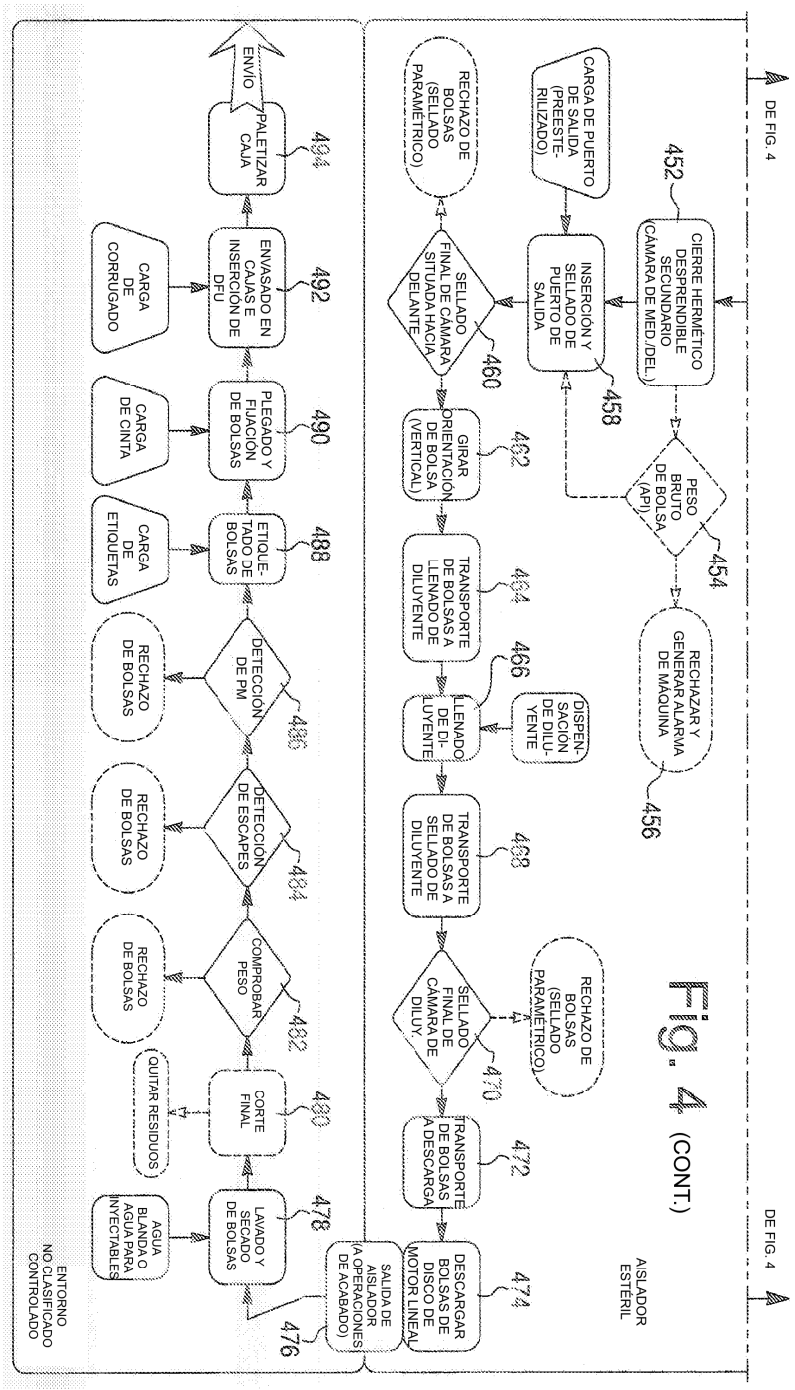

DE FIG. 4
DE FIG. 4
CIERRE HERMÉTICO DESPRENDIBLE SECUNDARIO (CÁMARA DE MED./DEL.)
452
PESO BRUTO DE BOLSA (API)
454
RECHAZAR Y GENERAR ALARMA DE MÁQUINA
456
CARGA DE PUERTO DE SALIDA (PREESTE-RILIZADO)
INSERCIÓN Y SELLADO DE PUERTO DE SALIDA
458
SELLADO FINAL DE CÁMARA SITUADA HACIA DELANTE
460
RECHAZO DE BOLSAS (SELLADO PARAMÉTRICO)
GIRAR ORIENTACIÓN DE BOLSA (VERTICAL)
462
TRANSPORTE DE BOLSAS A LLENADO DE DILUYENTE
464
LLENADO DE DI-LUYENTE
466
DISPEN-SACIÓN DE DILU-YENTE
TRANSPORTE DE BOLSAS A SELLADO DE DILUYENTE
468
SELLADO FINAL DE CÁMARA DE DILUY.
470
RECHAZO DE BOLSAS (SELLADO PARAMÉTRICO)
TRANSPORTE DE BOLSAS A DESCARGA
472
DESCARGAR BOLSAS DE DISCO DE MOTOR LINEAL
474
SALIDA DE AISLADOR (A OPERACIONES DE ACABADO)
476
AISLADOR ESTÉRIL
LAVADO Y SECADO DE BOLSAS
478
AGUA BLANDA O AGUA PARA INYECTABLES
CORTE FINAL
480
QUITAR RESIDUOS
COMPROBAR PESO
482
RECHAZO DE BOLSAS
DETECCIÓN DE ESCAPES
484
RECHAZO DE BOLSAS
DETECCIÓN DE PM
486
RECHAZO DE BOLSAS
ETIQUE-TADO DE BOLSAS
488
CARGA DE ETIQUETAS
PLEGADO Y FIJACIÓN DE BOLSAS
490
CARGA DE CINTA
ENVASADO EN CAJAS E INSERCIÓN DE DFU
492
CARGA DE CORRUGADO
PALETIZAR CAJA
494
ENVÍO
ENTORNO NO CLASIFICADO CONTROLADO

FIG. 4 (CONT.)