

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 093**

51 Int. Cl.:

B65B 55/04 (2006.01)
B65B 7/28 (2006.01)
B65B 3/00 (2006.01)
B65B 55/02 (2006.01)
B65D 1/02 (2006.01)
B65D 51/00 (2006.01)
B65B 55/08 (2006.01)
B65B 55/10 (2006.01)
B65B 63/08 (2006.01)
B65B 7/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.08.2014 PCT/US2014/051223**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.02.2015 WO15023924**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.08.2014 E 14836259 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2019 EP 3033276**

54 Título: **Método para llenar envases farmacéuticos**

30 Prioridad:

16.08.2013 US 201361867014 P

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

27.06.2019

73 Titular/es:

**VANRX PHARMASYSTEMS INC. (100.0%)
200 - 3811 North Fraser Way
Burnaby, BC V5J 5J2, CA**

72 Inventor/es:

**GOLD, ROSS M.;
BROADBENT, NICK;
IMMERZEEL, JEROEN;
PROCYSHYN, CHRISTOPHER A. y
PARK, STEVE SANG JOON**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 718 093 T3

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

DESCRIPCIÓN

Método para llenar envases farmacéuticos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a métodos para llenar y sellar envases farmacéuticos. En particular, se refiere a métodos para llenar y sellar envases farmacéuticos dentro de una cámara de entorno controlado.

Antecedentes

10 Por su propia naturaleza, la producción de productos farmacéuticos estériles por el ser humano puede ser problemática. Los seres humanos pueden ser una gran fuente de contaminación microbiana. Además, con potencias aumentadas, algunos fármacos pueden ser peligrosos en la exposición ocupacional. Al menos por estas razones, la robótica resulta atractiva en la fabricación de dosis para limitar el contacto humano. La tecnología de aislamiento, que proporciona una barrera sólida entre un procedimiento y los seres humanos, también puede utilizarse en la fabricación de dosis para limitar el contacto humano.

15 Tradicionalmente, los equipos para llenar, taponar y tapar envases farmacéuticos se diseñaban para procesar envases individualizados y normalmente se empleaban cuencos vibratorios para el suministro de cierres elastoméricos y tapas retráctiles. Más recientemente, se ha dispuesto de equipos para procesar múltiples envases en disposiciones encajadas. Tales disposiciones de envases pueden limpiarse, despirogenarse y esterilizarse en el sitio del fabricante de envases. Esto simplifica los requisitos de los equipos y las operaciones del fabricante farmacéutico.

20 Una parte significativa de todos los equipos de llenado es de tal complejidad que no pueden integrarse en un recinto de entorno controlado. Tales equipos de llenado sólo pueden instalarse en un sistema de barrera de acceso restringido; entorno que es mucho menos seguro que la barrera física completa proporcionada por un recinto de entorno controlado, como un aislador. El otro aspecto negativo de los equipos complejos es la capacidad de limpieza, lo que puede ser una preocupación para el uso de múltiples productos y, en particular, para productos altamente potentes. En particular, se conocen sistemas que emplean cintas transportadoras para transportar envases encajados, y estos presentan desafíos considerables en lo que respecta a la limpieza en un grado aceptable en la industria farmacéutica.

25 Se sabe que la manipulación y la individualización de tapones elastoméricos y tapas de rosca de aluminio a veces son problemáticos. Los bloqueos de los conductos vibratorios no pueden evitarse en todo momento y requieren intervenciones del operador de vez en cuando para liberar los bloqueos. Esto ha conducido al uso de envases farmacéuticos encajados.

30 Algunos de los equipos de llenado más nuevos aceptan los envases encajados, pero luego desencajan los envases para procesarlos de manera individualizada, exactamente como sucede en los equipos tradicionales. De este modo, renuncian a algunos de los beneficios inherentes proporcionados en primer lugar por el encaje de los envases. Otras variantes de equipos desencajan los cierres elastoméricos y las tapas de rosca de aluminio antes de aplicarlos en forma individualizada.

35 Una buena práctica en la automatización es no liberar una parte, tal como un envase farmacéutico o cierre, una vez que se haya sujetado apropiadamente, y liberar sólo la parte una vez que se haya completado el procesamiento de la pieza. La mayoría de los diseños de máquinas de llenado de viales de la técnica anterior se desvían de esta regla, debido a las dificultades percibidas en la colocación de tapones y tapas cuando los envases están ubicados en un encaje.

40 Otra buena práctica es evitar la manipulación innecesaria de las piezas en condiciones asépticas. El tapón y los elementos de cierre normalmente se individualizan en la industria usando cuencos vibratorios y se transportan usando conductos vibratorios. El cuenco y los conductos vibratorios entran en contacto con los tapones, cuyas superficies en última instancia entrarán en contacto directo con el producto dentro del envase. Para abordar este problema, generalmente se considera necesario esterilizar con vapor los cuencos y conductos vibratorios. Sin embargo, es prácticamente imposible transferir el cuenco y los conductos de tapones asépticamente desde el autoclave de esterilización hasta el entorno de procesamiento.

45 Con respecto al diseño de encajes de cierre particulares, se describe un ejemplo de un encaje de cierres de viales de la técnica anterior en el documento US 20120248057 A1. El ejemplo particular está limitado en aplicaciones prácticas por al menos tres razones.

50 En primer lugar, las bandejas disponibles comercialmente tienen en general entre 60 y 120 envases, variando la cantidad según el diámetro del vial. La densidad de empaquetamiento de entre 60 y 120 envases con una huella de 20,32 cm x 22,86 cm (8" x 9") en un encaje no permite un diseño de encaje de tapas coincidentes tal como se muestra en el documento US 20120248057 A1, porque sus características de sujeción ocupan demasiado espacio. La fuerza requerida para tapar cada vial normalmente está en el intervalo de 40-50 N, y por tanto es un orden de

magnitud mayor que la fuerza requerida para retirar la característica a prueba de manipulación indebida mostrada en la misma solicitud de patente.

5 En segundo lugar, el encaje debe sujetar el cierre de tal manera que la fuerza requerida para tapar el vial se dirija sin que un vector de fuerza resultante actúe sobre la característica a prueba de manipulación indebida. Cuando se considera el tapado simultáneo, las fuerzas pueden sumar hasta 6000 N, lo que acentúa aún más la necesidad de un diseño de encaje de cierres que no se distorsione ni flexione bajo carga.

En tercer lugar, es necesario que el cierre se mantenga en el encaje de tal manera que se impida su liberación accidental durante el transporte y la manipulación; sin embargo, debe permitir que se retire la tapa sin riesgo de retirar la característica a prueba de manipulación indebida.

10 En resumen, aunque el uso de envases encajados se ha establecido en la industria, siguen existiendo desafíos en cuanto a cómo gestionar dichos envases en un entorno controlado, al tiempo que se garantiza que el equipo utilizado en el procedimiento pueda limpiarse en un grado aceptable en la industria farmacéutica, una industria en la que las normativas son excepcionalmente estrictas.

15 El documento US2011/192756 da a conocer un encaje de pistón que incluye una pluralidad de unidades de encaje individuales separadas interconectadas por una red. Cada una de las unidades de encaje individuales está configurada como un cuerpo cilíndrico hueco que tiene un primer extremo abierto alrededor de un extremo distal del cuerpo y un segundo extremo abierto alrededor del extremo proximal. El cuerpo cilíndrico hueco también incluye elementos de retención primero y segundo para retener un pistón dentro de la unidad de encaje individual. Los elementos de retención primero y segundo están separados a lo largo de un eje longitudinal del cuerpo cilíndrico hueco.

20 El documento US2012/248057 da a conocer un sistema de tapado y se da a conocer un método de uso para sellar fármacos inyectables dentro de viales. El sistema incluye un conjunto de cierre y una tapa de bloqueo. El conjunto de cierre incluye un elemento de retención y un tapón elástico ubicado dentro del elemento de retención. El elemento de retención está dispuesto para colocarse en el vial, con lo que se produce un hueco entre el tapón y el vial. El elemento de retención puede moverse para cerrar ese hueco. La tapa de bloqueo se utiliza para sellar permanentemente el vial.

25 El documento US2012/090268 da a conocer un dispositivo para llenar y sellar envases farmacéuticos, en el que los envases están alojados en un receptáculo, que en particular tiene forma de cuba y en el que se inserta un elemento portador, pudiendo retirarse dicho elemento portador del recinto. Los envases están dispuestos en alojamientos del elemento portador en múltiples filas una al lado de la otra y detrás de la otra. Dicho dispositivo comprende además una primera unidad de manipulación para retirar el elemento portador del recinto, un dispositivo de llenado y sellado para los envases, y una segunda unidad de manipulación para volver a insertar el elemento portador en el recinto que se transporta con el elemento portador en un dispositivo de transporte.

Sumario

35 En un primer aspecto, esta divulgación proporciona un método para llenar asépticamente una primera pluralidad de envases con un producto farmacéutico en un primer recinto de entorno controlado, comprendiendo el método: descontaminar al menos uno de los materiales encajados sellados primero y segundo en una primera cámara de transferencia; colocar el primer recinto de entorno controlado en comunicación espacial con la primera cámara de transferencia; agarrar asépticamente el al menos uno de los materiales encajados sellados primero y segundo; transferir el al menos uno de los materiales encajados sellados primero y segundo al recinto de entorno controlado; retirar de uno de los materiales encajados sellados primero y segundo un encaje de envases que contiene la primera pluralidad de envases y retirar del otro de los materiales encajados sellados primero y segundo un encaje de cierres que retiene de manera liberable una pluralidad de cierres; llenar la primera pluralidad de envases con el producto farmacéutico en el primer recinto de entorno controlado; y cerrar al menos parcialmente la primera pluralidad de envases con la pluralidad de cierres. La primera pluralidad de envases está en el encaje de cierres durante el cierre al menos parcialmente. El método puede comprender además mantener condiciones asépticas en la primera cámara de entorno controlado y pesar la primera pluralidad de envases mientras está en el encaje de envases.

40 Agarrar asépticamente puede comprender manipular un primer aparato de brazo articulado. Cerrar la primera pluralidad de envases puede comprender manipular un aparato de brazo articulado para colocar la primera pluralidad de envases en un aparato de taponamiento. Llenar puede comprender manipular un segundo aparato de brazo articulado. Llenar la primera pluralidad de envases puede comprender llenar simultáneamente al menos una parte de la primera pluralidad de envases.

45 Llenar la primera pluralidad de envases puede comprender manipular un aparato de brazo articulado para mover uno del encaje de envases y un sistema de agujas de llenado que dispensa el producto farmacéutico. Dispensar el producto farmacéutico puede comprender dispensar el producto farmacéutico simultáneamente a partir de una pluralidad de agujas de llenado. Retirar el encaje de envases que contiene la primera pluralidad de envases puede ser mediante la manipulación de un segundo aparato de brazo articulado.

5 El método puede comprender además devolver los envases llenos a la cámara de transferencia y terminar la comunicación espacial entre la cámara de transferencia y la primera cámara de entorno controlado. Cerrar al menos parcialmente la primera pluralidad de envases puede comprender insertar parcialmente la pluralidad de cierres en la primera pluralidad de envases; liofilizar el producto farmacéutico en la primera pluralidad de envases; y sellar al menos parcialmente la primera pluralidad de envases ejerciendo presión sobre al menos una parte de una pluralidad de tapas asociadas con la pluralidad de taponos. La liofilización del producto farmacéutico puede comprender liofilizar el producto farmacéutico en un aparato de taponamiento que tiene un interior que puede aislarse del interior del primer recinto de entorno controlado.

10 Cerrar parcialmente la primera pluralidad de envases puede comprender cerrar parcialmente de manera simultánea al menos una parte de la primera pluralidad de envases. En otras realizaciones, cerrar parcialmente la primera pluralidad de envases puede comprender cerrar parcialmente todos los envases en el encaje de envases simultáneamente.

15 Cerrar al menos parcialmente puede comprender cerrar completamente y el método puede comprender además transferir los envases llenos a un segundo recinto de entorno controlado. En algunas realizaciones, la primera pluralidad de envases parcialmente sellados también puede transferirse a una segunda cámara de entorno controlado.

20 En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para sellar asépticamente un producto farmacéutico en el interior de una pluralidad de envases, comprendiendo el método: introducir una primera pluralidad de envases en un recinto de entorno controlado; suspender de manera liberable de un encaje de cierres en el entorno controlado una pluralidad de cierres asépticos; llenar al menos una primera parte de la primera pluralidad de envases con el producto farmacéutico; y sellar de manera simultánea al menos parcialmente una segunda parte de la primera pluralidad de envases con una parte de la pluralidad de cierres asépticos mientras se retienen de manera liberable los cierres asépticos en el encaje de cierres. Suspender de manera liberable y retener de manera liberable comprenden enganchar de manera liberable con una característica de sujeción de cada uno de la pluralidad de
25 cierres asépticos. El método puede comprender además liofilizar el producto farmacéutico en la segunda parte de la primera pluralidad de envases mientras se retienen de manera liberable los cierres asépticos en el encaje de cierres.

Enganchar de manera liberable con la característica de sujeción puede comprender enganchar elásticamente con la característica de sujeción. Enganchar elásticamente con la característica de sujeción puede comprender enganchar la característica de sujeción con una parte de la estructura de retención accionada por resorte del encaje de cierres.

30 Algunos o todos de la pluralidad de los cierres asépticos retenidos por el encaje de cierres pueden usarse para sellar o bien total o bien parcialmente el producto farmacéutico en los envases. La pluralidad de envases puede ser igual en número al número de cierres asépticos suspendidos de manera liberable por el encaje de cierres. Pueden llenarse dos o más envases simultáneamente.

Breve descripción de los dibujos

35 Los dibujos ilustran en general, a modo de ejemplo, pero no a modo de limitación, varias realizaciones y ejemplos comentados en el presente documento.

La figura 1 muestra un sistema para llenar envases farmacéuticos.

La figura 2 muestra de abajo a arriba la disposición y el contenido de un paquete de envases encajados sellados tal como se emplea en la presente invención.

40 La figura 3 muestra de abajo a arriba la disposición y el contenido de un paquete de cierres encajados sellados tal como se emplea en la presente invención.

La figura 4 muestra un sistema alternativo para llenar envases farmacéuticos.

La figura 5 muestra un envase farmacéutico y sus dimensiones clave.

La figura 6A y la figura 6B muestran dos cierres de ejemplo para envases farmacéuticos.

45 La figura 7A y la figura 7B muestran dos estructuras de retención de cierres de ejemplo para encajes de cierre.

La figura 8 muestra una disposición para cerrar el envase de la figura 5 con el cierre de la figura 6A utilizando las estructuras de retención de cierre de la figura 7A.

Descripción detallada

50 Se describe un método y un sistema asociado para llenar envases farmacéuticos a través de la representación esquemática de la figura 1, así como de la figura 2 y la figura 3. Un sistema de llenado 10 para llenar envases farmacéuticos 90 con un producto farmacéutico está dispuesto dentro de un recinto de entorno controlado 20. El recinto de entorno controlado 20 está configurado para mantener una condición aséptica. En algunas realizaciones,

en particular la mostrada en la figura 1, el producto farmacéutico puede ser un producto líquido. En otras realizaciones, el producto puede ser un producto farmacéutico sólido. El producto farmacéutico puede ser potencialmente tóxico o perjudicial de otro modo. Tal como se describirá con más detalle a continuación, el sistema de llenado 10 puede configurarse para ubicar, dirigir y llenar envases 90 contenidos en un encaje de envases 70 dentro de una cuba de envases 80 (véase la figura 2). En el presente documento se contemplan muchos tipos de envases 90 incluyendo, pero sin limitarse a viales, jeringas, botellas y ampollas.

Los envases farmacéuticos compuestos por vidrio tubular están disponibles comercialmente en una variedad de diferentes tamaños con dimensiones según la norma DIN/ISO 8362-1. Los viales de vidrio moldeado están disponibles comercialmente en una variedad de diferentes tamaños con dimensiones según la norma DIN/ISO 8362-4. Con frecuencia se utilizan viales que tienen una o más especificaciones personalizadas adicionales. En algunos casos, estas especificaciones pueden desviarse de las normas.

Tradicionalmente, el vidrio ha sido la única opción para el material del envase, pero los problemas con la rotura del vidrio, la deslaminación, los materiales particulados debidos a las colisiones de vidrio con vidrio y la estabilidad de algunos productos dieron como resultado el desarrollo y el uso de materiales poliméricos adecuados. Un ejemplo de un material polimérico de este tipo es el polímero de olefina cíclica TOPAS®. Los viales compuestos por materiales poliméricos están disponibles comercialmente en variedades de tamaño y dimensiones que normalmente se parecen mucho a los de los viales de vidrio.

Los materiales poliméricos son significativamente menos resistentes al rayado que el vidrio y los equipos de procesamiento aséptico existentes no se han rediseñado para mitigar los riesgos del rayado. Las superficies rayadas de los envases constituyen una gran preocupación por la calidad percibida del producto, pero también limitan extremadamente la inspección de los envases para detectar materiales particulados. Tal inspección es normalmente un requisito regulado para las buenas prácticas de fabricación.

El procesamiento de viales en encajes puede ser una solución eficaz para impedir que se rayen los viales, como ocurre normalmente durante la manipulación individualizada de los viales o durante la manipulación simultánea de filas de viales. La manipulación de los viales en encajes evita todas las colisiones de viales con herramientas y de viales con viales. Los encajes son particularmente muy adecuados para el procesamiento de viales poliméricos, pero pueden utilizarse igualmente para el procesamiento de viales de vidrio.

Los encajes para jeringas han estado disponibles comercialmente durante algunas décadas, pero son un concepto comparativamente nuevo para el manejo de envases farmacéuticos aparte de las jeringas. Encajes de envases 70 adecuados están disponibles en Nuova Ompi de Newtown, PA y de Afton Scientific de Charlottesville, VA.

Los envases 90, la cuba 80 y el encaje de envases 70 se muestran con más detalle en la figura 2, en la que el empaquetamiento de los envases 90 se representa en fases completadas de abajo a arriba. El encaje de envases 70 y la bandeja o cuba de envases 80 pueden ser, por ejemplo, sin limitación, del tipo de poliestireno EZ-FILL™ proporcionado por Nuova Ompi de Newtown, PA. Estos se suministran con una cubierta Tyvek™ de sellado 82 permeable al óxido de etileno para fines de esterilización. La cubierta 82 puede comprender una lámina de Tyvek permeable 84 y una cobertura de Tyvek 86 sobre la lámina de Tyvek permeable 84. En la presente memoria descriptiva se hace referencia a la combinación de la cuba 80, sellada con la cubierta 82 y que contiene el encaje 70 con envases 90 como "materiales de envase encajados sellados" 88. Los materiales de envase encajados sellados 88 pueden suministrarse empaquetados en una bolsa estéril 92. En la presente memoria descriptiva se hace referencia a toda esta combinación, tal como se muestra en la figura 2, como "paquete de envases encajados sellados" 94.

Los cierres 120 para los envases 90 pueden suministrarse de manera similar a los envases 90, tal como se muestra en la figura 3. Los cierres pueden comprender tapas 130 con taponos integrados 140 y se describen en más detalle a continuación de la mano de la figura 6 y la figura 7. Los cierres 120 se suministran dispuestos dentro de un encaje de cierres 100 en una cubeta de cierres 110 con una cubierta de Tyvek™ de sellado 112 permeable al óxido de etileno para fines de esterilización. La cubierta 112 puede comprender una lámina de Tyvek 114 y una cobertura de Tyvek 116 sobre la lámina de Tyvek permeable 114. En la presente memoria descriptiva se hace referencia a la combinación de la cuba 110, sellada con la cubierta 112 y que contiene el encaje de cierres 100 con cierres 120 como "materiales de cierre encajados sellados" 118. Los materiales de envase encajados sellados 118 pueden suministrarse empaquetados en una bolsa estéril 122. En la presente memoria descriptiva se hace referencia a toda esta combinación, tal como se muestra en la figura 3, como un "paquete de cierres encajados sellados" 124. En la presente memoria descriptiva, se hace referencia a los materiales de envase encajados sellados 88 y los materiales de cierre encajados sellados 118 colectivamente como "materiales encajados sellados".

Las cubas 80, 110 pueden manipularse dentro del recinto de entorno controlado 20 mediante un aparato de brazo articulado 22 dispuesto dentro del recinto de entorno controlado 20. El aparato de brazo articulado 22 comprende un extremo de la herramienta de brazo 24 configurado para sujetar cubas y encajes. El aparato de brazo articulado 22 puede ser, sin limitación, un brazo articulado robótico. Se describen brazos articulados robóticos adecuados en la publicación de solicitud de patente estadounidense US 2009/0223592A1 y en la publicación de solicitud PCT de la OMPI número WO 20131016248A1.

A diferencia de los sistemas de cinta transportadora de la técnica anterior, los paquetes de cierres encajados sellados 94, 124, las cubas 80, 110 y los encajes 70, 100 se agarran y sujetan por el extremo de la herramienta de brazo 24, que puede agarrar o sujetar. Además, tal como se describe en la solicitud de patente en tramitación junto con la presente US2009/0223592A1, titulada "Robotic filling systems and methods", el aparato de brazo articulado 22 permite que el recinto de entorno 20 pueda limpiarse en un grado mucho mayor que un sistema de cinta transportadora. El aparato de brazo articulado 22 se presta a ser completamente automatizado y esto permite un mayor grado de automatización de todo el procedimiento de llenado de envases dentro del recinto de entorno controlado 20 del que puede lograrse de otro modo en tales condiciones descontaminadas o esterilizadas relacionadas con el recinto de entorno controlado 20. El uso del aparato de brazo articulado 22 elimina algunas de las dificultades descritas en los antecedentes de esta memoria descriptiva. En particular, el aparato de brazo articulado 22 permite que el encaje relevante se sujete en una sola acción hasta que se completa el procesamiento y el propio envase o el cierre 90, 120 no se sujeta, ya que todas las operaciones de manipulación pueden llevarse a cabo por medio de encajes 70, 100 o cubas 80, 110.

Con respecto al método, el paquete de envases o cierres encajados sellados 94, 124 puede abrirse fuera del sistema de llenado 10. La cubierta 82, 112 puede ser altamente permeable a la atmósfera y, por tanto, la etapa de retirar la cuba sellada 80, 110 de su empaquetamiento 88, 118 puede exponer no solo la cuba sellada 80, 110, sino también su contenido a la atmósfera ambiental.

Con la puerta interior 26 entre la cámara de transferencia 30 y el recinto de entorno controlado 20 cerrada, la puerta exterior 32 de la cámara de transferencia 30 puede abrirse. La cuba sellada 80, 110 que contiene el encaje 70, 100 con envases o cierres 90, 120 puede transferirse entonces a través de la puerta exterior 32 de la cámara de transferencia 30 a los estantes 34 de la cámara de transferencia 30. Los estantes 34 pueden ser, sin limitación, estantes de carrusel.

En una etapa siguiente, la cuba sellada 80, 110 puede descontaminarse dentro de la cámara de transferencia 30. La descontaminación adecuada incluye, pero no se limita a, la exposición a gas de peróxido de hidrógeno u ozono. Otros medios adecuados de descontaminación pueden incluir, sin limitación, la radiación con haz de electrones y la radiación ultravioleta. La cámara de transferencia 30 puede ser cualquier recipiente que pueda aislarse y descontaminarse, incluyendo sin limitación, un autoclave o un recipiente que puede descontaminarse basándose en radiación que está configurado para colocarse en comunicación espacial con el recinto de entorno controlado 20. En la presente memoria descriptiva, el término "cámara de transferencia" se usa para describir cualquier recipiente de este tipo que pueda descontaminarse y que pueda colocarse en comunicación espacial con el recinto de entorno controlado 20. A continuación se proporcionan ejemplos adicionales de recipientes adecuados para su uso como cámara de transferencia 30.

En algunos casos, puede ser ventajoso descontaminar la cámara de transferencia 30 junto con el recinto de entorno controlado 20. Cuando se descontaminan simultáneamente, los sellos de la puerta interior 26 se descontaminarán. En algunos otros casos, la zona de sello de la puerta 26 puede ser insignificante.

Las cubiertas 82, 112 pueden ser altamente permeables a gases y agentes de descontaminación. Determinados materiales pueden ser propensos a la absorción significativa de agentes de descontaminación durante la descontaminación de la cámara de transferencia. La exposición de los materiales esterilizados previamente de la cuba 80, 110 a agentes de descontaminación puede evitarse mediante el uso de una cubierta impermeable en lugar de la cubierta 82, 112, o mediante la adición de una capa impermeable en la parte superior de la cubierta 82, 112. Los métodos adecuados para añadir una capa impermeable de este tipo incluyen, sin limitación, película adhesiva y sellos térmicos.

En otro aspecto de esta invención, la cámara de transferencia 30 puede ser una cámara de vacío; y está configurada para esterilizar el contenido de la cuba 80, 110. Los ciclos de esterilización térmica y rápida no térmica se conocen bien en la técnica. El tiempo de ciclo rápido de los ciclos de esterilización no térmica puede ser particularmente ventajoso. Tales ciclos se utilizan normalmente en entornos hospitalarios, por ejemplo, para la esterilización de instrumentos quirúrgicos. Los agentes de esterilización gaseosos pueden ser peróxido de hidrógeno, ozono y combinaciones de los mismos.

La cámara de transferencia 30 puede estar equipada con un generador de plasma para la rápida activación y eliminación de agentes de esterilización. La adición de la cámara de transferencia de esterilización no térmica 30 al recinto de entorno controlado 20 es particularmente muy adecuada para el procesamiento de materiales de envase farmacéuticos encajados.

Cuando la cuba 80, 110 se ha descontaminado, la puerta interior 26 puede abrirse para colocar el interior de la cámara de transferencia 30 en comunicación con el interior del recinto de entorno controlado 20 y puede emplearse un aparato de brazo articulado 22 para retirar los materiales encajados sellados 88, 118 de la cámara de transferencia 30 al recinto de entorno controlado 20 a través de la puerta interior 26. Dado que el aparato de brazo articulado 22 es una estructura descontaminada o esterilizada, y está agarrando la cuba 80, 110 en un entorno descontaminado, el agarre de la cuba 80, 110 mediante el aparato de brazo articulado 22 se denomina en la presente memoria descriptiva "agarre aséptico". A modo de contraste, otros métodos de transferencia pueden no

implicar agarre o puede que no sean asépticos, por lo que es necesario esterilizar o descontaminar el recinto de entorno controlado 20 después de la transferencia.

El aparato del brazo articulado 22 puede emplearse para retirar una o ambas de la cobertura 86, 116 y la lámina 84, 114 dentro del recinto de entorno controlado 20. Un método adecuado para usar el aparato de brazo articulado 22 para retirar la cobertura 86/116 se describe en la solicitud de patente en tramitación junto con la presente. PCT/US13/39455. Las láminas 84, 114 pueden retirarse alternativamente usando succión adecuada. El aparato de brazo articulado 22 puede retirar entonces los encajes 70, 100 con envases o cierres 90, 120 de las cubas 80, 110.

El recinto de entorno controlado 20 comprende una estación de llenado 60. En una realización, mostrada en la figura 1, la estación de llenado 60 comprende un sistema de agujas de llenado 62 al que se suministra producto líquido a través de la trayectoria de fluido 64 desde el depósito de fluido 50 bajo la acción de una bomba 52 adecuada. La bomba 52 puede ser, sin limitación, una bomba peristáltica. El producto líquido puede filtrarse a través de un filtro 54 adecuado. El fluido puede entrar en el recinto de entorno controlado 20 a lo largo de la trayectoria de fluido 64 a través de un conector de trayectoria de fluido 56 adecuado.

En una realización del método, mostrado en la figura 1, el aparato de brazo articulado 22 puede mover una abertura de cada envase 90 una tras otra debajo del sistema de agujas de llenado 62. El sistema de agujas de llenado 62 puede comprender una sola aguja de llenado, o puede comprender una pluralidad de agujas de llenado. Si el sistema de agujas de llenado 62 comprende una sola aguja de llenado, los envases 90 se llenan uno tras otro moviendo el encaje de envases 70 y haciendo funcionar el sistema de agujas de llenado 62 para llenar los envases 90. Si el sistema de agujas de llenado 62 comprende una pluralidad de agujas de llenado, los envases 90 se llenan una pluralidad tras otra moviendo el encaje de envases 70 y haciendo funcionar el sistema de agujas de llenado para llenar los envases 90. Puede hacerse rotar el extremo de la herramienta de brazo 24 para alinear los envases 90 con la(s) aguja(s) de llenado del sistema de agujas de llenado 62.

En otra realización, mostrada en la figura 4, el encaje de envases 70 con envases 90 se coloca en una posición fija sobre un pedestal 28 y el sistema de agujas de llenado 62 se manipula espacialmente mediante un segundo aparato de brazo articulado 22' adecuado para colocar el sistema de agujas de llenado 62 por encima de las aberturas de los envases 90. Los envases 90 se llenan por tanto moviendo y haciendo funcionar el sistema de agujas de llenado. El segundo aparato de brazo articulado puede ser del mismo tipo que el aparato de brazo articulado 22. Puede tener un extremo de la herramienta de brazo 24' configurado para manipular el sistema de agujas de llenado 62. Al tener un segundo aparato de brazo articulado dedicado al llenado, se libera el aparato de brazo articulado 22 para la manipulación de una segunda cuba 80, 110 y un encaje 70, 100 mientras se llena una primera cuba 80, 110.

El sistema de llenado 10 comprende un aparato de taponamiento 40 que puede tener un interior que puede estar aislado del interior del recinto de entorno controlado 20. El interior del recinto de entorno controlado 20 está en comunicación con el interior del aparato de taponamiento 40 a través de la puerta de sistema de taponamiento 42. En la realización representada en la figura 1, se muestra que el aparato de taponamiento 40 está contenido dentro del recinto de entorno controlado 20. En otras realizaciones, el aparato de taponamiento 40 puede estar dispuesto en una cámara separada del recinto de entorno controlado 20 y puede comunicarse con el recinto de entorno controlado 20 a través de una puerta de sistema de taponamiento adecuada.

Un estante de encaje de envases 46 y un estante de encaje de cierres 48 están dispuestos en el interior del aparato de taponamiento 40. El estante de encaje de envases 46 y un estante de encaje de cierres 48 están dispuestos para permitir que los cierres 120 en el encaje de cierres 100 se centren en las aberturas de los envases 90 en el encaje de envases 70 cuando el encaje de cierres 100 y el encaje de envases 70 se colocan en el estante de encaje de envases 46 y el estante de encaje de cierres 48, respectivamente.

En una realización del método, mostrado en la figura 1, la puerta de sistema de taponamiento 42 se abre y el aparato de brazo articulado 22 mueve el encaje de envases 70 con los envases llenos 90 para colocarlo en el estante de encaje de envases 46. El aparato de brazo articulado 22 puede usarse para mover el encaje de cierres 100 con los cierres 120 para colocarlo en el estante de encaje de cierres 48. Cada envase lleno 90 tiene de ese modo un cierre colocado concéntricamente directamente sobre él. El encaje de cierres 100 con los cierres 120 puede colocarse en el estante de encaje de cierres 48 o bien antes o bien después de que el encaje de envases 70 con envases llenos 90 se coloque en el estante de encaje de envases 46. Para este fin, el encaje de envases 70 y el encaje de cierres 100 pueden tener geometrías que coincidan entre sí para disponer un cierre 120 concéntricamente con la apertura de un envase 90.

Después de que el encaje de envases 70 con envases 90 y el encaje de cierres 100 con cierres 120 se hayan ubicado en sus respectivos estantes 46 y 48 dentro del aparato de taponamiento 40, se cierra la puerta de sistema de taponamiento 42. En la medida en que es necesario que algunos procedimientos de taponamiento se realicen en condiciones de vacío o en atmósfera inerte, puede establecerse el vacío requerido o la atmósfera inerte en el interior del aparato de taponamiento 40.

El aparato de taponamiento 40 se configura cerca de todos los envases simultáneamente utilizando un ariete accionado 44. Para algunas operaciones posteriores, tales como el secado por congelación, se requiere que los

taponos se inserten solo parcialmente y el ariete accionado 44 puede configurarse para que sólo se inserten parcialmente los taponos 140. Después de la inserción de los taponos 140, el aparato de brazo articulado 22 retira el encaje 70 con envases 90 del aparato de taponamiento 40.

5 En otra realización, el aparato de brazo articulado 22 carga los envases encajados 90 y las tapas encajadas 130 con taponos integrados 140 en el aparato de taponamiento 40. Tal como se describió anteriormente, el aparato 40 puede colocar simultáneamente taponos y tapas en un encaje 70 de envases 90.

10 Tras completar el taponamiento y el tapado, el aparato de brazo articulado 22 mueve los envases encajados 90 de vuelta a la cámara de transferencia 30. En otras realizaciones, el aparato del brazo articulado 22 puede mover el encaje 70 lleno, taponado y tapado con envases 90 hacia un recinto de entorno controlado (no mostrado) a través de una puerta de comunicación adecuada (no mostrada). El encaje tapado 70 con envases 90 puede moverse hacia el recinto de entorno controlado adyacente con los envases solo parcialmente tapados o parcialmente cerrados.

15 La figura 5 muestra la forma genérica de un envase farmacéutico 90, que en este ejemplo es un vial. El envase comprende un cuerpo de envase cilíndrico 96 y un cuello 97. El cuello 97 del envase 90 se muestra en vista ampliada a la derecha. Normalmente, el diámetro d2 del cuello 98 del envase 90 es sólo ligeramente más pequeño que el diámetro d1 principal 99 del envase 90. Esto permite la colocación de una tapa 130 en el vial sin reducir la densidad de empaquetamiento de los envases 90 en el encaje 70 de la figura 2. Por tanto, la densidad de empaquetamiento en círculo más denso de las tapas es casi la misma que la del empaquetamiento de los envases. Es particularmente ventajoso que el encaje de tapas tenga exactamente la misma geometría de empaquetamiento que el encaje de viales; de modo que el encaje de tapas pueda superponerse en el encaje de viales y las tapas se apliquen sin movimiento del encaje. Las tapas pueden aplicarse de una en una, múltiples en una fila o todas a la vez.

20 Esta memoria descriptiva proporciona un encaje de ejemplo para contener cierres. Se considera en primer lugar el cierre genérico 120 proporcionado en la figura 6A. El cierre 120 comprende la tapa 130 y el tapón 140. El tapón 140 tiene un septo más delgado 142 que puede perforarse por una aguja de extracción, tal como la de una jeringa. La tapa 130 comprende un cuerpo de tapa cilíndrico 132, al menos un primer conjunto de características de retención con púas 134 y una cubierta levadiza a prueba de manipulación indebida 136. En el ejemplo de la figura 6A se muestran dos conjuntos de características de retención con púas 134 y estos pueden estar dispuestos en un patrón alrededor del perímetro interior de la tapa 130. La cubierta levadiza a prueba de manipulación indebida 136 se fabrica como parte integral de la tapa 130 de manera que, cuando se retira la cubierta 136, no puede reemplazarse. Esto sirve como verificación de que el septo 142 del tapón 140 ha quedado expuesto. La cubierta 136, en este ejemplo particular, tiene un diámetro mayor que el cuerpo 132 de la tapa 130. Esto puede servir como una característica de sujeción 138 para la tapa 130 y, por tanto, para el cierre 120, que puede aprovecharse para mantener el cierre 120 en el encaje 100.

35 En la figura 6B se muestra otro ejemplo de, cierre 120'. El cierre 120' comprende la tapa 130' y el tapón 140'. El tapón 140' tiene un septo más delgado 142' que puede perforarse por una aguja de extracción como la de una jeringa. La tapa 130' comprende un cuerpo de tapa cilíndrico 132', al menos un primer conjunto de características de retención con púas 134' y una cubierta levadiza a prueba de manipulación indebida 136'. En el ejemplo de la figura 6A se muestran dos conjuntos de características de retención con púas 134' y estos pueden estar dispuestos en un patrón alrededor del perímetro interior de la tapa 130'. La cubierta levadiza a prueba de manipulación indebida 136' se fabrica como parte integral de la tapa 130' de manera que, cuando se retira la cubierta 136', no puede reemplazarse. Esto sirve como verificación de que el septo 142' del tapón 140' ha quedado expuesto. La cubierta 136', en este ejemplo particular, tiene el mismo diámetro que el cuerpo 132' de la tapa 130'. Sin embargo, se proporciona un hoyuelo 138' en la unión entre la cubierta 136' y el cuerpo de tapa 132'. Esto puede servir como característica de sujeción 138' para la tapa 130' y, por tanto, para el cierre 120', que puede aprovecharse para mantener el cierre 120' en el encaje 100.

50 En la técnica anterior, estos taponos de viales estaban compuestos por aluminio con cubiertas levadizas oligoméricas. Tapar con tapas de aluminio generalmente genera cantidades considerables de partículas no viables y esto ha tendido a hacer que las tapas de aluminio sean inaceptables en los últimos tiempos. Ahora están disponibles comercialmente tapas compuestas por material polimérico. Las tapas poliméricas son particularmente muy adecuadas para su uso con envases poliméricos, pero también pueden usarse para envases de vidrio.

La geometría más óptima de los envases 90 en un encaje 70 sigue las teorías matemáticas del empaquetamiento circular de igual tamaño, lo que conduce normalmente patrones hexagonales, triangulares, cuadrados, triangulares alargados, cuadrados romos y otros patrones geométricos relacionados de las posiciones de los envases en el encaje 70.

55 En esta memoria descriptiva, se presenta un encaje de cierres 100 en el que la disposición geométrica de los cierres 120, 120' coincide estrechamente con los patrones geométricos de las posiciones de envases en el encaje 70. El encaje de cierres 100 puede tener exactamente la misma geometría de empaquetamiento que el encaje de envases 70, estando alineada la distribución de centros de cierres en el encaje de cierres 100 dentro de una tolerancia de trabajo con la distribución de centros de envases en el encaje de envases 70. Esto permite que el encaje de cierres

100 se superponga sobre el encaje de envases 70, y que los cierres 120, 120' se apliquen a los envases 90 de modo que todos los cierres 120, 120' en el encaje de cierres 100 puedan aplicarse a todos los envases 90 en el encaje de envases 70 sin ningún movimiento sustancial ni del encaje 70 ni del encaje 100. Los cierres 120, 120' pueden aplicarse de uno en uno, una fila cada la vez, o todos sustancialmente al mismo tiempo.

5 En la figura 7A se muestra esquemáticamente una parte del encaje de cierres 100, que representa una estructura de retención de cierre para una única tapa 130 del cierre 120 de la figura 6A. En la figura 7A, el tapón asociado 140 está contenido dentro de la tapa 130 y, por tanto, no es visible. Debe entenderse que la parte del encaje de cierres 100 mostrada en la figura 7A es descriptiva de una pluralidad de tales partes, y que las partes están dispuestas en dos dimensiones para alinear concéntricamente una pluralidad de envases 90 en el encaje de envases 70 de centro a centro con una pluralidad de cierres 120 contenidos en el encaje de cierres 100. La estructura de retención de cierre comprende una estructura de retención accionada por resorte 102, dispuesta para enganchar con la característica de sujeción 138 en la cubierta 136 de la tapa 130, sujetando de ese modo la tapa 130 suspendida verticalmente. La estructura de retención de cierre comprende además una estructura de tope 104 contra la que puede empujar la tapa 130 cuando la tapa 130 y el encaje de cierres 100 se empujan juntos verticalmente. La tapa 130' de la figura 6B puede sujetarse de manera similar mediante su característica de sujeción específica 138'.

20 En la figura 7B, se muestra esquemáticamente una parte de otro encaje de cierres 100', que representa una estructura de retención de cierre para una única tapa 130 del cierre 120 de la figura 6A. En la figura 7B, el tapón asociado 140 está contenido dentro de la tapa 130 y, por tanto, no es visible. Debe entenderse que la parte del encaje de cierres 100' mostrada en la figura 7B es descriptiva de una pluralidad de tales partes, y que las partes están dispuestas en dos dimensiones para alinear concéntricamente una pluralidad de envases 90 en el encaje de envases 70 centro a centro con una pluralidad de cierres 120 contenidos en el encaje de cierres 100'. La estructura de retención de cierre comprende una estructura de retención accionada por resorte 102', dispuesta para enganchar con la parte inferior de la tapa 130, sujetando de este modo la tapa 130 suspendida verticalmente. En esta disposición, la parte inferior de la tapa 130 sirve por tanto como característica de sujeción genérica. La estructura de retención de cierre comprende además una estructura de tope 104' contra la que puede empujar la tapa 130 cuando la tapa 130 y el encaje de cierres 100' se empujan juntos verticalmente.

30 La estructura de retención accionada por resorte puede implementarse de diferentes maneras. Un ejemplo no limitativo de la estructura de retención accionada por resorte 102 es una estructura de retención elásticamente flexible. La estructura de retención accionada por resorte 102 puede ser una estructura independiente del encaje de cierres 100 que se fija al encaje de cierres 100. Alternativamente, la estructura de retención accionada por resorte 102 puede ser una parte integral del encaje de cierres 100 y puede fabricarse para integrarse monolíticamente con el encaje de cierres 100. Una forma no limitativa de fabricar la estructura de retención accionada por resorte 102 como una parte integrada monolíticamente del encaje de cierres 100, es mediante moldeo por inyección de un polímero adecuado.

35 La estructura de retención accionada por resorte 102 sujeta la tapa 130, 130' en su sitio durante la manipulación y el transporte; y puede flexionarse para abrirse sin riesgo de retirar la cubierta a prueba de manipulación indebida 136, 136' cuando está empujándose o tirándose de la tapa 130, 130' del encaje de cierres 100, 100'. La dirección de la fuerza de tapado puede ser hacia arriba, hacia abajo o ambas. Las secciones del encaje de cierres 100, 100' pueden reforzarse por características estructurales tales como panales para distribuir la fuerza de tapado y evitar que se doblen durante la manipulación.

40 La integridad del envase 90 y del cierre 120, 120' se logra al deformar el tapón elastomérico 140, 140' comprimiendo el tapón elastomérico 140, 140' contra el envase 90 y manteniéndolo permanentemente en este estado comprimido por la tapa 130, 130'. La compresión radial del tapón 140, 140' por el ajuste de interferencia dentro del cuello del envase 90, tal como se indica con el diámetro d4 en la figura 5 puede crear un sello, pero ese sello generalmente no se considera más que un sello secundario. De hecho, algunos diseños de tapones para la tapa 130, 130' pueden ir sin ninguna forma de tapón alrededor del septo 142, 142'.

45 Es la compresión vertical de la parte de la pestaña del tapón 140, 140' contra la parte superior del envase 90, en la zona del envase 90 indicada con los diámetros d4 y d2 en la figura 5, la que crea el sello primario. Normalmente, se requiere una alta fuerza de sellado residual para garantizar un sello robusto del envase y proporciona un amplio margen de seguridad para los cambios en el tapón 130, 130', como el conjunto de compresión. La fuerza de compresión requerida para el sellado final tiene que transportarse a través de la superficie superior de la tapa 130, 130'. Por tanto, una forma anular puede ser una no limitativa empleada para la estructura de tope 104, 104' para aplicar la fuerza de compresión a la zona de la tapa 130, 130' directamente por encima del sello primario. Además, una forma anular para la estructura de tope 104, 104' permite retirar el vial tapado del encaje mediante la inserción de una varilla de empuje a través de la abertura.

50 Pueden emplearse diferentes formas para las estructuras de tope 104, 104', dependiendo del diseño particular de la tapa. Las estructuras de tope 104, 104' también determinan la longitud de la estructura de retención accionada por resorte 102, 102' y por tanto su fuerza de retención y apertura del resorte. La estructura de retención accionada por resorte 102, 102' puede ser sustancialmente lineal y ortogonal al encaje de cierres 100, 100'. Aún en otros ejemplos, la altura de las estructuras de tope 104, 104' y la estructura de retención accionada por resorte 102, 102' puede

reducirse ondulando radialmente. En aquellos casos en los que se requiere esterilización con vapor de las tapas 130, 130' en el encaje de cierres 100, 100', la zona de contacto entre la estructura de tope 104, 104' y la tapa 130, 130' puede reducirse a una serie de contactos puntuales para permitir una buena accesibilidad del vapor.

5 La estructura de retención accionada por resorte 102, 102' puede estar dimensionada y conformada de manera que, cuando la tapa 130, 130' se fija en el envase 90, la estructura de retención accionada por resorte 102, 102' se empuja automáticamente hacia afuera por el envase 90, liberando de ese modo la tapa 130, 130'. El estrecho empaquetamiento de las estructuras de retención de cierre en el encaje de cierres 100, 100' implica que hay espacio limitado para el movimiento lateral de las estructuras de retención accionadas por resorte 102, 102'. Por ejemplo, en una disposición empaquetada estrecha hexagonal, cada estructura de retención de cierre está rodeada por seis estructuras de retención de cierre vecinas más cercanas, requiriendo cada una espacio para que sus estructuras de retención accionadas por resorte 102, 102' se abran para liberar una tapa correspondiente 130. Cada estructura de retención accionada por resorte 102, 102' está dimensionada y colocada para permitir que las tapas 130, 130' en las estructuras de retención de cierre vecinas se apliquen simultáneamente a los envases 90 dispuestos de manera correspondiente en los encajes de envases 70.

15 Las tapas 130, 130' pueden sujetarse cada una por al menos tres estructuras de retención accionadas por resorte 102, 102' con el fin de sujetar geoméricamente la tapa en su sitio. En general, cada estructura de retención de cierre en el encaje de cierres 100, 100' implica que tiene una pluralidad de estructuras de retención accionadas por resorte 102, 102'. En concepto, puede haber una sola estructura de retención accionada por resorte 102, 102' anular para cada estructura de retención de cierre individual, dispuesta para agarrar alrededor de todo el perímetro de la tapa 130, 130'. Por tanto, el encaje de cierres 100, 100' tiene al menos una estructura de retención accionada por resorte 102, 102' para cada estructura de retención de cierre.

20 En funcionamiento, una pluralidad de cierres 120, 120' quedan retenidos de manera liberable en un encaje de cierres 100, 100' a través de la retención mediante estructuras de retención accionadas por resorte 102, 102' que enganchan con las características de sujeción 138 de los cierres 120, 120', siendo las partes inferiores del cierre un tipo especial de característica de sujeción. Para enganchar los cierres 120, 120' de esta manera, los cierres 120, 120' se empujan hacia el interior de las estructuras de retención de cierre, durante cuya acción las estructuras de retención accionadas por resorte 102, 102' se desplazan elásticamente por las tapas 130, 130' de los cierres 120, 120' hasta que las estructuras de retención accionadas por resorte 102, 102' encajan en su sitio sobre las características de retención 138, 138'. Entonces se suministran los cierres al procedimiento de llenado en esta configuración.

25 La figura 8 muestra la configuración para el cierre de un solo envase 90, que es uno de una pluralidad de envases contenidos en el encaje de envases 70 de las figuras 1, 2 y 4. Para cerrar, el cierre 120, que es uno de una pluralidad correspondiente de cierres 120 retenidos de manera liberable por el encaje de cierres 100, se alinea concéntricamente con el envase 90 en virtud de las geometrías de los encajes 70 y 100 correspondientes centro a centro entre sí en dos dimensiones. La estructura de sujeción de cierre es la de la figura 7A y el detalle de cierre es el de la figura 6A, etiquetándose un número limitado de elementos del cierre 120 para mayor claridad. Cuando los elementos no están numerados, prevalecen los números de la figura 6A.

30 Durante el cierre del envase 90 con el cierre 120, el envase 90 y el cierre 120 se fuerzan verticalmente entre sí. Esto puede hacerse hasta un grado que simplemente haga que la parte superior del envase 90 enganche con las características de retención con púas 134 (véase la figura 6A). Esto constituye un cierre parcial. La aplicación de fuerza adicional empuja el tapón 140 a través de las estructuras de tope 104 más profundamente hacia el interior del envase 90 para sellarlo. En una etapa final, el envase 90, debidamente tapado y cerrado con el cierre 120, puede desengancharse de la estructura de sujeción de cierre del encaje de cierres 100 empujando hacia abajo sobre la cubierta 136 de la tapa 130 del cierre 120 con la varilla 106 unida a la platina 108. La platina 106 puede extenderse a lo largo de toda la superficie del encaje de cierres 100 o puede extenderse a lo largo de parte de ella. Puede haber el mismo número de varillas que el número de cierres mantenidos por el encaje de cierres 100, o las varillas 106 pueden ser menos. Esta acción fuerza a abrir las estructuras de retención accionadas por resorte 102, 102' y libera el envase tapado 90 de la estructura de retención de cierre del encaje de cierres 100. Este procedimiento o método puede realizarse simultáneamente para una pluralidad de estructuras de retención de cierre del encaje de cierres 100. Todos los cierres en todas las estructuras de retención de cierre del encaje de cierres 100 pueden someterse a este procedimiento simultáneamente.

35 Un encaje de cierres 100, 100' de ejemplo para retener de manera liberable una pluralidad de cierres 120, 120' para envases farmacéuticos comprende una pluralidad de estructuras de retención de cierre que comprenden cada una al menos una estructura de retención accionada por resorte 102, 102' y una estructura de tope 104, 104', estando configurada la estructura de retención accionada por resorte 102, 102' para enganchar con una característica de sujeción 138 en uno de la pluralidad de cierres 120, 120' y estando configurada la estructura de tope 104, 104' para ejercer fuerza y confinar uno de la pluralidad de cierres 120, 120'. Las estructuras de retención de cierre pueden estar dispuestas en un patrón geométrico, patrón geométrico que puede ser un patrón empaquetado cerrado y que puede coincidir de centro a centro con un patrón correspondiente de estructuras de sujeción de envase en un encaje de envases. La estructura de retención accionada por resorte 102, 102' puede ser una estructura flexible y puede fabricarse a partir de un polímero. La estructura de retención accionada por resorte 102, 102' puede estar integrada

monolíticamente con el encaje de cierres 100, 100'.

Asociado con el encaje de cierres 100, 100', un método para sujetar una pluralidad de cierres 120, 120' comprende retener de manera liberable cada cierre 120, 120' suspendiendo de manera liberable cada cierre 120, 120' mediante una característica de sujeción 138 en el cierre 120, 120', siendo la característica de sujeción una característica de sujeción diseñada específicamente 138 o la parte inferior de un cierre como en la figura 7B. La suspensión de manera liberable puede ser una retención accionada por resorte, que se consigue mediante la deformación flexible o la deformación por resorte de una estructura de retención accionada por resorte 102, 102'. El término "accionado por resorte" se usa en esta memoria descriptiva para describir cualquier forma del accionamiento por resorte, ya sea por resorte mecánico o por un elemento flexible, o por cualquier otro medio que produzca un resorte o acción elástica adecuados.

El método proporcionado en este caso para sellar asépticamente un producto farmacéutico en una pluralidad de envases comprende: introducir una primera pluralidad de envases en un recinto de entorno controlado; suspender de manera liberable desde un encaje de cierres en el entorno controlado una pluralidad de cierres asépticos; llenar al menos una primera parte de la primera pluralidad de envases con el producto farmacéutico; y sellar de manera simultánea al menos parcialmente una segunda parte de la primera pluralidad de envases con una parte de la pluralidad de cierres asépticos mientras se retienen de manera liberable los cierres asépticos en el encaje de cierres. El método puede comprender además liofilizar el producto farmacéutico en la segunda parte de la primera pluralidad de envases mientras se retienen de manera liberable los cierres asépticos en el encaje de cierres.

Suspender de manera liberable y retener de manera liberable puede comprender enganchar de manera liberable con una característica de sujeción de cada uno de la pluralidad de cierres asépticos. Enganchar de manera liberable con la característica de sujeción puede comprender enganchar elásticamente con la característica de sujeción. Enganchar elásticamente con la característica de sujeción puede comprender enganchar la característica de sujeción con una parte de la estructura de retención accionada por resorte del encaje de cierres.

Algunos o todos de la pluralidad de los cierres asépticos retenidos por el encaje de cierres puede usarse para sellar o bien completa o bien parcialmente el producto farmacéutico dentro de los envases. La pluralidad de envases puede ser igual en número al número de cierres asépticos suspendidos de manera liberable por el encaje de cierres. Pueden llenarse dos o más envases simultáneamente.

En lo que respecta a los beneficios, el encaje de cierres 100, 100', con sus estructuras de retención accionadas por resorte 102, 102' y las estructuras de tope 104, 104' descritas en esta memoria descriptiva, se presta al tapado y taponamiento simultáneos, tanto parcial como completamente, de pluralidades de envases 90. Más específicamente, se presta al tapado simultáneo, tanto parcial como completamente, de filas de envases 90. Aún más específicamente, se presta al tapado simultáneo, tanto parcial como completamente, de series bidimensionales completas de envases 90 en los encajes de envases 70. No hay contacto directo entre el encaje de cierres 100, 100' y cualquier parte que entre en contacto con el producto farmacéutico. Todo la manipulación de los cierres 120, 120' por el aparato de brazo articulado 22 se realiza mediante el encaje de cierres 100, 100'. Todo contacto con el encaje de cierres 100, 100' dentro del entorno aséptico del recinto de entorno controlado 20 es por medio de dispositivos y superficies que pueden esterilizarse.

Los dibujos y las descripciones asociadas se proporcionan para ilustrar realizaciones de la invención y no para limitar el alcance de la invención. La referencia en la memoria descriptiva a "una realización" pretende indicar que un rasgo distintivo, estructura o característica particular descrita en relación con la realización se incluye en al menos una realización de la invención. Las apariciones de la expresión "en una realización" en diversos lugares de la memoria descriptiva no se refieren necesariamente a la misma realización. Tal como se utiliza en esta divulgación, excepto cuando el contexto requiera lo contrario, el término "comprende" y las variaciones del término, tales como "que comprende", "comprende" y "comprendido" no pretenden excluir otros aditivos, componentes, números enteros o etapas.

Además, se indica que las realizaciones se dan a conocer como un procedimiento que se representa como un organigrama, un diagrama de flujo, un diagrama de estructura o un diagrama de bloques. Aunque un diagrama de flujo puede dar a conocer diversas etapas de las operaciones como un procedimiento secuencial, muchas de las operaciones pueden realizarse en paralelo o de manera simultánea. Las etapas mostradas no pretenden ser limitativas, ni pretenden indicar que cada etapa representada es esencial para el método, sino que en cambio, son etapas únicamente a modo de ejemplo. En la memoria descriptiva anterior, la invención se ha descrito con referencia a realizaciones específicas de la misma. Por consiguiente, la memoria descriptiva y los dibujos deben considerarse en un sentido ilustrativo en lugar de restrictivo. Debe apreciarse que la presente invención no debe interpretarse como limitada por tales realizaciones.

A partir de la descripción anterior, resultará evidente que la presente invención tiene varias ventajas, algunas de las cuales se han descrito en el presente documento, y otras de las cuales son inherentes a las realizaciones de la invención descritas o reivindicadas en el presente documento. Además, se entenderá que pueden realizarse modificaciones en el dispositivo, aparato y método descritos en este documento sin apartarse de las enseñanzas del contenido descrito en este documento. Como tal, la invención no debe limitarse a las realizaciones descritas, a

excepción de lo requerido por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Método para llenar asépticamente una primera pluralidad de envases (90) con un producto farmacéutico en un primer recinto de entorno controlado (20), comprendiendo el método:
 - 5 descontaminar al menos uno de los materiales encajados sellados primero y segundo (88, 118) en una primera cámara de transferencia (30);
 - colocar el primer recinto de entorno controlado (20) en comunicación espacial con la primera cámara de transferencia (30);
 - agarrar asépticamente el al menos uno de los materiales encajados sellados primero y segundo (88, 118);
 - 10 transferir al menos uno de los materiales encajados sellados primero y segundo (88, 118) al recinto de entorno controlado (20);
 - retirar de uno de los materiales encajados sellados primero y segundo (88, 118) un encaje de envases (70) que contiene la primera pluralidad de envases (90) y retirar del otro de los materiales encajados sellados primero y segundo (88, 118) un encaje de cierres (100) que retiene de manera liberable una pluralidad de cierres (120);
 - 15 llenar la primera pluralidad de envases (90) con el producto farmacéutico en el primer recinto de entorno controlado (20); y
 - cerrar al menos parcialmente la primera pluralidad de envases (90) con la pluralidad de cierres (120), en el que la primera pluralidad de envases (90) está en el encaje de envases (70) durante el cierre al menos parcialmente.
- 20 2. Método según la reivindicación 1, en el que agarrar asépticamente comprende manipular al menos un primer aparato de brazo articulado (22).
3. Método según la reivindicación 1 ó 2, en el que llenar la primera pluralidad de envases (90) comprende llenar simultáneamente al menos una parte de la primera pluralidad de envases (90), en el que llenar la primera pluralidad de envases (90) comprende manipular un aparato de brazo articulado para mover uno
 - 25 del encaje de envases y un sistema de agujas de llenado (62) que dispensa el producto farmacéutico, y/o en el que retirar el encaje de envases que contiene la primera pluralidad de envases (90) es mediante la manipulación de un segundo aparato de brazo articulado.
4. Método según cualquier reivindicación anterior, en el que dispensar el producto farmacéutico comprende dispensar el producto farmacéutico simultáneamente a partir de una pluralidad de agujas de llenado.
- 30 5. Método según cualquier reivindicación anterior, que comprende además liofilizar el producto farmacéutico.
6. Método según cualquier reivindicación anterior,
 - en el que cerrar al menos parcialmente la primera pluralidad de envases (90) comprende:
 - a. insertar parcialmente la pluralidad de cierres (120) en la primera pluralidad de envases (90);
 - 35 b. liofilizar el producto farmacéutico en la primera pluralidad de envases (90), opcionalmente en un aparato de taponamiento que tiene un interior que puede aislarse del interior del primer recinto de entorno controlado (20); y
 - c. sellar al menos parcialmente la primera pluralidad de envases (90) ejerciendo presión sobre al menos una parte de una pluralidad de tapas (130) asociadas con la pluralidad de tapones (140);
 - 40 en el que cerrar parcialmente la primera pluralidad de envases (90) comprende cerrar parcialmente todos los envases (90) en el encaje de envases (70) simultáneamente.
7. Método según cualquier reivindicación anterior, en el que cerrar la primera pluralidad de envases (90) comprende manipular un aparato de brazo articulado para colocar la primera pluralidad de envases (90) en un aparato de taponamiento.
- 45 8. Método según cualquier reivindicación anterior, que comprende además devolver los envases llenos a la cámara de transferencia (30) y terminar la comunicación espacial entre la cámara de transferencia (30) y la primera cámara de entorno controlado.
9. Método según cualquier reivindicación anterior, que comprende además transferir la primera pluralidad de envases (90) parcialmente sellados a una segunda cámara de entorno controlado.

10. Método según cualquier reivindicación anterior, que comprende además mantener condiciones asépticas en la primera cámara de entorno controlado.
- 5 11. Método según cualquier reivindicación anterior, en el que la descontaminación es al menos una de descontaminación con haz de electrones, descontaminación por radiación ultravioleta, vapor y exposición química, y/o comprende cubrir el al menos uno de los materiales encajados sellados primero y segundo (88, 118) con una cubierta impermeable.
12. Método según cualquier reivindicación anterior, que comprende además pesar la primera pluralidad de envases (90) mientras que la primera pluralidad de envases (90) está en el encaje de envases (70).
- 10 13. Método para cerrar o sellar asépticamente un producto farmacéutico en el interior de una pluralidad de envases (90), comprendiendo el método:
- a. introducir una primera pluralidad de envases (90) en un recinto de entorno controlado (20);
- b. introducir un encaje de cierres (100) en el recinto de entorno controlado (20), teniendo el encaje de cierres (100) una pluralidad de cierres asépticos suspendidos de manera liberable con una característica de sujeción (138) que engancha de manera liberable cada uno de los cierres asépticos;
- 15 c. llenar al menos una primera parte de la primera pluralidad de envases (90) con el producto farmacéutico; y
- d. sellar de manera simultánea al menos parcialmente una segunda parte de la primera pluralidad de envases (90) con una parte de la pluralidad de cierres asépticos mientras se retienen de manera liberable los cierres asépticos en el encaje de cierres (100).
- 20 14. Método según la reivindicación 13, en el que enganchar de manera liberable con la característica de sujeción (138) comprende enganchar elásticamente con la característica de sujeción (138), comprendiendo opcionalmente enganchar elásticamente con la característica de sujeción (138) enganchar la característica de sujeción (138) con una parte de la estructura de retención accionada por resorte (102) del encaje de
- 25 cierres (100); y/o en el que retener de manera liberable comprende enganchar de manera liberable con una característica de sujeción (138) de cada uno de la pluralidad de cierres asépticos, comprendiendo opcionalmente enganchar de manera liberable con la característica de sujeción (138) enganchar elásticamente con la característica de sujeción (138), y comprendiendo opcionalmente enganchar elásticamente con la característica de sujeción (138) enganchar la característica de sujeción (138) con una parte de la estructura de retención accionada por resorte (102) del encaje de cierres (100).
- 30 15. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 13 ó 14, en el que la parte de la pluralidad de los cierres asépticos es todos los cierres en la pluralidad de cierres, en el que la primera parte de la primera pluralidad de envases (90) es igual en número al número de cierres en la pluralidad de cierres, en el que el número de cierres en la pluralidad de cierres es todos los cierres que el encaje de cierres (100) está configurado para retener, en el que llenar al menos una primera parte de la primera pluralidad de envases
- 35 (90) comprende llenar dos o más envases simultáneamente, y/o en el que sellar de manera simultánea al menos parcialmente comprende sellar completamente de manera simultánea.
16. Método de una cualquiera de las reivindicaciones 13-15, que comprende además liofilizar el producto farmacéutico en la segunda parte de la primera pluralidad de envases (90) mientras se retienen de manera liberable los cierres asépticos en el encaje de cierres (100).
- 40

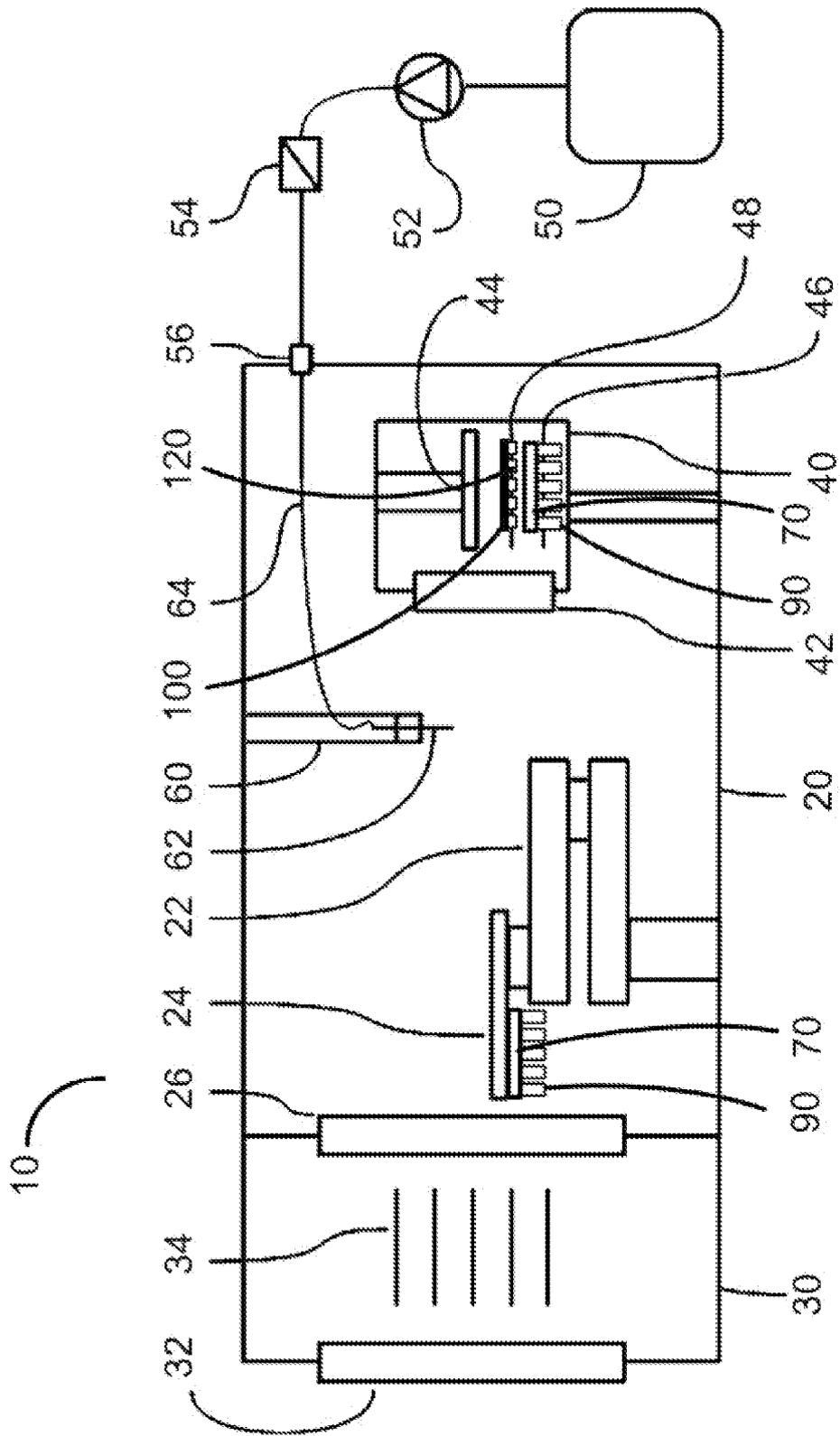


FIG. 1

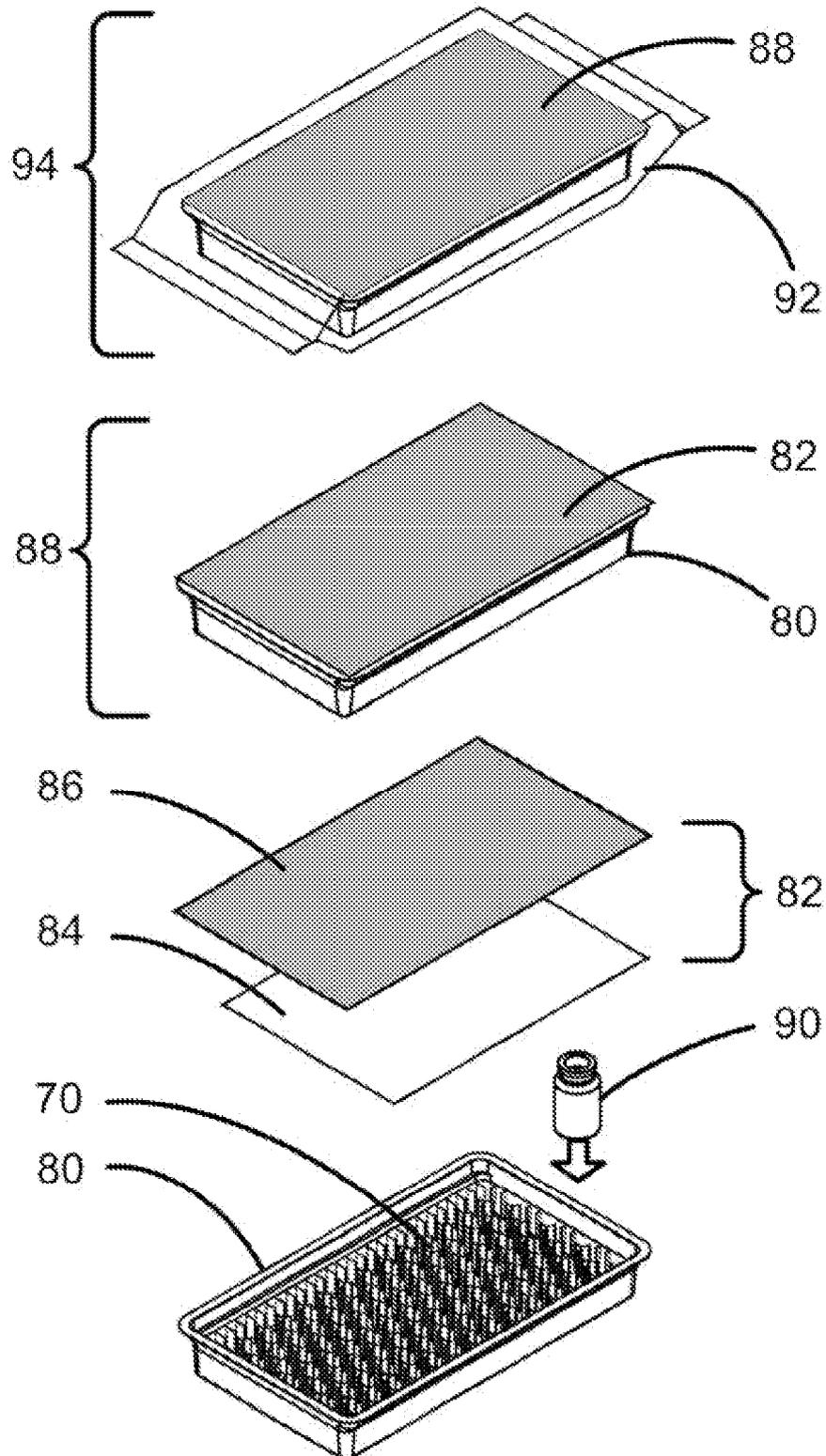


FIG. 2

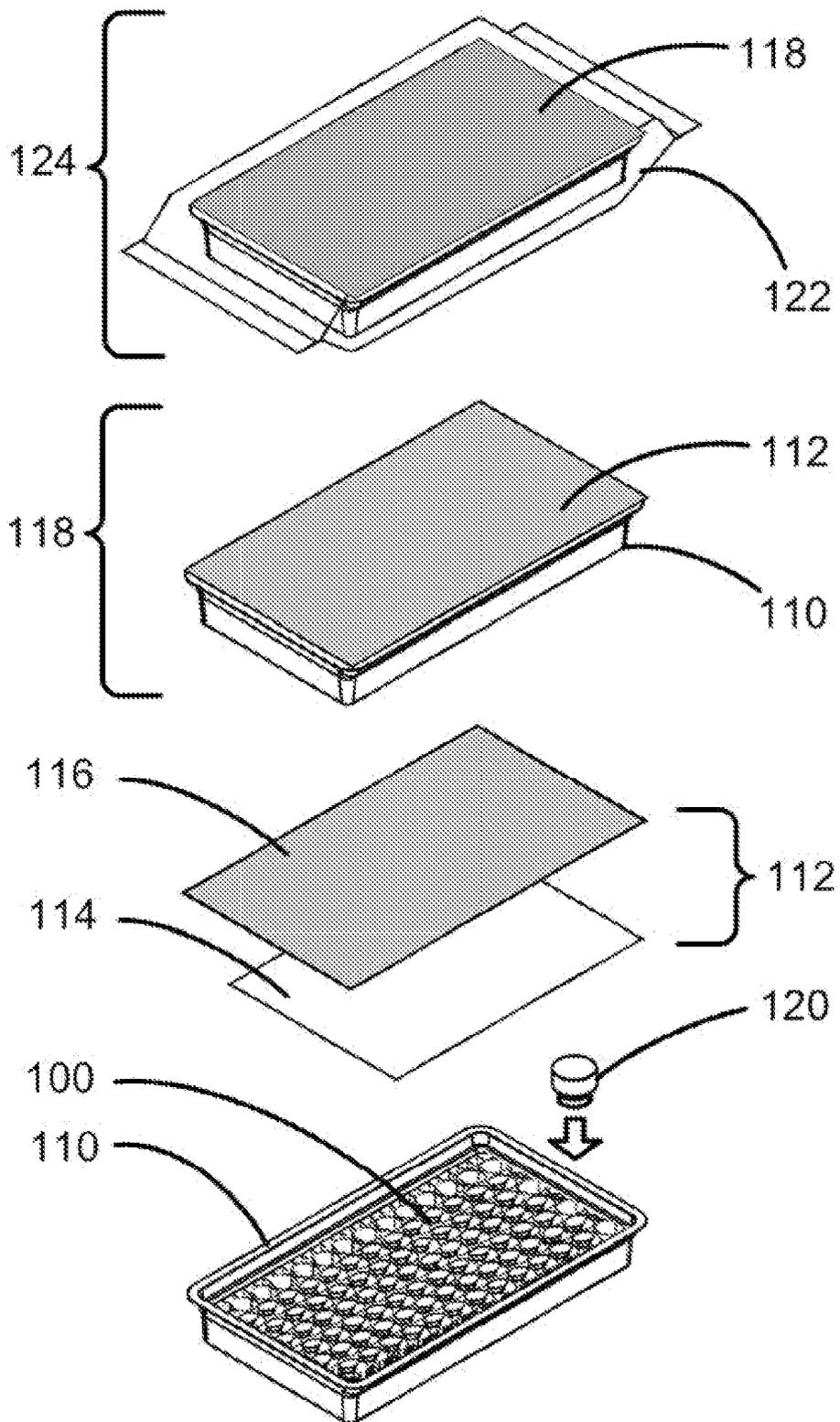


FIG. 3

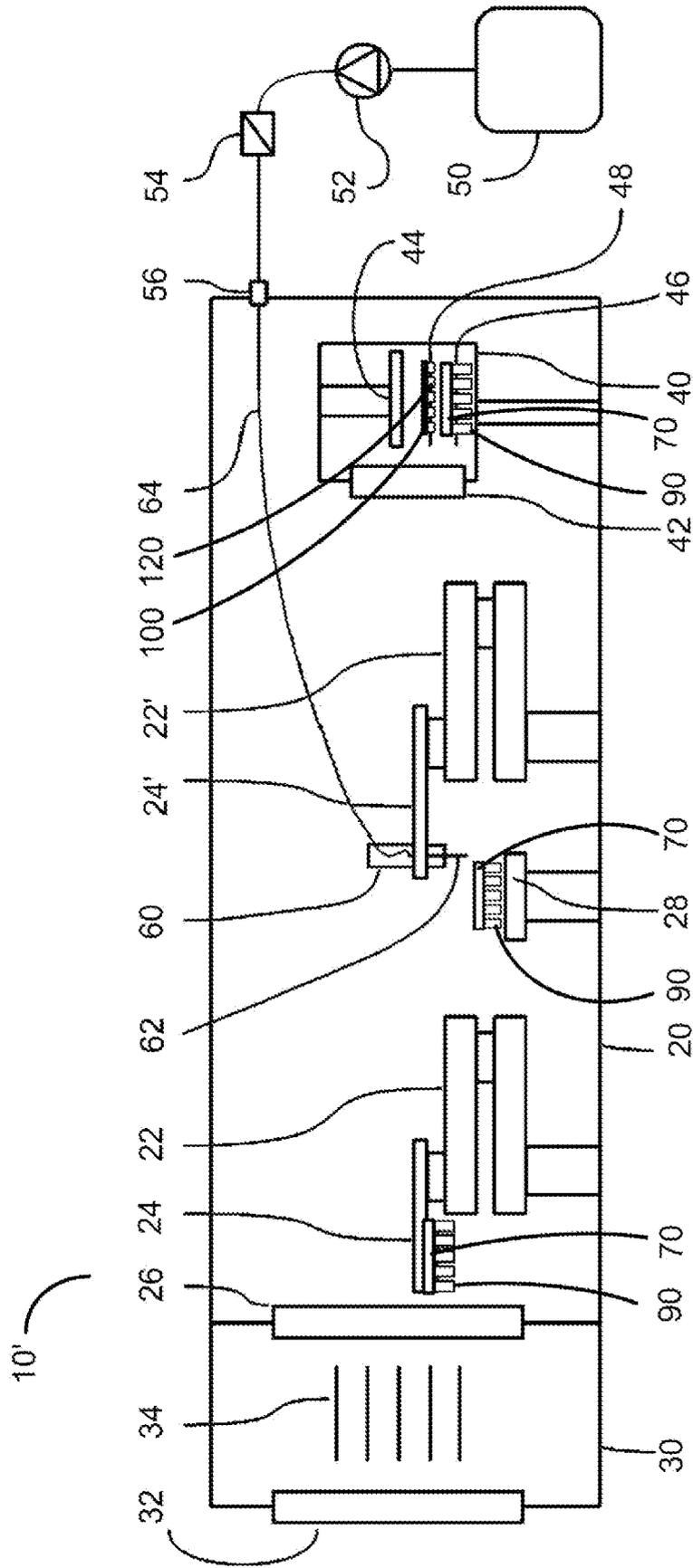


FIG. 4

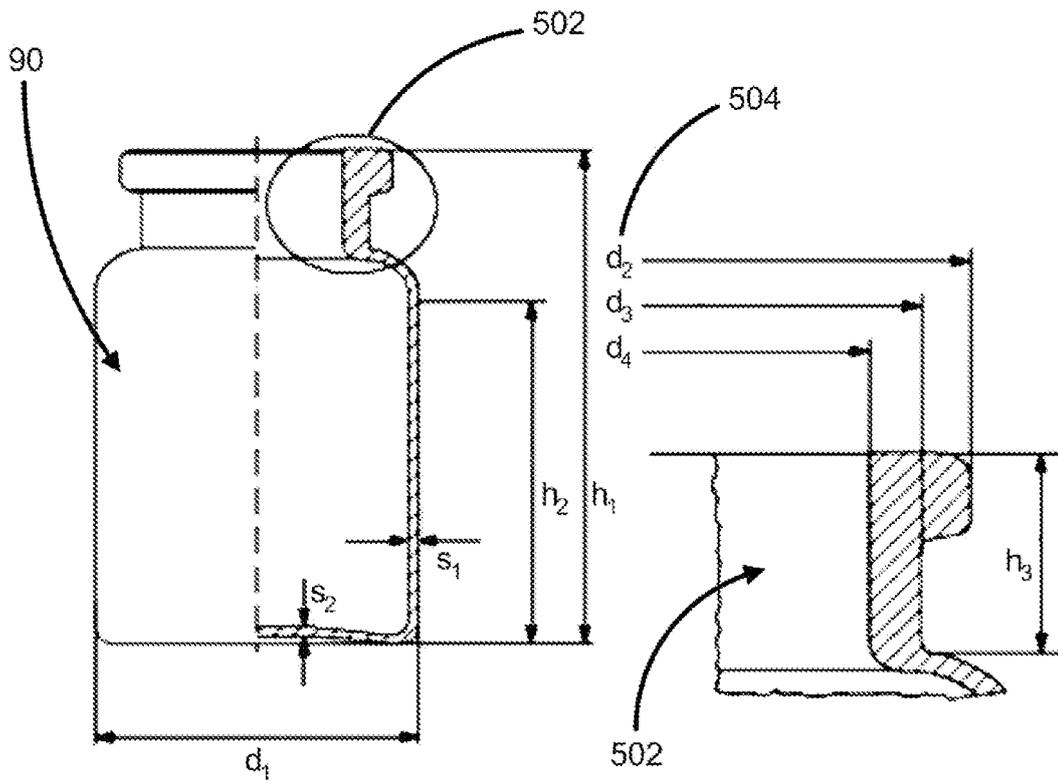


FIG. 5

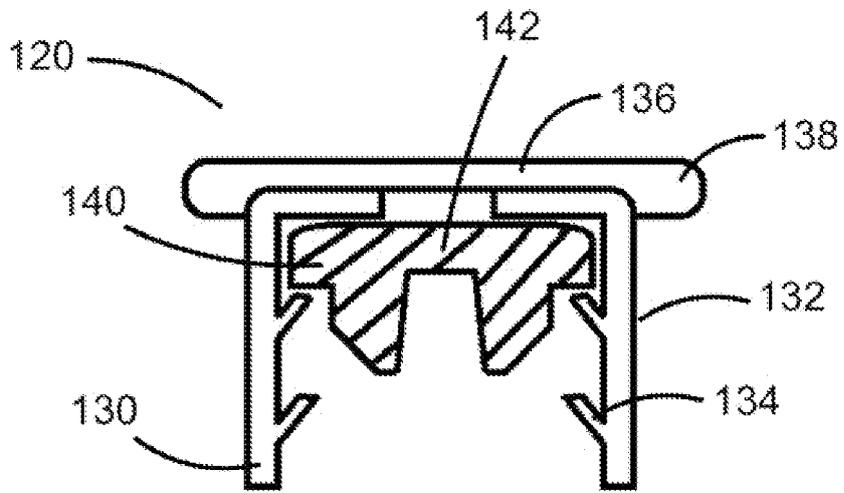


FIG. 6A

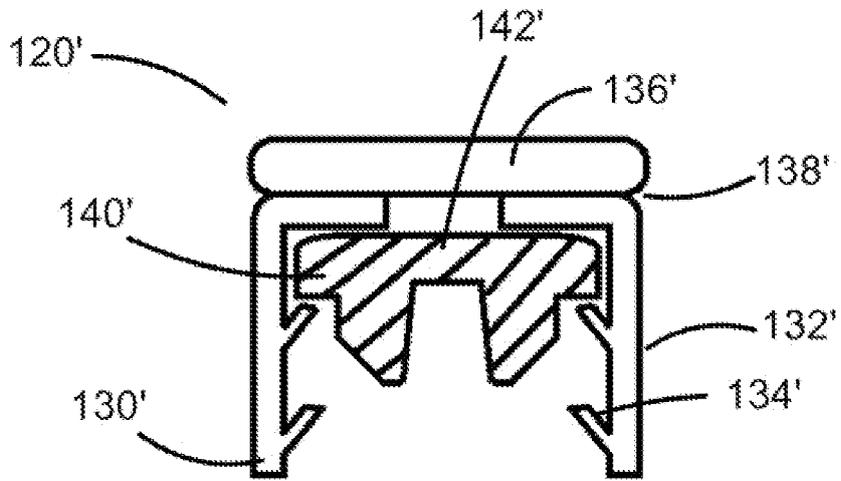


FIG. 6B

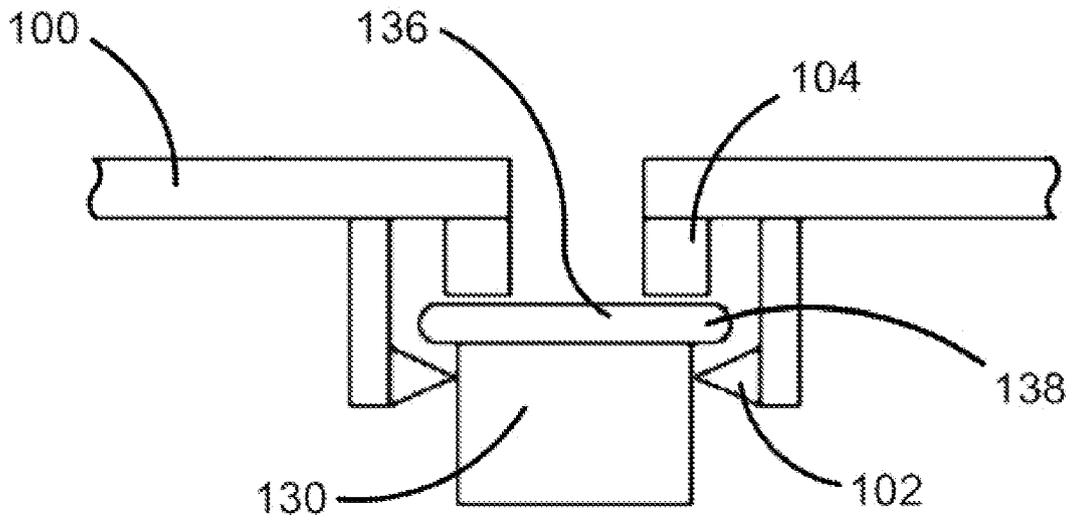


FIG. 7A

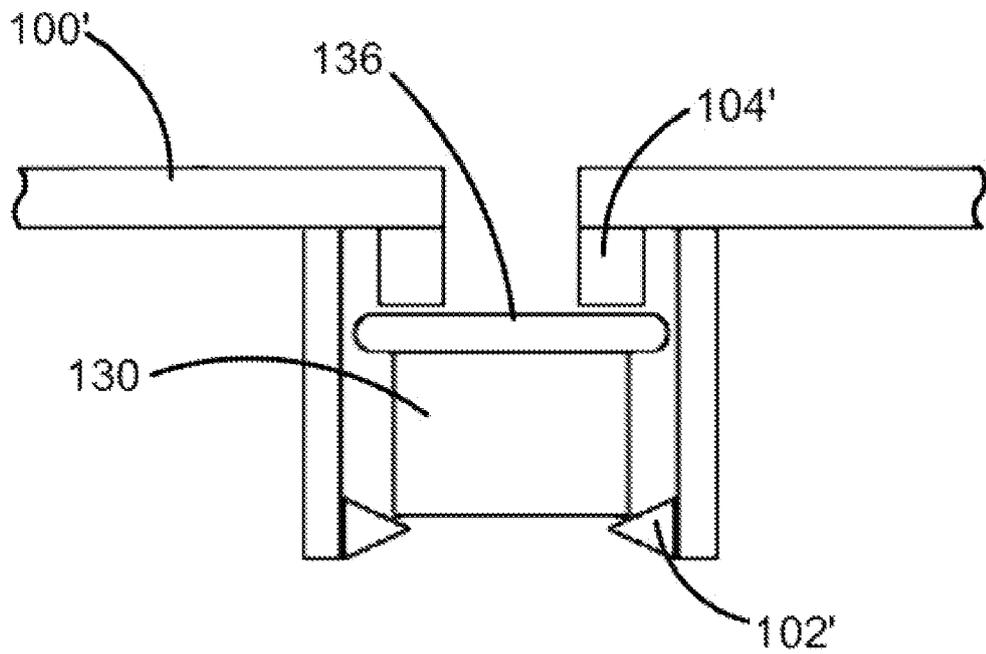


FIG. 7B

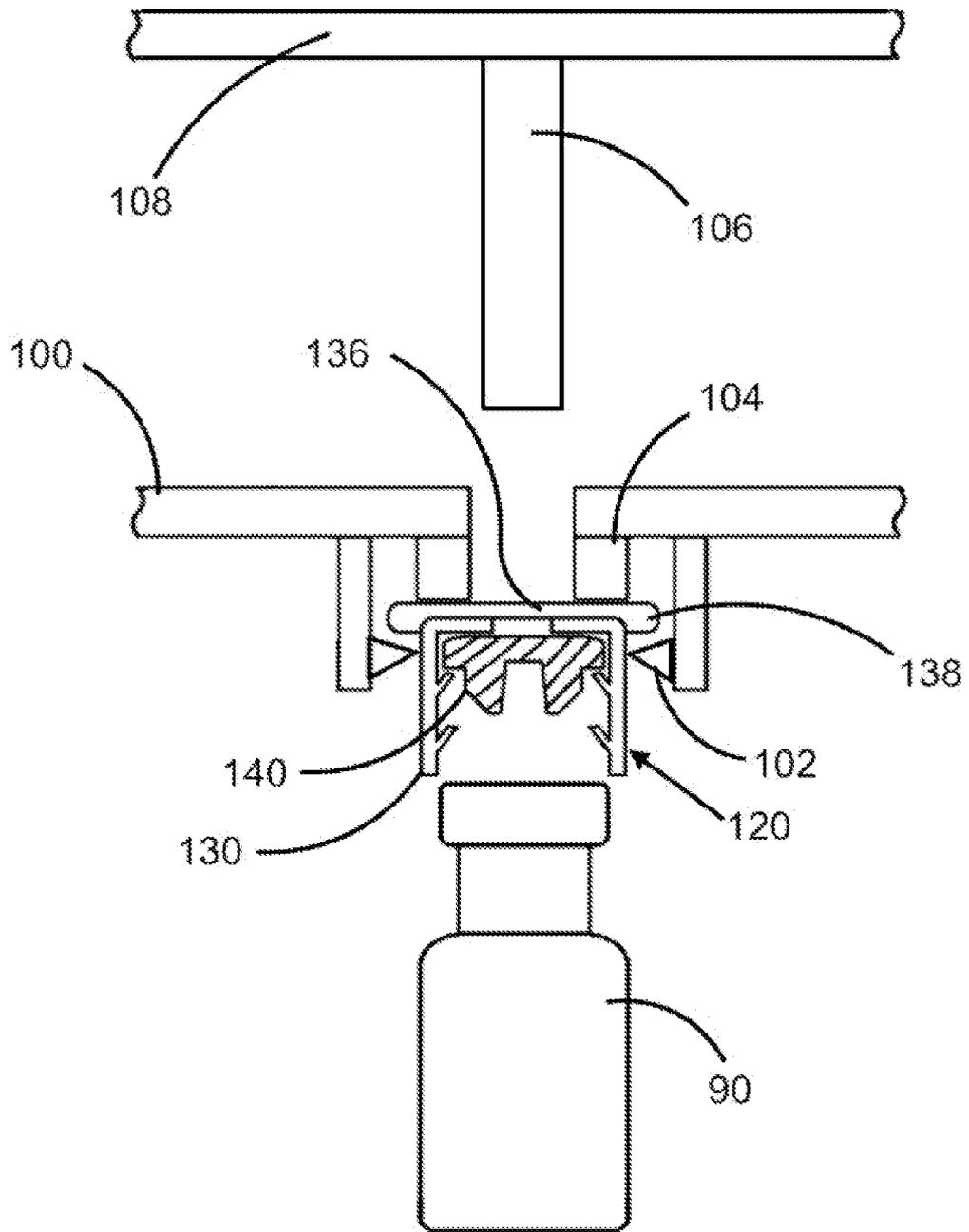


FIG. 8