

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 773 781**

51 Int. Cl.:

**B65B 31/02** (2006.01)

**B65D 47/32** (2006.01)

**B65B 7/28** (2006.01)

**B01L 3/00** (2006.01)

**B65B 3/00** (2006.01)

**B65B 7/00** (2006.01)

**F26B 5/06** (2006.01)

**B65D 39/00** (2006.01)

**B65D 81/20** (2006.01)

**A61K 9/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2011 E 17166230 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019 EP 3208202**

54 Título: **Sistema para producir viales que contienen una sustancia que comprende una formulación sensible al oxígeno**

30 Prioridad:

**06.08.2010 US 371318 P**

**21.01.2011 US 201161434928 P**

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

**14.07.2020**

73 Titular/es:

**HOSPIRA AUSTRALIA PTY LTD (100.0%)**

**Level 3, 500 Collins Street**

**Melbourne, Victoria 3000, AU**

72 Inventor/es:

**WENSLEY, EMMA J;**

**KNILL, ANDREW MALCOLM y**

**SUENDERMANN, JOHN FREDRIC**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 773 781 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

Sistema para producir viales que contienen una sustancia que comprende una formulación sensible al oxígeno

Campo técnico

- 5 Las formas de realización descritas se relacionan generalmente con sistemas para la preparación de viales. En algunas formas de realización, los viales contienen sustancias en solución sensibles al oxígeno.

Antecedentes

- 10 Algunas formulaciones farmacéuticas se proveen en forma de polvo liofilizado dentro de un vial sellado para mezclarlas con un líquido antes de administrar la formulación a un paciente. El mezclado de la formulación liofilizada con su portador líquido involucra la inyección del líquido en el vial utilizando una jeringa con una aguja para perforar a través de un tapón que sella la abertura del vial. A continuación, la formulación mixta es aspirada y transferida a otro volumen portador, tal como una bolsa de líquido sellada que se suspenderá para ser administrada a un paciente.

- 15 En general, la liofilización de la formulación se lleva a cabo en un aparato de liofilización especializado que congela una forma líquida de la formulación a baja temperatura y presión, por ejemplo, a aproximadamente 0,05 mbar y aproximadamente -10 °C y convierte la formulación a la forma liofilizada por sublimación. El aparato de liofilización en general comprende un condensador que condensa el vapor de agua sublimado de la formulación.

En algunos casos, se prefiere una formulación en solución. Sin embargo, algunas soluciones son sensibles al oxígeno y pueden sufrir problemas de estabilidad con la formulación debido a la incapacidad de eliminar suficiente gas oxígeno del espacio libre superior del vial y oxígeno disuelto en solución antes de sellarlo.

- 20 Se desea abordar o mejorar una o más deficiencias o desventajas asociadas con los métodos y sistemas de preparación existentes, o al menos proporcionar una alternativa útil a los mismos.

El documento US 2002/0010164 describe composiciones estables que comprenden 1 $\alpha$ , 25-dihidroxicolecalciferol, un sistema de dosis unitaria que lo comprende en un recipiente sellado y un proceso para prepararlos.

- 25 El documento US 2007/062162 describe un método de fabricación de un recipiente sellado para contener una carga no gaseosa, cuya carga debe protegerse del gas oxígeno, que comprende los siguientes pasos en la secuencia indicada: 1.) llenar dicha carga en dicho recipiente; 2.) evacuar dicho recipiente sustancialmente sin evaporar partes de dicho relleno; 3.) llenar gas nitrógeno en dicho recipiente; 4.) sellar el recipiente. El aparato para limpiar recipientes llenos que contienen una carga no gaseosa, comprende al menos un soporte para contener dichos recipientes; al menos una bomba adaptada para evacuar dichos recipientes; un depósito de nitrógeno para suministrar gas nitrógeno que se va a llenar en dichos recipientes; y una unidad de control de proceso adaptada para permitir la evacuación de dichos recipientes por medio de dicha al menos una bomba y llenar subsecuentemente dicho gas nitrógeno en dichos recipientes.
- 30

- 35 El documento WO 2006/002122 describe un método de preparación de un radiofármaco de diagnóstico radioactivo en una forma estable, transportable y liofilizada mediante un aparato diseñado para congelar rápidamente y deshidratar una composición radiofarmacéutica para minimizar la auto radiólisis. El método propone un enfriamiento rápido y la eliminación del vapor ambiental, y luego la eliminación ultrafría cuando se elimina el potencial de oxígeno líquido explosivo.

Sumario

- 40 La presente invención reivindicada proporciona un sistema como se define en la reivindicación 1. El sistema comprende un vial, comprendiendo el vial: un cuerpo que tiene un cuello y una única abertura definida por el cuello; un tapón parcialmente recibido y que sella la abertura; una sustancia contenida por el cuerpo y el tapón, la sustancia que comprende una formulación sensible al oxígeno; y un espacio libre superior definido entre el cuerpo, la sustancia y el tapón. El tapón tiene al menos una proyección recibida en la abertura, en donde la proyección define al menos un espacio o abertura que, cuando la proyección se inserta parcialmente en la abertura, permite la transferencia de gas entre el espacio libre superior y un volumen externo del vial. El sistema comprende un entorno de temperatura controlada, en el que el vial está alojado en el entorno de temperatura controlada y en el que el entorno de temperatura controlada es un aparato de liofilización en el que el condensador está desactivado.
- 45

Algunas realizaciones que se describen pero no se reivindican se refieren a un método de preparación, que comprende:

- 50 alojar una pluralidad de viales en un ambiente de temperatura controlada, en donde cada uno de la pluralidad de viales tiene un volumen de una sustancia en el mismo y cada uno define un volumen sin llenar en el mismo, en que cada vial tiene un tapón parcialmente insertado en una abertura del vial de modo que el gas se pueda transferir entre el volumen sin llenar y un volumen externo,

aplicar un vacío al ambiente para reducir la presión en el ambiente y en el volumen sin llenar de cada vial hasta un primer nivel de presión,

ventear un gas inerte en el ambiente para elevar la presión en el ambiente y en el volumen sin llenar de cada vial a un segundo nivel de presión,

- 5 permitir que los viales reposen en el ambiente en el segundo nivel de presión durante un período predeterminado, repetir al menos una vez los pasos de aplicar, ventear y permitir, e insertar completamente el tapón en cada abertura para sellar cada vial después de la repetición.

10 El método, que se describe pero no se reivindica, puede además comprender, después de la repetición y antes de la inserción completa, repetir solo una vez los pasos de aplicar y ventear. El método puede además comprender, después de la inserción completa, poner una tapa a cada vial para retener el tapón en cada vial. El alojamiento puede comprender alojar los viales en un aparato de liofilización.

15 El método, que se describe pero no se reivindica, puede además comprender, antes del paso de aplicar, controlar la temperatura en el ambiente para que esté en un punto de ajuste de temperatura o alrededor del mismo. El punto de ajuste de temperatura puede ser un primer punto de ajuste de temperatura y el método puede además comprender, después del paso de ventear, controlar la temperatura en el ambiente para que esté en un segundo punto de ajuste de temperatura o alrededor del mismo que es diferente al primer punto de ajuste de temperatura. Este control de la temperatura se puede repetir junto con los pasos de aplicar, ventear y permitir.

20 Por ejemplo, cuando se utiliza un único punto de ajuste de temperatura, el método, que se describe pero no se reivindica, puede involucrar el paso de controlar repetidamente la temperatura en el ambiente para que esté en el punto de ajuste de temperatura o alrededor del mismo mientras se repiten los pasos de aplicar, ventear y permitir. Cuando se utilizan diferentes primero y segundo puntos de ajuste de temperatura, la repetición puede involucrar el paso de controlar repetidamente la temperatura para que esté en el primer punto de ajuste de temperatura o cerca del mismo antes del paso de aplicar el vacío y controlar repetidamente la temperatura para que esté en el segundo punto de ajuste de temperatura o alrededor del mismo después del venteo y antes o durante el paso de permitir.

25 El método, que se describe pero no se reivindica, puede involucrar al menos uno de:

el primer punto de ajuste de temperatura es menor que aproximadamente 10 °C, opcionalmente menor que aproximadamente 8 °C, opcionalmente de aproximadamente 5 °C, y

el segundo punto de ajuste de temperatura está entre aproximadamente 17 °C y aproximadamente 26 °C.

30 El primer punto de ajuste de temperatura puede estar en una temperatura de congelación de la sustancia o por debajo de la misma, en cuyo caso el primer nivel de presión puede estar entre aproximadamente 0,0001 mbar y aproximadamente 10 mbar.

35 El método, que se describe pero no se reivindica, puede además comprender permitir que los viales reposen en el ambiente durante otro período predeterminado en el segundo punto de ajuste de temperatura o alrededor del mismo. El otro período puede estar entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 45 o 60 minutos, opcionalmente entre aproximadamente 25 y aproximadamente 35 minutos, opcionalmente ser de aproximadamente 30 minutos.

40 Cuando el primer punto de ajuste de temperatura es mayor que el punto de congelación, el primer nivel de presión puede ser mayor que aproximadamente 10 mbar y menor que aproximadamente 500 mbar, opcionalmente estar entre aproximadamente 10 mbar y aproximadamente 300 mbar. El segundo nivel de presión puede estar entre aproximadamente 800 mbar y aproximadamente 1000 mbar. El segundo nivel de presión puede estar entre aproximadamente 900 mbar y 950 mbar.

45 El alojamiento se puede realizar a presión ambiente. La repetición de los pasos de aplicar, ventear y permitir se puede realizar al menos dos veces. La repetición de los pasos de aplicar, ventear y permitir se puede realizar al menos ocho veces. La repetición se puede realizar una cantidad de veces para eficazmente reducir el contenido de oxígeno disuelto de la sustancia a aproximadamente 0,4% o menor. La repetición se puede realizar una cantidad de veces para eficazmente reducir el contenido de gas oxígeno en el volumen sin llenar a menos o igual que aproximadamente 1%. La repetición se puede realizar una cantidad de veces para eficazmente reducir el contenido de gas oxígeno a entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 0,6% en el volumen sin llenar.

Antes del paso de aplicar, el volumen sin llenar puede contener un nivel sustancialmente atmosférico de gas oxígeno y/o la sustancia puede contener un nivel sustancialmente atmosférico de oxígeno disuelto.

50 El período de tiempo predeterminado puede estar entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 45 o 60 minutos, opcionalmente entre aproximadamente 25 minutos y ser de aproximadamente 35 minutos.

## ES 2 773 781 T3

En el método, que se describe pero no se reivindica, la sustancia en forma líquida puede comprender una solución sensible al oxígeno. La sustancia en forma líquida puede ser una solución acuosa libre de constituyentes volátiles. La sustancia en forma líquida puede ser estable a temperaturas de entre aproximadamente 1 °C y aproximadamente 26 °C y presiones de entre aproximadamente 10 mbar y 1000 mbar.

- 5 Algunas realizaciones que se describen pero no se reivindican se refieren a un método de preparación, que comprende:

llenar una pluralidad de viales con un volumen predeterminado de líquido para que permanezca un volumen sin llenar en cada vial;

- 10 insertar parcialmente un tapón en una abertura de cada vial de tal manera que el gas pueda transferirse entre el volumen sin llenar del vial y un volumen externo;

alojar los viales en un entorno en el que la temperatura se fija a una temperatura seleccionada;

aplicar un vacío al ambiente para reducir la presión en el ambiente y en el volumen sin llenar de cada vial a un primer nivel de presión;

- 15 ventear un gas inerte en el ambiente para elevar la presión en el ambiente y en el volumen sin llenar de cada vial a un segundo nivel de presión;

permitir que los viales reposen en el ambiente en el segundo nivel de presión durante un período predeterminado;

repetir al menos una vez los pasos de aplicar, ventear y permitir; e

insertar completamente el tapón en cada abertura para sellar cada vial después de la repetición.

- 20 El método, que se describe pero no se reivindica, puede comprender además, antes de la inserción completa, una vez que se repiten solo los pasos de aplicar y ventilar. El método puede comprender además, después de la inserción completa, sellar cada vial con una tapa para retener el tapón en cada vial. El alojamiento puede comprender alojar los viales en un aparato de liofilización que define el ambiente.

- 25 La temperatura seleccionada puede estar alrededor de la temperatura ambiente. La temperatura seleccionada puede estar entre aproximadamente 17 °C y aproximadamente 26 °C, por ejemplo incluyendo 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 y 25 °C.

- 30 El primer nivel de presión puede estar entre aproximadamente 200 mbar y aproximadamente 500 mbar, opcionalmente entre aproximadamente 300 mbar y aproximadamente 350 mbar. El segundo nivel de presión puede estar entre aproximadamente 800 mbar y aproximadamente 1000 mbar, opcionalmente entre aproximadamente 900 mbar y 950 mbar. Estos niveles de presión (y niveles de presión mencionados en esta especificación) se miden con un medidor de conductividad térmica.

El llenado, la inserción parcial y el alojamiento pueden realizarse a presión ambiente/atmosférica. Antes de la aplicación, el volumen sin llenar puede contener un nivel sustancialmente atmosférico de gas oxígeno y el líquido puede contener sustancialmente un nivel atmosférico de oxígeno disuelto.

- 35 La repetición de los pasos de aplicar, ventear y permitir se puede realizar al menos dos veces. En algunas realizaciones, la repetición de los pasos de aplicar, ventear y permitir puede realizarse al menos ocho veces. La repetición puede realizarse hasta que el contenido de gas oxígeno en el volumen sin llenar sea menor o igual a aproximadamente uno por ciento. En algunas realizaciones, la repetición puede realizarse hasta que el contenido de gas oxígeno en el volumen sin llenar esté entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 0,6%. En algunas realizaciones, la repetición puede realizarse hasta que el contenido de oxígeno disuelto del líquido sea menor o igual a 0,4%.

El período de tiempo predeterminado puede ser entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 45 o 60 minutos. En algunas realizaciones, el período de tiempo predeterminado puede estar entre aproximadamente 25 minutos y aproximadamente 35 minutos y opcionalmente alrededor de 30 minutos.

- 45 En el método, que se describe pero no se reivindica, el líquido puede comprender una solución sensible al oxígeno. El líquido puede comprender además una solución acuosa libre de constituyentes volátiles. La solución puede ser estable (al menos durante el proceso de preparación descrito) a temperaturas entre aproximadamente 17 °C y aproximadamente 26 °C y presiones entre aproximadamente 200 mbar y 1000 mbar.

Algunas realizaciones que se describen pero no se reivindican se refieren a un método de preparación, que comprende:

- 50 llenar una pluralidad de viales con un volumen predeterminado de líquido para que quede un volumen sin llenar en cada vial;

- insertar parcialmente un tapón en una abertura de cada vial para que el gas pueda transferirse entre el volumen sin llenar del vial y un volumen externo;
- alojar los viales en un ambiente con temperatura controlada;
- 5 aplicar un vacío al ambiente para reducir la presión en el ambiente y en el volumen sin llenar de cada vial a un primer nivel de presión;
- ventear un gas inerte en el ambiente para elevar la presión en el ambiente y en el volumen sin llenar de cada vial a un segundo nivel de presión;
- permitir que los viales reposen en el ambiente en el segundo nivel de presión durante un período predeterminado;
- repetir los pasos de aplicar, ventear y permitir al menos una vez; e
- 10 insertar completamente el tapón en cada abertura para sellar cada vial después de la repetición.
- El método puede comprender además, antes de la inserción completa, una vez que se repite solo el paso de aplicar y ventear. El método puede comprender además, después de la inserción completa, tapar cada vial con una tapa para retener el tapón en cada vial. El alojamiento puede comprender alojar los viales en un aparato de liofilización.
- 15 El método puede comprender además, antes de la aplicación, controlar la temperatura en el ambiente para que esté en o alrededor de un punto de ajuste de temperatura. El punto de ajuste de temperatura puede ser un primer punto de ajuste de temperatura y el método puede comprender además, después del paso de ventear, controlar la temperatura en el ambiente para estar en o alrededor de un segundo punto de ajuste de temperatura que sea diferente del primer ajuste de punto de temperatura. La repetición puede comprender repetir el control de la temperatura para estar en o alrededor de los puntos de ajuste de temperatura primero y segundo en diferentes momentos.
- 20 El primer punto de ajuste de temperatura puede estar por encima de cero y menos de aproximadamente 10 °C, 12 °C o 15 °C, opcionalmente entre aproximadamente 3 °C y aproximadamente 8 °C, opcionalmente aproximadamente 5 °C. El segundo punto de ajuste de temperatura puede estar entre aproximadamente 17 °C y aproximadamente 26 °C.
- 25 El primer nivel de presión puede estar entre aproximadamente 10 mbar y aproximadamente 500 mbar, opcionalmente entre aproximadamente 40 mbar y aproximadamente 300 mbar. El segundo nivel de presión puede estar entre aproximadamente 800 mbar y aproximadamente 1000 mbar, y en algunas realizaciones entre aproximadamente 900 mbar y 950 mbar.
- Al menos uno de los llenados, la inserción parcial y el alojamiento pueden realizarse a presión ambiente.
- 30 La repetición de los pasos de aplicar, ventear y permitir se puede realizar al menos dos veces. La repetición de los pasos de aplicar, ventear y permitir se puede realizar al menos ocho veces o al menos 12 veces.
- La repetición se puede realizar un número de veces efectivas para reducir el contenido de oxígeno disuelto del líquido a aproximadamente 0,4% o menos. La repetición se puede realizar un número de veces efectivas para reducir el contenido de gas oxígeno en el volumen sin llenar a menos de o igual a aproximadamente uno por ciento.
- 35 La repetición se puede realizar un número de veces efectivas para reducir el contenido de gas oxígeno en el volumen sin llenar entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 0,6%.
- Antes de la aplicación, el volumen sin llenar puede contener un nivel sustancialmente atmosférico de oxígeno gaseoso y/o el líquido puede contener un nivel sustancialmente atmosférico de oxígeno disuelto.
- 40 El período de tiempo predeterminado puede estar entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 45 o 60 minutos, y en algunas realizaciones entre aproximadamente 25 minutos y aproximadamente 35 minutos.
- En el método, que se describe pero no se reivindica, el líquido puede comprender una solución sensible al oxígeno. El líquido puede ser una solución acuosa libre de componentes volátiles. El líquido puede ser estable a temperaturas entre aproximadamente 1 °C y aproximadamente 26 °C y presiones entre aproximadamente 10 mbar y 1000 mbar.
- 45 Algunas realizaciones que se describen pero no se reivindican se refieren al uso de un aparato de liofilización para preparar una pluralidad de viales con tapón que contienen un líquido mediante un método que comprende:
- alojar la pluralidad de viales que contienen el líquido en una cámara cerrada del aparato de liofilización, cada uno de los viales está dispuesto para tener un tapón parcialmente insertado en una abertura del vial para que el gas pueda transferirse entre un volumen interno sin llenar del vial y un volumen externo;
- 50 controlar el aparato de liofilización para mantener sustancialmente una temperatura seleccionada por encima de la congelación en la cámara;

- aplicar un vacío a la cámara para reducir la presión en la cámara y en el volumen sin llenar de cada vial a un primer nivel de presión;
- ventear un gas inerte en la cámara para elevar la presión en la cámara y en el volumen sin llenar de cada vial a un segundo nivel de presión;
- 5 permitir que los viales reposen en la cámara al segundo nivel de presión durante un período de tiempo predeterminado;
- repetir los pasos de aplicar, ventear y permitir al menos una vez; e
- insertar completamente el tapón parcialmente insertado en la abertura de cada vial para sellar cada vial después de la repetición.
- 10 Algunas realizaciones que se describen pero no se reivindican se refieren al uso de un aparato de liofilización para preparar una pluralidad de viales tapados que contienen una sustancia mediante un método que comprende:
- alojar la pluralidad de viales que contienen la sustancia en una cámara cerrada del aparato de liofilización, cada uno de los viales está dispuesto para tener un tapón parcialmente insertado en una abertura del vial para que el gas pueda transferirse entre un volumen interno sin llenar del vial y un volumen externo;
- 15 aplicar un vacío a la cámara para reducir la presión en la cámara y en el volumen sin llenar de cada vial a un primer nivel de presión;
- ventear un gas inerte en la cámara para elevar la presión en la cámara y en el volumen sin llenar de cada vial a un segundo nivel de presión;
- 20 permitir que los viales reposen en la cámara al segundo nivel de presión durante un período de tiempo predeterminado;
- repetir los pasos de aplicar, ventear y permitir al menos una vez; e
- insertar completamente el tapón parcialmente insertado en la abertura de cada vial para sellar cada vial después de la repetición.
- 25 El control puede comprender controlar el aparato de liofilización para mantener sustancialmente una primera temperatura seleccionada durante un primer período de tiempo y para mantener sustancialmente una segunda temperatura seleccionada durante un segundo período de tiempo, donde la primera temperatura seleccionada es diferente de la segunda temperatura seleccionada. El segundo período de tiempo puede ocurrir durante el paso de permitir. El primer período de tiempo puede ocurrir antes y/o durante el paso de aplicar. La primera temperatura seleccionada puede estar por encima o por debajo del punto de congelación pero menos de aproximadamente 10,
- 30 12 o 15 grados y la segunda temperatura seleccionada puede estar entre aproximadamente 17 grados y aproximadamente 26 grados.
- Los viales pueden colocarse inicialmente en estantes horizontales espaciados verticalmente en la cámara y los tapones pueden insertarse completamente en los viales compactando verticalmente los estantes. El condensador del aparato de liofilización puede desactivarse y aislarse.
- 35 El uso del aparato de liofilización puede comprender, antes de la inserción completa, una vez que se repiten los pasos de aplicar y ventear, pero no el de permitir.
- La temperatura seleccionada para el paso de permitir cuando se usa el aparato de liofilización puede estar alrededor de la temperatura ambiente. La temperatura seleccionada puede incluir una temperatura entre aproximadamente 17 °C y aproximadamente 26 °C, opcionalmente entre aproximadamente 18 °C y aproximadamente 25 °C y preferiblemente entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 25 °C, posiblemente entre aproximadamente 22 °C y aproximadamente 24 °C.
- 40 El primer nivel de presión en uso del aparato de liofilización puede estar entre aproximadamente 10 mbar y aproximadamente 500 mbar, opcionalmente entre aproximadamente 40 o 50 mbar y aproximadamente 300 mbar. El segundo nivel de presión puede estar entre aproximadamente 800 mbar y aproximadamente 1000 mbar, opcionalmente entre aproximadamente 900 mbar y 950 mbar. Cuando la temperatura en el aparato o los viales antes del paso de aplicar es de congelación o menos (es decir, donde la sustancia está congelada), el primer nivel de presión durante el paso de aplicar puede seleccionarse para que sea más bajo que donde la sustancia está en estado líquido. Así, el primer nivel de presión en tales circunstancias puede ser tan bajo como 0,0001 mbar a 10 mbar. Sin embargo, estos bajos niveles de presión no conducirían a retener un líquido en los viales y, por lo tanto, se evitarían las sustancias no congeladas.
- 45 50 Algunas realizaciones que se describen pero no se reivindican se refieren al uso de un aparato de liofilización en el que al menos uno de los rellenos, la inserción parcial y el alojamiento se realizan a presión ambiente.

La repetición de los pasos de aplicar, ventilar y permitir se pueden realizar al menos dos veces. En algunas realizaciones, la repetición de los pasos de aplicar, ventilar y permitir puede realizarse al menos ocho veces. El paso de repetir puede incluir repetir el control.

5 El uso del aparato de liofilización puede incluir realizar el paso de repetir hasta que el contenido de gas oxígeno en el volumen sin llenar sea inferior al 1% aproximadamente. El paso de repetir puede realizarse hasta que el contenido de gas oxígeno en el volumen sin llenar esté entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 0,6% y/o el contenido de oxígeno disuelto en la sustancia en forma líquida o congelada sea menor o igual a 0,4%.

10 Algunas realizaciones del uso del aparato de liofilización, que se describe pero no se reivindica, pueden incluir, antes de la aplicación, el volumen sin llenar que contiene un nivel sustancialmente atmosférico de gas oxígeno. Antes de la aplicación, la sustancia en forma líquida o congelada puede contener un nivel sustancialmente atmosférico de oxígeno disuelto.

15 En algunas realizaciones, el período de tiempo predeterminado, el primer período de tiempo y/o el segundo período de tiempo pueden estar entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 45 o 60 minutos. En algunas realizaciones, el período de tiempo predeterminado, el primer período de tiempo y/o el segundo período de tiempo pueden estar entre aproximadamente 25 minutos y aproximadamente 35 minutos. El segundo período de tiempo puede ser el período de tiempo predeterminado.

20 En algunas realizaciones del uso del aparato de liofilización, que se describe pero no se reivindica, la sustancia en forma líquida puede comprender una solución sensible al oxígeno. En algunas realizaciones, la sustancia en forma líquida puede ser una solución acuosa libre de constituyentes volátiles. La sustancia en forma líquida puede ser estable (al menos durante el proceso de preparación descrito) a temperaturas entre aproximadamente 1 °C y aproximadamente 26 °C y presiones entre aproximadamente 10 mbar y 1000 mbar.

Como se señaló anteriormente, la invención reivindicada, como se define en la reivindicación 1, se refiere a un sistema que comprende un vial. En algunas realizaciones, el vial es un vial que comprende:

25 un cuerpo que tiene un cuello y una sola abertura definida por el cuello,  
 un tapón parcialmente recibido y sellado en la abertura,  
 un líquido contenido por el cuerpo y el tapón, en donde el líquido comprende una formulación sensible al oxígeno, y  
 un espacio libre superior definido entre el cuerpo, el líquido y el tapón,  
 en donde el tapón tiene al menos una saliente que es recibida en la abertura, en donde la saliente define al menos un hueco o abertura que cuando la saliente se inserta parcialmente en la abertura, permite la transferencia de gas  
 30 entre el espacio libre superior y un volumen externo del vial.

35 El líquido puede ser una solución acuosa libre de constituyentes volátiles. El líquido puede ser estable a temperaturas de entre aproximadamente 1 °C y aproximadamente 26 °C y presiones de entre aproximadamente 10 mbar y 1000 mbar. Un contenido de gas oxígeno en el espacio libre superior puede ser menor o igual que aproximadamente 1%. El contenido de gas oxígeno en el espacio libre superior puede estar entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 0,6%. Un contenido de oxígeno disuelto en el líquido puede ser de aproximadamente 0,4% o menor.

40 El vial puede comprender además un sello de tapa para mantener el tapón sobre el cuello. El tapón y el cuerpo del vial pueden estar dispuestos de modo que cuando el tapón está completamente insertado en la abertura, la parte superior en forma de disco se superpone a un reborde alrededor de la abertura y el al menos un hueco está completamente ocluido por el reborde, para de ese modo sellar el vial respecto de la transferencia de gas entre el volumen sin llenar y el volumen externo.

Como se define en la reivindicación 1, el sistema reivindicado comprende un vial, y este vial es un vial que comprende:

45 un cuerpo que tiene un cuello y una sola abertura definida por el cuello,  
 un tapón parcialmente recibido y sellado en la abertura,  
 una sustancia contenida por el cuerpo y el tapón, en donde la sustancia comprende una formulación sensible al oxígeno, y  
 un espacio libre superior definido entre el cuerpo, la sustancia y el tapón,  
 en donde el tapón tiene al menos una saliente recibida en la abertura, en donde la saliente define al menos un hueco  
 50 o abertura que cuando la saliente se inserta parcialmente en la abertura, permite la transferencia de gas entre el espacio libre superior y un volumen externo del vial.

La sustancia puede estar en un estado líquido o un estado congelado. La sustancia en estado líquido puede ser una solución acuosa libre de constituyentes volátiles. La sustancia en estado líquido puede ser estable a temperaturas de entre aproximadamente 1 °C y aproximadamente 26 °C y presiones de entre aproximadamente 10 mbar y 1000 mbar.

5 Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un diagrama esquemático de un sistema de preparación de viales,

la Figura 2A es una vista en corte de un vial y un tapón antes de la inserción parcial del tapón en el vial en una abertura definida por el cuello del vial,

la Figura 2B es una vista en corte del vial y el tapón con el tapón parcialmente insertado en la abertura del vial,

10 la Figura 3 es un diagrama de flujo de un método de preparación de viales,

la Figura 4 es un gráfico del porcentaje medido del contenido de gas oxígeno en el espacio libre superior del vial en una serie de experimentos donde se utilizaron viales de 5 ml,

la Figura 5 es un gráfico del porcentaje medido del contenido de gas oxígeno en el espacio libre superior del vial en una serie de experimentos donde se utilizaron viales de 20 ml, y

15 la Figura 6 es un diagrama de flujo de un método alternativo de preparación de viales.

Descripción detallada

Las formas de realización descritas se refieren generalmente a métodos y sistemas para la preparación de viales. Algunas formas de realización se refieren a la preparación de viales que contienen sustancias en solución sensibles al oxígeno. La invención reivindicada es un sistema que comprende un vial, pero los métodos también se describen aquí, como relevantes para ayudar a comprender la invención.

20

Las formas de realización descritas se relacionan con métodos de preparación de viales. Algunas formas de realización se relacionan con la preparación de viales que contienen sustancias en solución sensibles al oxígeno.

Las formas de realización ilustradas se describen en la presente a modo de ejemplo y no de forma limitativa con referencia en particular a las Figuras 1, 2A, 2B, 3 y 6. El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones.

25

Ahora con referencia a la Figura 1, se describe con más detalle un aparato de liofilización 100. El aparato de liofilización 100 puede normalmente realizar una función de deshidratación por congelación para liofilizar las soluciones contenidas en viales ubicados dentro de una cámara del aparato. Sin embargo, para las presentes formas de realización, el aparato de liofilización 100 no se utiliza para tal proceso de liofilización y la solución no se deshidrata por congelación dentro de los viales. Más bien, el aparato de liofilización 100 aloja una pluralidad de viales 120 en estantes 122 dentro de una cámara 112 definida por un alojamiento 110 del aparato 100 que mantiene a los viales 120 a una temperatura superior al punto de congelación y en algunos casos aproximadamente a temperatura ambiente o alrededor de ese rango, tal como entre aproximadamente 17 °C y aproximadamente 26 °C, y opcionalmente entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 25 °C. En algunas formas de realización, la cámara 112 está controlada durante parte del proceso para que esté en un rango de temperatura menor y por encima de la temperatura de congelación y menor que aproximadamente 10, 12 o 15 grados C, opcionalmente entre 3 °C y 8 °C, opcionalmente a aproximadamente 5 °C.

30

35

El aparato de liofilización 100 puede comprender parte de un sistema más grande de preparación de viales, tal como un sistema de preparación de viales automatizado que incluye un equipo de llenado de viales, un equipo de inserción (parcial) de tapones y un equipo para poner tapas a los viales, junto con mecanismos de transporte de viales apropiados para transportar los viales entre tales equipos como parte del proceso global de preparación.

40

En algunas formas de realización, que se describen pero no se reivindican, el aparato 100 puede no estar configurado como un aparato de liofilización, pero en cambio puede comprender un equipo construido y configurado específicamente con el propósito de realizar las funciones descritas en la presente. Por lo tanto, algunas formas de realización descritas en la presente incluyen un aparato que no está configurado específicamente para liofilización y se debe entender que las funciones y los componentes descritos en la presente en relación con el aparato de liofilización 100 están comprendidos en algunas formas de realización del aparato 100 que no realiza liofilización. El aparato de liofilización 100 también comprende un sensor de presión 114 para detectar el nivel de presión dentro de la cámara 112 y un sensor de temperatura 116 para detectar la temperatura dentro de la cámara 112. El sensor de presión 114 puede comprender, por ejemplo, un medidor Pirani de conductividad térmica. Se pueden utilizar otras formas de sensores de presión para determinar los niveles de presión en la cámara 112, pero puede ser necesario modificar las unidades y/o los valores de referencia base de tales sensores para que se correspondan con los valores numéricos de presión descritos en la presente.

45

50

El aparato de liofilización 100 además comprende un sistema de control automatizado 130 para recibir las señales de datos que corresponden a la salida de los sensores de presión y de temperatura 114, 116. Dichas señales de datos son utilizadas por el sistema de control 130 para asegurar que se logran los puntos apropiados de ajuste de presión y de temperatura el proceso de preparación de viales.

5 El sistema de control 130 puede comprender un ordenador que ejecuta un software apropiado y que tiene componentes de interfaz apropiados para recibir las entradas de usuario, recibir y procesar señales de instrumentación y ejercer control sobre los diversos componentes descritos del aparato. El sistema de control 130 puede comprender uno o más componentes de control adicionales que están en comunicación y/o son receptivos al ordenador para interactuar más directamente con los diversos componentes del sistema que están asociados con el aparato 100.

10 El aparato de liofilización 100 además comprende una fuente de gas inerte, filtrado y estéril 132, tal como gas nitrógeno, una bomba de vacío 134 y un suministro de fluido regulado por temperatura 136. El suministro del gas inerte desde la fuente de gas inerte 132 a la cámara 112 se realiza bajo el control del sistema de control 130 que opera el software de control existente, tal como está comúnmente disponible de proveedores de aparatos de liofilización. Un regulador de presión (que no se muestra) controlado por el sistema de control 130 se puede conectar entre la fuente de gas inerte 132 y la cámara 112 para controlar la presión y la velocidad de flujo a la que se ventea el gas inerte hacia el interior de la cámara 112. Por ejemplo, el regulador de presión se puede ajustar por medio del sistema de control 130 para suministrar el gas inerte en el interior de la cámara 112 a presiones de entre aproximadamente 1 y 1,5 bar. De manera similar, la bomba de vacío 134 es operada bajo el control del sistema de control 130 para evacuar el gas de la cámara 112 y hacer que el nivel de presión dentro de la cámara 112 disminuya a un nivel de presión que es ajustado por el usuario que introduce los datos de configuración en el sistema de control 130.

15 El suministro de fluido regulado por temperatura 136 es operado bajo el control del sistema de control 130 para proveer un fluido, tal como aceite, a una temperatura de ajuste a los estantes 122 que soportan los viales 120. El fluido de la temperatura de ajuste es suministrado a los estantes 122 desde el suministro de fluido regulado por temperatura 136 a través de una pluralidad de conductos de suministro 138 acoplados con los respectivos estantes 122. Por lo tanto, los estantes 122 proveen un medio para controlar la temperatura de los viales 120, y en cierta medida la temperatura del ambiente de la cámara dentro de la cámara 112. Se pueden proveer medios de control de temperatura adicionales, tales como elementos de calentamiento/enfriamiento adicionales, para controlar más directamente la temperatura del ambiente dentro de la cámara 112.

20 Como se indicó anteriormente, en la invención reivindicada se utiliza un ambiente de temperatura controlada que es un aparato de liofilización en que el condensador está desactivado. Por lo tanto, se utiliza un aparato de liofilización preexistente como el aparato de liofilización 100 de las formas de realización descritas que incluye un condensador 118 acoplado al alojamiento 110. Para los actuales propósitos, no es deseable el uso de dicho condensador 118 en el proceso descrito y el condensador 118 está desactivado. El condensador está diseñado para extraer vapor de la cámara como resultado del diferencial de temperatura (-75 °C), pero debido a que la formulación está en la forma de una solución, no es deseable tener que extraer vapor de la cámara ya que aumentaría la evaporación de la formulación. Se ha encontrado que la evaporación de la solución puede estar en la proximidad de 0,3 - 0,4% cuando se utilizan los métodos y los sistemas descritos. El aumento de esta velocidad de evaporación puede dar como resultado un efecto indeseable sobre la formulación.

25 El aparato de liofilización 100 además comprende medios para mover los estantes 122 verticalmente de modo de separarlos o juntarlos. En las formas de realización descritas, el movimiento de los estantes 122 se puede efectuar mediante uno o más mecanismos de movimiento hidráulico 124 que actúan directamente o indirectamente sobre los estantes 122. Tal como se describe con más detalle a continuación, la compactación vertical de estantes 122 se utiliza para forzar los tapones que están parcialmente insertados en los viales 120 para que se inserten completamente en los viales 120.

30 Ahora con referencia a las Figuras 2A y 2B, se ilustra y describe con más detalle la disposición de los tapones y los viales 120. Cada vial 120 tiene una forma sustancialmente convencional que tiene un cuerpo sustancialmente cilíndrico que incluye una base, unas paredes laterales 220 y un cuello que tiene una abertura 225 definida por un reborde anular o porción de cabezal 222 levemente engrosada (en relación con las paredes 220). Cuando una formulación líquida 230 está contenida dentro de las paredes laterales 220, se define un espacio libre superior 232 entre la superficie del líquido 230 y la abertura 225. Bajo condiciones atmosféricas, este espacio libre superior incluirá en general un nivel atmosférico de gas oxígeno que es deseablemente eliminado del espacio libre superior 232 cuando el líquido 230 es una formulación sensible al oxígeno, como es el caso en la presente invención reivindicada.

35 El líquido puede comprender una solución acuosa libre de constituyentes volátiles y estable a temperaturas (al menos durante el proceso de preparación descrito) de entre aproximadamente 1°C y aproximadamente 26°C y presiones de entre aproximadamente 10 mbar y 1000 mbar. A modo de ejemplo y en forma no limitativa, la formulación líquida puede ser apropiada para ser utilizada como una composición farmacéutica y puede comprender una formulación sensible al oxígeno de tratamiento para el cáncer, una formulación sensible al oxígeno para

tratamiento cardiovascular, una formulación sensible al oxígeno anestésica, una formulación sensible al oxígeno para el tratamiento del dolor o una formulación sensible al oxígeno antibiótica.

5 Cada tapón 210 es de un tipo comúnmente disponible que comprende caucho u otros materiales apropiados, en que la parte superior del tapón 210 tiene forma sustancialmente de disco y tiene un par de salientes descendentes 212 que definen una ranura o hueco diametralmente recto 215 entre las mismas. Por lo tanto, el hueco diametral 215 se extiende a lo largo de una línea del diámetro a través de lo que de otro modo sería una protuberancia cilíndrica que se extiende hacia abajo desde la parte superior en forma de disco. Las salientes descendentes 212 se asemejan a segmentos circulares dispuestos de modo opuesto a través del hueco diametral 215, como se ilustra en las Figuras 2A y 2B.

10 Las formas de realización del tapón 210 pueden incluir una o más aberturas 215 formadas en una o más salientes descendentes 212 desde la parte superior en forma de disco. La disposición de las aberturas 215 es menos importante a que la al menos una abertura 215 permita la transferencia de gas apropiada entre el espacio libre superior 232 y un volumen externo (es decir, la cámara 112) cuando el tapón 210 está parcialmente insertado y bajo las condiciones de temperatura y presión descritas. Algunas formas de realización del tapón 210 pueden emplear una sola abertura ensanchada 215 en lugar de dos aberturas opuestas 215 dispuesta para definir dos extremos de un hueco o ranura.

15 Los viales 120 utilizados para contener el líquido 230 pueden ser viales de vidrio o similar a vidrio u otros viales transparentes estériles apropiados que están disponibles comercialmente de diversos proveedores que incluyen, por ejemplo, a Nuova Ompi o Daikyo Seiko, Ltd. Además, los tapones 210 pueden ser tapones elastoméricos apropiados, disponibles comercialmente, tales como los fabricados o distribuidos por Daikyo Seiko, Ltd o West Pharmaceutical Services, Inc. Como se indicó anteriormente, en algunas formas de realización los tapones 210 pueden definir una única abertura 215 o como en otras formas de realización, más de una abertura 215.

20 La Figura 2A ilustra el vial 120 justo antes de la inserción parcial del tapón 210 en la abertura 225, mientras que la Figura 2B ilustra el vial 120 con el tapón 210 parcialmente insertado en la abertura 225. La inserción parcial del tapón 210 se realiza de manera que el hueco diametral 215 entre las dos salientes 212 sea solo parcialmente ocluido por el reborde y permita así el flujo de gas entre el espacio libre superior 232 y volúmenes que son externos al vial 120. En el estado parcialmente insertado, hay fricción entre las salientes 212 y la superficie interior del reborde 222. Esta disposición permite que gas, tal como el gas oxígeno, dentro del espacio libre superior 232 sea evacuado y posteriormente reemplazado con un gas inerte, tal como gas nitrógeno, de acuerdo con el proceso descrito a continuación en relación con la Figura 3.

25 Una vez que se completa el proceso de transferencia de gas, los tapones 210 parcialmente insertados son empujados hacia los viales 120 por los estantes 122 de manera que las salientes 212 del tapón 210 se insertan completamente dentro de la abertura 225 y el hueco diametral 215 quede completamente ocluido por el reborde anular 222 para de ese modo finalizar la transferencia de gas entre el espacio libre superior 232 y los volúmenes que son externos al vial 120. Por lo tanto, cuando el tapón 210 está completamente insertado en la abertura del vial 120, las porciones circunferenciales externas del tapón 210 están superpuestas con el reborde anular engrosado 222 y se sellan sustancialmente con el mismo. A continuación, se puede colocar una tapa (que no se muestra) alrededor del tapón 210 y el reborde anular 222 para asegurar que el sello entre el tapón 210 y el cuello del vial 120 permanezca intacto.

30 Ahora con referencia a la Figura 3, se describe con mayor detalle un método 300 de preparación de viales 120, que se describe pero no se reivindica. El método 300 comienza en el paso 305, en que los viales 120 se llenan con una solución 230 utilizando un equipo de llenado conocido y luego se taponan parcialmente utilizando unos tapones 210 (tal como se muestra en la Figura 2B) u otros cierres apropiados utilizando el equipo de inserción de tapones conocido.

35 En el paso 310, los viales llenos 210 se transfieren a la cámara 112 del aparato de liofilización 100. La temperatura de los estantes 122 se puede ajustar entonces en el paso 315 mediante el sistema de control 130 que transmite señales de control apropiadas al suministro de fluido regulado por temperatura 136. El paso 315 se puede realizar antes del paso 310 o simultáneamente con el mismo en formas de realización alternativas. El paso 315 también puede involucrar la manipulación de otros medios de control de temperatura, tales como un calentador y/o un enfriador, para alcanzar la temperatura de ajuste deseada del ambiente dentro de la cámara 112.

40 En el paso 320, se hace funcionar la bomba de vacío 134 bajo el control del sistema de control 130 para evacuar la cámara 112 y así reducir la presión en la cámara a un primer nivel de presión (punto de ajuste) entre aproximadamente 200 mbar y aproximadamente 500 mbar, preferentemente entre aproximadamente 300 mbar y 350 mbar. Esto tiene el efecto de eliminar la mayor parte o la totalidad del gas oxígeno de la cámara 112 que incluye el gas oxígeno en el espacio libre superior 232 de los viales 120 que se extrae a través del hueco diametral 215 parcialmente ocluido.

45 A continuación, en el paso 325, el sistema de control 130 controla el suministro de gas inerte desde la fuente de gas inerte 132 para ventear el gas inerte hacia el interior de la cámara 112 para de ese modo aumentar la presión en la

cámara 112 a un segundo nivel (punto de ajuste) entre aproximadamente 800 mbar y 1000 mbar. Preferentemente, el segundo nivel de presión es levemente menor que la presión atmosférica (es decir, entre aproximadamente 900 mbar y aproximadamente 950 mbar), de modo que la cámara 112 permanece a una presión levemente negativa en relación con la atmósfera externa.

- 5 Una vez que el nitrógeno (u otro gas inerte, tal como, por ejemplo, argón, helio o dióxido de carbono) se ha venteadado hacia el interior de la cámara 112 en el paso 325, se permite que los viales 120 se equilibren durante un período de tiempo preconfigurado en el paso 330. Este período de tiempo puede estar en el orden de entre 15 y 45 o 60 minutos o entre 20 y 40 minutos, preferentemente entre aproximadamente 25 y 35 minutos y opcionalmente durante aproximadamente 30 minutos. Este equilibrio permite que el oxígeno disuelto en la solución 230 se equilibre con el menor nivel de oxígeno en el espacio libre superior 232, para de ese modo disminuir el oxígeno disuelto en la solución 230 y aumentar el contenido de gas oxígeno en el espacio libre superior 232. Este aumento de contenido de gas oxígeno en el espacio libre superior 232 se puede entonces extraer en la siguiente evacuación de la cámara 112 y así reducir gradualmente el contenido de oxígeno de una forma asintótica no lineal a medida que se repiten los pasos de evacuar y ventear.
- 10
- 15 En el paso 335, el sistema de control 130 determina si se requiere un ciclo adicional para reducir la presión, ventear y equilibrar el gas inerte (es decir, los pasos 320 a 330) de acuerdo con los parámetros de proceso preconfigurados. Si se requiere un ciclo adicional, se repiten los pasos 320 a 335. De lo contrario, el sistema de control 130 pasa al paso 340, en que nuevamente la presión en la cámara 112 se reduce a entre aproximadamente 200 y 500 mbar (opcionalmente entre 300 y 350 mbar) al igual que en el paso 320. El sistema de control 130 ventea entonces la cámara con un gas inerte en el paso 345, al igual que en el paso 325.
- 20

Los pasos 340 y 345 son por lo tanto una repetición única de los pasos 320 y 325 como un paso final (sin permitir el equilibrio) de la extracción de oxígeno antes que los viales 120 tengan sus tapones completamente insertados por medio de la compactación de los estantes 122 en el paso 350. Como parte del paso 350, el sistema de control 130 hace que los mecanismos de movimiento hidráulico 124 junten verticalmente los estantes 122 que de esta manera empujan completamente a los viales parcialmente taponados 120 (es decir, tal como en la Figura 2B) hacia las aberturas 225 de los viales, para así sellar el espacio libre superior 232 para impedir una transferencia de gas adicional.

25

Una vez que los estantes 122 se han compactado para sellar los viales 120, el sistema de control 130 hace que el mecanismo de movimiento hidráulico 124 expanda los estantes 122 y permite que los viales sean descargados de la cámara 112 para su transferencia a una máquina para poner tapas (que no se muestra) en el paso 355. La aplicación de las tapas asegura el mantenimiento del sello entre el tapón 210 y el cuello del vial 120.

30

En general, el método 300 puede involucrar la repetición de al menos 8 ciclos de los pasos 320 a 330, por ejemplo, para viales pequeños de hasta aproximadamente 5 ml o 10 ml y de al menos 12 ciclos para viales más grandes, por ejemplo, de hasta aproximadamente 20 ml. Para tamaños de viales aún más grandes, la cantidad de ciclos se puede incrementar aún más. Se considera que tales cantidades de repeticiones del ciclo son apropiadas para reducir el contenido de gas oxígeno en el espacio libre superior 232 desde los niveles de gas oxígeno atmosférico hasta aproximadamente entre 0,5 y 0,6%, lo que es un nivel deseable, aunque se considera que niveles del contenido de gas oxígeno de 1% o menores son apropiados. Tales cantidades de ciclos también son eficaces para reducir el contenido de oxígeno disuelto en la solución desde niveles atmosféricos de entre aproximadamente 7 y 8 ppm hasta entre aproximadamente 0,3 y 0,4%, lo que se considera un nivel aceptable para las soluciones sensibles al oxígeno.

35

40

Ahora con referencia a la Figura 6, se describe con mayor detalle un método alternativo 600 de preparación de viales 120, que se describe pero no se reivindica. El método 600 comienza en el paso 605, en que los viales 120 se llenan con una solución 230 utilizando un equipo de llenado conocido y luego se taponan parcialmente utilizando unos tapones 210 (tal como se muestra en la Figura 2B) u otros cierres apropiados utilizando el equipo de inserción de tapones conocido.

45

En el paso 610, los viales llenos 210 se transfieren a la cámara 112 del aparato de liofilización 100. Los pasos 610 a 665 no necesitan realizarse en la misma localización que el paso 605. La temperatura de almacenamiento de los estantes 122 se puede ajustar entonces a un primer punto de ajuste de temperatura deseado en el paso 615 por el sistema de control 130 que transmite señales de control apropiadas al suministro de fluido regulado por temperatura 136. El primer punto de ajuste puede ser una temperatura menor que la temperatura ambiente, por ejemplo, por encima o por debajo del punto de congelación pero menor que, por ejemplo, aproximadamente 15 °C o menor que aproximadamente 10 °C o 12 °C.

50

El paso 615 se puede realizar antes del paso 610 o simultáneamente con el mismo en unas formas de realización alternativas. El paso 615 también puede involucrar manipular otros medios de control de temperatura, tales como un calentador y/o un enfriador, para alcanzar la temperatura de ajuste deseada del ambiente dentro de la cámara 112.

55

Como parte del paso 615 o como un paso separado, se permite que los viales 210 reposen en el primer punto de ajuste de temperatura durante un período predeterminado, tal como entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 45 o 60 minutos, opcionalmente entre aproximadamente 25 minutos y aproximadamente 35

minutos, opcionalmente durante aproximadamente 30 minutos.

En el paso 620, se hace funcionar la bomba de vacío 134 bajo el control del sistema de control 130 para evacuar la cámara 112 para de ese modo reducir la presión en la cámara a un primer nivel (punto de ajuste) de entre aproximadamente 10 mbar y aproximadamente 500 mbar, opcionalmente de entre aproximadamente 40 o 50 mbar y 300 mbar, opcionalmente de entre 50 mbar y 100 mbar. Esto tiene el efecto de eliminar la mayor parte o la totalidad del gas oxígeno de la cámara 112 que incluye el gas oxígeno en el espacio libre superior 232 de los viales 120 que se extrae a través del hueco diametral 215 parcialmente ocluido. El paso 620 solo es necesario realizarlo durante un tiempo corto (por ejemplo, de al menos un orden de magnitud menor) en comparación con el tiempo de reposo requerido en el siguiente paso 640.

5 Cuando la temperatura en la cámara 112 o en los viales 120 antes del paso 620 es la temperatura de congelación o menor (es decir, cuando la sustancia está congelada), el primer punto de ajuste de presión durante el paso de evacuación 620 se puede seleccionar para que sea menor que cuando la sustancia está en un estado líquido. Por lo tanto, el primer nivel de presión en tales circunstancias puede ser tan bajo como de entre 0,0001 mbar y 10 mbar. Dichas bajas presiones pueden ayudar a eliminar más eficazmente el oxígeno del espacio libre superior 232. Sin embargo, tales bajos niveles de presión no serían propicios para retener un líquido en los viales y por lo tanto se deben evitar para las sustancias no congeladas en los viales 120. Si el primero punto de ajuste de temperatura es de congelación o menor, entonces de acuerdo con dichas formas de realización, la solución 230 haría la transición repetidamente entre un estado líquido y un estado congelado durante el proceso. En función de la sensibilidad de la solución 230 a tales cambios repetidos, esto puede ser o no deseable. Además, el tiempo adicional necesario para la transición entre los estados líquido y congelado puede ser significativo, en particular, cuando se lo multiplica por la cantidad de ciclos que se realizarán en el proceso 600.

15 A continuación, en el paso 625, el sistema de control 130 controla el suministro de gas inerte desde la fuente de gas inerte 132 para ventear el gas inerte en la cámara 112 para de ese modo aumentar la presión en la cámara 112 a un segundo nivel (punto de ajuste) de entre aproximadamente 800 mbar y 1000 mbar. Preferentemente, el segundo nivel de presión es levemente menor que la presión atmosférica (es decir, de entre aproximadamente 900 mbar y aproximadamente 950 mbar), de modo que la cámara 112 permanece a una presión levemente negativa en relación con la atmósfera externa.

20 De forma simultánea con el aumento de presión en el paso 625 o a continuación del mismo, la temperatura de almacenamiento y/o la temperatura de la cámara se pueden ajustar en el paso 630 a un segundo punto de ajuste de temperatura que es aproximadamente la temperatura ambiente, tal como entre 17 °C y 26 °C, opcionalmente entre 22 °C y 24 °C.

25 Una vez que el nitrógeno (u otro gas inerte, tal como, por ejemplo, argón, helio o dióxido de carbono) se ha venteadado hacia el interior de la cámara 112 en el paso 625, se permite que los viales 120 se equilibren durante un período de tiempo preconfigurado en el paso 640. Este período de tiempo puede estar en el orden de entre 15 y 45 o 60 minutos o entre 20 y 40 minutos, preferentemente entre aproximadamente 25 y 35 minutos y opcionalmente durante aproximadamente 30 minutos. El período de equilibrio puede comenzar una vez que la temperatura de almacenamiento alcanza el segundo punto de ajuste o puede comenzar, por ejemplo, una vez que la presión alcanza su punto de ajuste recién aumentado. El período de equilibrio del paso 640 puede en cambio comenzar una vez que el segundo punto de ajuste de temperatura se ajusta en el paso 630 pero antes de que los estantes 122 y/o la cámara 112 alcancen ese segundo punto de ajuste de temperatura. Este equilibrio permite que el oxígeno disuelto en la solución 230 se equilibre con el menor nivel de oxígeno en el espacio libre superior 232 para de ese modo disminuir el oxígeno disuelto en la solución 230 y aumentar el contenido de gas oxígeno en el espacio libre superior 232. Este aumento de contenido de gas oxígeno en el espacio libre superior 232 se puede entonces extraer en la siguiente evacuación de la cámara 112 y así reducir gradualmente el contenido de oxígeno de una forma asintótica no lineal a medida que se repiten los pasos de evacuar y ventear.

30 En el paso 645, el sistema de control 130 determina si se requiere un ciclo adicional para reducir la presión y la temperatura, ventear el gas inerte, aumentar y equilibrar la temperatura (es decir, los pasos 615 a 640) de acuerdo con los parámetros de proceso preconfigurados (en el sistema de control 130). Si se requiere un ciclo adicional, se repiten los pasos 615 a 640. El sistema de control 130 ventea entonces la cámara con un gas inerte en el paso 655, al igual que en el paso 625.

35 Los pasos 650 y 655 son por lo tanto una repetición única de los pasos 620 y 625 como un paso final (sin permitir el equilibrio) de la extracción de oxígeno antes que los viales 120 tengan sus tapones completamente insertados por medio de la compactación de los estantes 122 en el paso 660. Como parte del paso 660, el sistema de control 130 hace que los mecanismos de movimiento hidráulico 124 junten verticalmente los estantes 122 que de esta manera empujan completamente a los viales parcialmente taponados 120 (es decir, tal como en la Figura 2B) hacia las aberturas 225 de los viales, para así sellar el espacio libre superior 232 para impedir una transferencia de gas adicional.

40 Una vez que los estantes 122 se han compactado para sellar los viales 120, el sistema de control 130 hace que el mecanismo de movimiento hidráulico 124 expanda los estantes 122 y permite que los viales sean descargados de la

cámara 112 para su transferencia a una máquina para poner tapas (que no se muestra) en el paso 665. La aplicación de las tapas asegura el mantenimiento del sello entre el tapón 210 y el cuello del vial 120.

5 En general, el método 600 puede involucrar la repetición de al menos 8 ciclos de los pasos 615 a 640, por ejemplo, para viales pequeños de hasta aproximadamente 5 ml o 10 ml y de al menos 12 ciclos para viales más grandes, por ejemplo, de hasta aproximadamente 20 ml. Para tamaños de viales aún más grandes, la cantidad de ciclos se puede incrementar aún más. Se considera que tales cantidades de repeticiones del ciclo son apropiadas para reducir el contenido de gas oxígeno en el espacio libre superior 232 desde los niveles de gas oxígeno atmosférico hasta menos que 0,6%, por ejemplo, entre aproximadamente 0,01 y 0,3%, lo que es un nivel deseable, aunque se considera que niveles del contenido de gas oxígeno de 1% o menores son aceptables. Tales cantidades de ciclos también son eficaces para reducir el contenido de oxígeno disuelto en la solución desde niveles atmosféricos de entre aproximadamente 7 y 13 ppm hasta entre aproximadamente 0,01 y 0,6, lo que se considera un nivel aceptable para las soluciones sensibles al oxígeno.

15 El bajo nivel de gas oxígeno en el espacio libre superior 232 que se puede lograr utilizando las técnicas descritas, se considera que está sustancialmente por debajo de los niveles que se pueden obtener utilizando otras técnicas en las que hay una formulación líquida en el vial. Además, los métodos descritos permiten que el volumen de líquido de la formulación permanezca sustancialmente igual durante todo el proceso de preparación del vial, aparte de una leve evaporación, por ejemplo, en el orden de 0,3 - 0,4% en peso o menor.

20 En función del tamaño del vial y el contenido de partida del gas oxígeno en el espacio libre superior 232, puede ser deseable mayor o menor cantidad de ciclos de los pasos 320 a 330 o los pasos 615 a 640. Se considera que en algunas circunstancias, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10 o 11 ciclos van a producir resultados beneficiosos en términos de reducir el posible efecto perjudicial del gas oxígeno que está contenido en el espacio libre superior 232 a la solución sensible al oxígeno 230.

25 Si bien las formas de realización se describen en el contexto de la utilización del aparato de liofilización 100 para llevar a cabo los métodos descritos, se pueden utilizar otros aparatos apropiados que no están específicamente configurados para liofilización, siempre que tal aparato tenga: una cámara sellable, una bomba de vacío que puede ser controlada de modo de lograr presiones desde aproximadamente 0,0001 mbar (si se utilizan temperaturas de congelación) o desde aproximadamente 10 mbar (para temperaturas por encima del punto de congelación) y la presión atmosférica (de aproximadamente 1000 mbar) en la cámara, la capacidad de ventear el gas inerte, un control de temperatura ambiental de entre 17 y 26 °C (preferentemente de entre 20 °C y 25 °C) y medios mecánicos (tales como estantes hidráulicos) para insertar completamente los tapones parcialmente insertados en los viales para sellado. Este sellado de los viales se realizará antes que los viales 120 sean expuestos a niveles atmosféricos del gas oxígeno.

35 Se hace notar que los tamaños de viales indicados no necesariamente contienen la cantidad de líquido 230 que se corresponde con el tamaño del vial, si no que pueden contener alrededor de la capacidad nominal indicada del vial 120. Por ejemplo, los viales de 5 ml y 10 ml pueden respectivamente contener aproximadamente 4 ml y 9 ml del líquido 230, mientras que el tamaño de vial de 20 ml puede contener aproximadamente 15 ml del líquido 230. Por lo tanto, los tamaños de viales están referenciados como para ser indicativos de la capacidad aproximada (con un nivel por debajo del hombro del vial) en lugar de indicar necesariamente el volumen real del líquido 230 contenido dentro de tales viales 120.

#### 40 Ejemplos

45 Se han realizado algunos experimentos con el fin de verificar los niveles de gas oxígeno deseables en el espacio libre superior dentro de una cantidad práctica de ciclos de los pasos 320 a 330 y los resultados de estos experimentos se muestran en los gráficos de la Figura 4 (para viales de 5 ml) y la Figura 5 (para viales de 20 ml), cuyos datos están respectivamente tabulados a continuación en la Tabla 1 y la Tabla 2. Mediante el uso del mismo aparato de liofilización, algunos de los experimentos se llevaron a cabo en equipos en una escala de laboratorio pequeña (es decir, unos 10 viales), y algunos experimentos adicionales se llevaron a cabo en una escala de laboratorio más grande, en una escala que es aproximadamente diez veces la escala de laboratorio pequeña (es decir, 100 - 150 viales). También se realizaron experimentos a escala de laboratorio con viales de 10 ml, cuyos resultados están tabulados a continuación en la Tabla 3. Estos viales de 10 ml tienen un tamaño de cuello de 20 mm de diámetro (exterior).

55 Se utilizaron diferentes puntos de ajuste de temperatura (aplicados tanto a presión reducida como a 900 mbar) en los experimentos realizados de acuerdo con el método 300 y se encontró que dentro de un rango de entre 18 y 24 °C, temperaturas de entre aproximadamente 22 °C y 24 °C, se facilitan porcentajes en general más bajos del contenido de gas oxígeno en el espacio libre superior 232 y esto se considera que se debe a la disminución de la solubilidad del gas oxígeno en solución a temperaturas más altas. También se ha encontrado que un mayor número de ciclos resulta en general en un menor contenido de gas oxígeno en el espacio libre superior 232.

Tabla 1

Resultados de oxígeno en espacio libre superior (% O <sub>2</sub> )				
Vial de 5 ml - Escala de Laboratorio		Vial de 5 ml - Aumento de Escala (x10)		Vial de 5 ml - Escala de Producción
8 ciclos - 18 °C	12 ciclos - 18 °C	8 ciclos - 20 °C	8 ciclos - 22 °C	8 - 10 ciclos - (5 °C - 22 °C) (tal como el ciclo de la Figura 6)
0,278	0,378	0,769	0,640	Promedio de 8 ciclos = 0,76%
0,737	0,440	0,854	0,288	
0,444	0,453	0,647	0,353	
0,217	0,651	0,936	0,572	
0,507	0,356	0,367	0,185	
0,061	0,671	0,778	0,745	
0,558	0,717	1,466	0,596	Promedio de 10 ciclos = 0,74%
0,317	0,563	1,281	0,544	
0,399	0,434	0,758	0,190	
0,864	0,514	0,894	0,985	

Tabla 2

Resultados de oxígeno en espacio libre superior (% O <sub>2</sub> )				
Vial de 20 ml - Escala de Laboratorio		Vial de 20 ml - Aumento de Escala (x10)		Vial de 20 ml - Escala de Producción
8 ciclos - 18 °C	12 ciclos - 18 °C	12 ciclos - 24 °C		8 - 12 ciclos - (5 °C - 24 °C) (tal como el ciclo de la Figura 6)
1,223	1,135	0,607		Promedio de 8 ciclos = 0,45%
1,447	0,970	0,661		
1,303	1,002	0,638		
1,228	1,123	0,690		
1,456	1,238	0,619		
1,413	1,054	0,720		
0,974	1,188	0,552		Promedio de 12 ciclos = 0,21%

ES 2 773 781 T3

Resultados de oxígeno en espacio libre superior (% O <sub>2</sub> )			
Vial de 20 ml - Escala de Laboratorio		Vial de 20 ml - Aumento de Escala (x10)	Vial de 20 ml - Escala de Producción
8 ciclos - 18 °C	12 ciclos - 18 °C	12 ciclos - 24 °C	8 - 12 ciclos - (5 °C - 24 °C) (tal como el ciclo de la Figura 6)
1,397	1,045	0,718	
1,429	1,114	0,600	
1,528	1,043	0,554	

Tabla 3

Resultados de oxígeno en espacio libre superior (% O <sub>2</sub> )
Vial de 10 ml - Escala de Laboratorio
6 ciclos - (5 °C - 22 °C)
0,25%
0,12%
0,06%
0,20%
0,09%
0,33%
0,20%
0,18%
0,13%
0,19%
Promedio = 0,18%

Las condiciones del ciclo (de acuerdo con el proceso de la Figura 6) utilizadas para el vial de 10 ml fueron:

- 5 1. Temperatura de Estante: 5 °C
2. Equilibrio: 30 minutos
3. Presión: 100 mbar
4. Presión de Venteo (Nitrógeno): 900 mbar
5. Temperatura de Estante: 22 °C

- 6. Equilibrio: 30 minutos
- 7. Repetir los pasos: 1 a 6 (6 veces)

5 Se observó que el proceso funcionaba de manera más eficiente con un tamaño de cuello de vial de 20 mm (diámetro exterior) en oposición a un tamaño de cuello de vial de 13 mm (diámetro exterior) en relación con la velocidad de evaporación. También se encontró que el uso de un tapón con forma de iglú (es decir que tiene una única abertura más ancha que las dos aberturas opuestas de otros tapones) reduce la velocidad de evaporación.

10 Aunque teóricamente un contenido de gas oxígeno casi cero en el espacio libre superior 232 se podría lograr mediante la ejecución de una gran cantidad de ciclos (es decir, más que, por ejemplo, 30) de los pasos 320 a 330 o 615 a 640, hay limitaciones prácticas para hacerlo, dado que cada ciclo requiere un período de tiempo para permitir el equilibrio de los niveles de gas oxígeno entre la solución 230 y el espacio libre superior 232.

Se realizaron algunos ensayos de escala más grandes (utilizando 336 viales de 20 ml y 1666 viales de 5 ml) con el método 600 descrito en relación con la Figura 6. La metodología modificada se empleó con el fin de aumentar la probabilidad de alcanzar un nivel de gas oxígeno suficientemente bajo en el espacio libre superior a escala de producción comercial.

15 Una comparación de los niveles medidos de gas oxígeno en el espacio libre superior siguiendo los ensayos de los métodos 300 y 600 (Figuras 3 y 6, respectivamente) se provee a continuación en la Tabla 4. Los resultados para el "Ciclo de la Figura 3" en la Tabla 4 se han extraído de los datos de las columnas etiquetadas "Aumento de escala x10" de las Tablas 1 y 2 anteriores.

Tabla 4

Experimento	Tamaño de vial	Nº de Ciclos	Temperatura de estantes	Oxígeno promedio en espacio libre superior	Pérdida de peso promedio
Ciclo de la Figura 3	5 ml	8	22 °C	0,54%	0,41%
Ciclo de la Figura 6	5 ml	8 a 12	5 °C - 22 °C	0,20%	0,43%
Ciclo de la Figura 3	20 ml	12	24 °C	0,64%	0,38%
Ciclo de la Figura 6	20 ml	8 a 12	5 °C - 24 °C	0,30%	0,37%
Ciclo de la Figura 6	10 ml	6	5 °C - 22 °C	0,18%	0,38%

20 Los niveles de gas oxígeno en el espacio libre superior de 0,20% y 0,30% son promedios donde los datos subyacentes varían por encima y por debajo de tales niveles. El nivel más bajo logrado de gas oxígeno en el espacio libre superior en los ensayos del método 600 estuvo cerca de 0,01%.

25 Todos los experimentos se realizaron utilizando un aparato de liofilización fabricado por Leybold-Heraeus GmbH que tiene las siguientes características:

- Dimensiones internas de la cámara: 950 x 800 x 4 mm (diámetro x longitud x espesor)
- Estantes del producto: 7 estantes, 1 placa de radiación de 600 x 450 mm
- Medio de transferencia de calor: Aceite de silicona Baysilon M3
- Velocidad de flujo nominal de bomba de vacío: 38 m<sup>2</sup>/hora (a presión atmosférica)
- 30 ▪ Entrada de aire conectada al suministro de gas nitrógeno

La medición del contenido de gas oxígeno se realizó utilizando una técnica de ensayo no destructiva basada en láser. El nivel de oxígeno disuelto en la solución se calculó a partir del contenido de gas oxígeno medido.

35 A través de toda esta memoria descriptiva se entenderá que el término "comprende", o variaciones tales como "comprenden" o "que comprende" implican la inclusión de un elemento, número entero o paso, o grupo de elementos, números enteros o pasos, pero no la exclusión de cualquier otro elemento, número entero o paso, o grupo de elementos, números enteros o pasos.

5 Cualquier descripción de documentos, actas, materiales, dispositivos, artículos o similares que se haya incluido en la presente memoria descriptiva tiene únicamente el propósito de proveer un contexto para la presente invención. No se debe tomar como una admisión de que alguna o todas estas cuestiones forman parte de la base de la técnica anterior o son parte del conocimiento general común en el campo relevante de la presente invención, tal como existía previamente a la fecha de prioridad de cada reivindicación de esta solicitud.

Se pueden hacer algunas variaciones y/o modificaciones a las formas de realización descritas sin apartarse del alcance de la invención, tal como está ampliamente descrita. Por lo tanto, las formas de realización descritas se deben considerar en todos los aspectos como ilustrativas y no restrictivas.

**REIVINDICACIONES**

1. Un sistema que comprende un vial (120), comprendiendo el vial:  
un cuerpo (220) que tiene un cuello y una sola abertura (225) definida por el cuello;  
un tapón (210) parcialmente recibido y sellado en la abertura;
- 5 una sustancia (230) contenida por el cuerpo y el tapón, comprendiendo la sustancia una formulación sensible al oxígeno; y  
un espacio libre superior (232) definido entre el cuerpo, la sustancia y el tapón;  
en donde el tapón tiene al menos una saliente (212) recibida en la abertura, en donde la saliente define al menos un espacio o abertura (215) que, cuando la proyección se inserta parcialmente en la abertura, permite la transferencia  
10 de gas entre el espacio libre superior y un volumen (112) externo del vial;  
caracterizado porque el sistema comprende un entorno de temperatura controlada, en donde el vial está alojado en el entorno de temperatura controlada y en donde el entorno de temperatura controlada es un aparato (100) de liofilización en donde el condensador (118) está desactivado.
2. El sistema de la reivindicación 1, en donde la sustancia está en estado líquido o en estado congelado.
- 15 3. El sistema de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el contenido de gas oxígeno en el espacio libre superior es menor o igual al uno por ciento.
4. El sistema de la reivindicación 3, en donde el contenido de gas oxígeno en el espacio libre superior está entre 0,01% y 0,6%.
- 20 5. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sustancia en estado líquido es una solución acuosa libre de constituyentes volátiles.
6. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sustancia en estado líquido es estable a temperaturas entre aproximadamente 1 °C y aproximadamente 26 °C y presiones entre aproximadamente 10 mbar y 1000 mbar.
7. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el contenido de oxígeno disuelto en la  
25 sustancia es aproximadamente 0,4% o menos.
8. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sustancia es un líquido.
9. El sistema de la reivindicación 8, en donde la formulación líquida es adecuada para usar como una composición farmacéutica.
- 30 10. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el vial contiene una sustancia en solución sensible al oxígeno.
11. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el vial comprende además una tapa para mantener el tapón sobre el cuello.
12. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el tapón y el cuerpo del vial están dispuestos de tal manera que, cuando el tapón se inserta completamente en la abertura, la parte superior en forma  
35 de disco se superpone a un reborde (222) alrededor de la abertura y al menos un espacio está completamente ocluido por el reborde, sellando así el vial de la transferencia de gas entre el volumen sin llenar y el volumen externo.
13. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el vial es un vial transparente estéril y el tapón es un tapón elastomérico.
- 40 14. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el sistema comprende una pluralidad de viales que están alojados en estantes (122) dentro de una cámara (112) definida por un alojamiento (110) del aparato de liofilización.

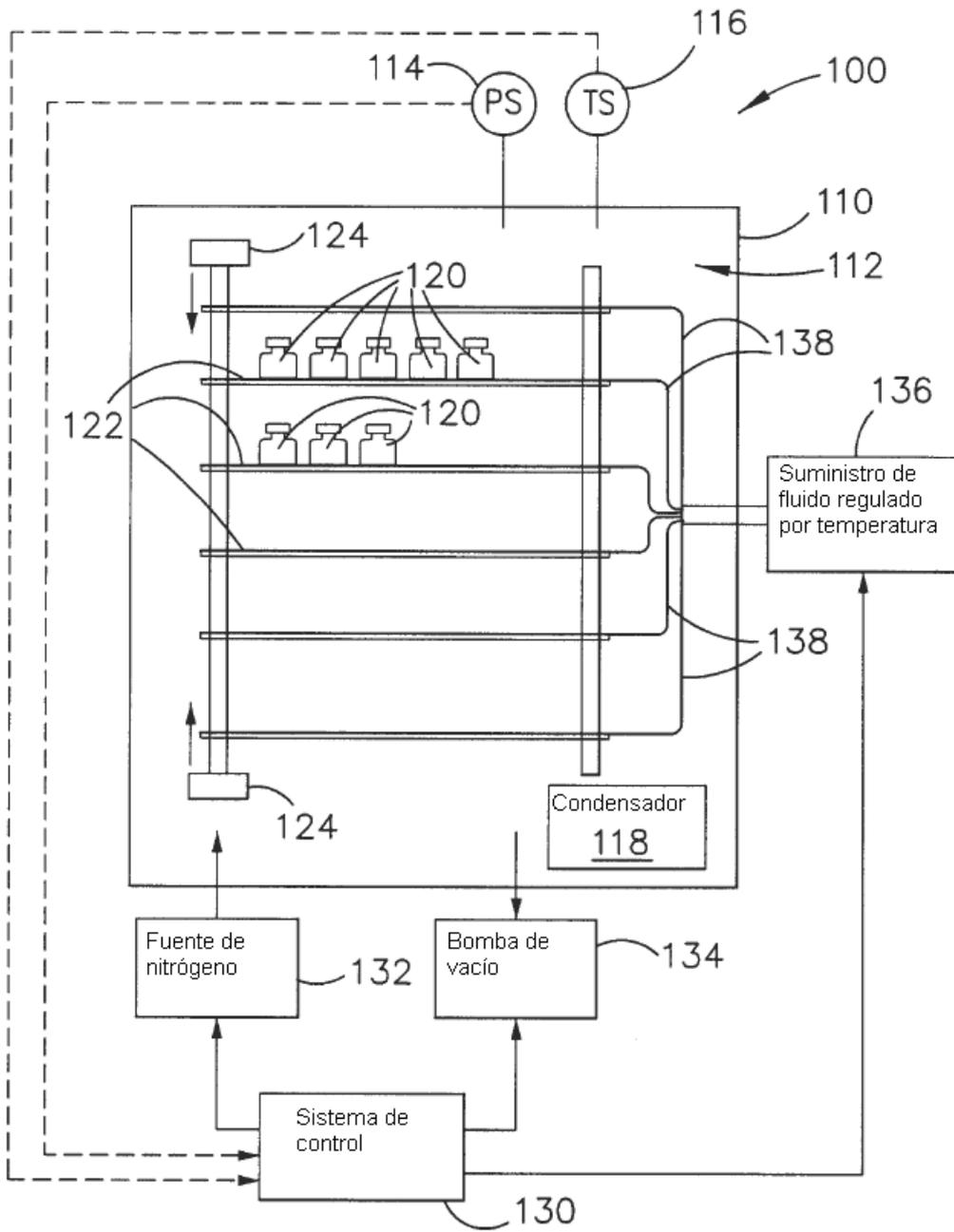


Figura 1

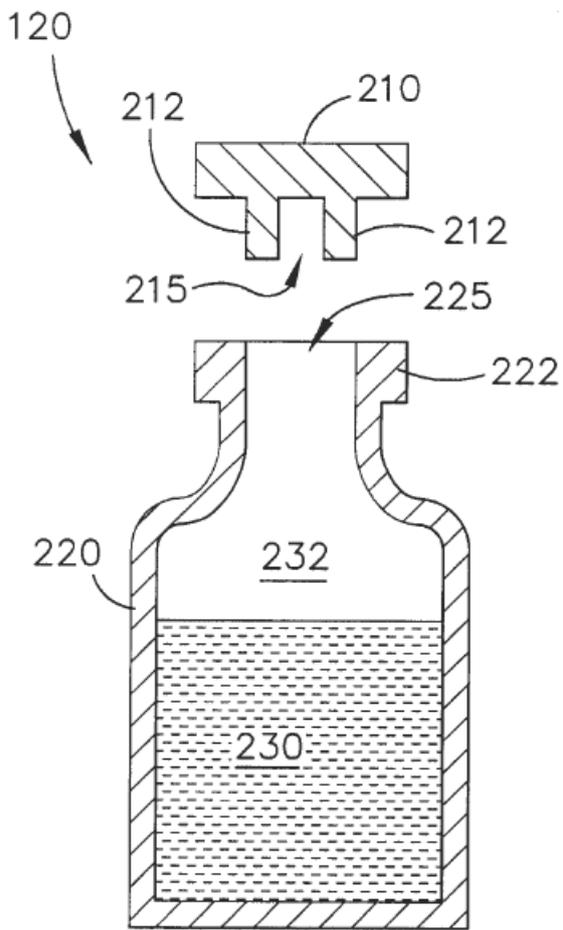


Figura 2A

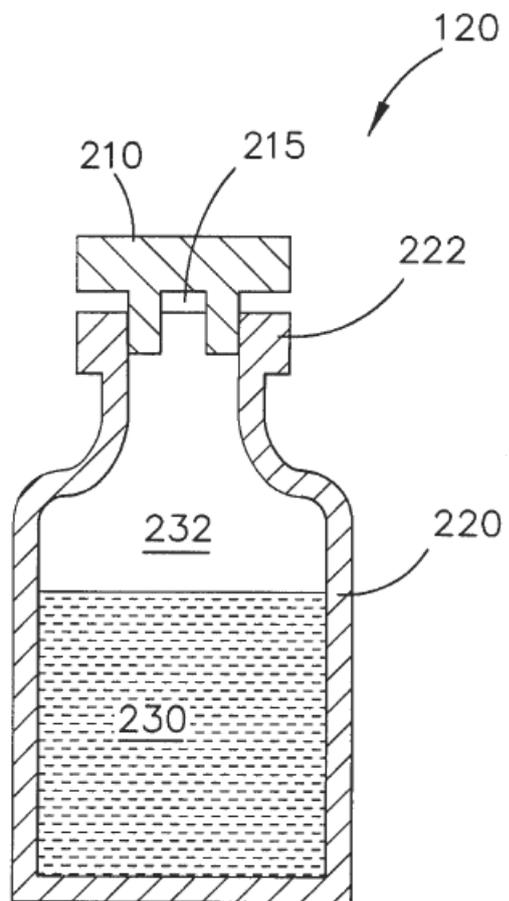


Figura 2B

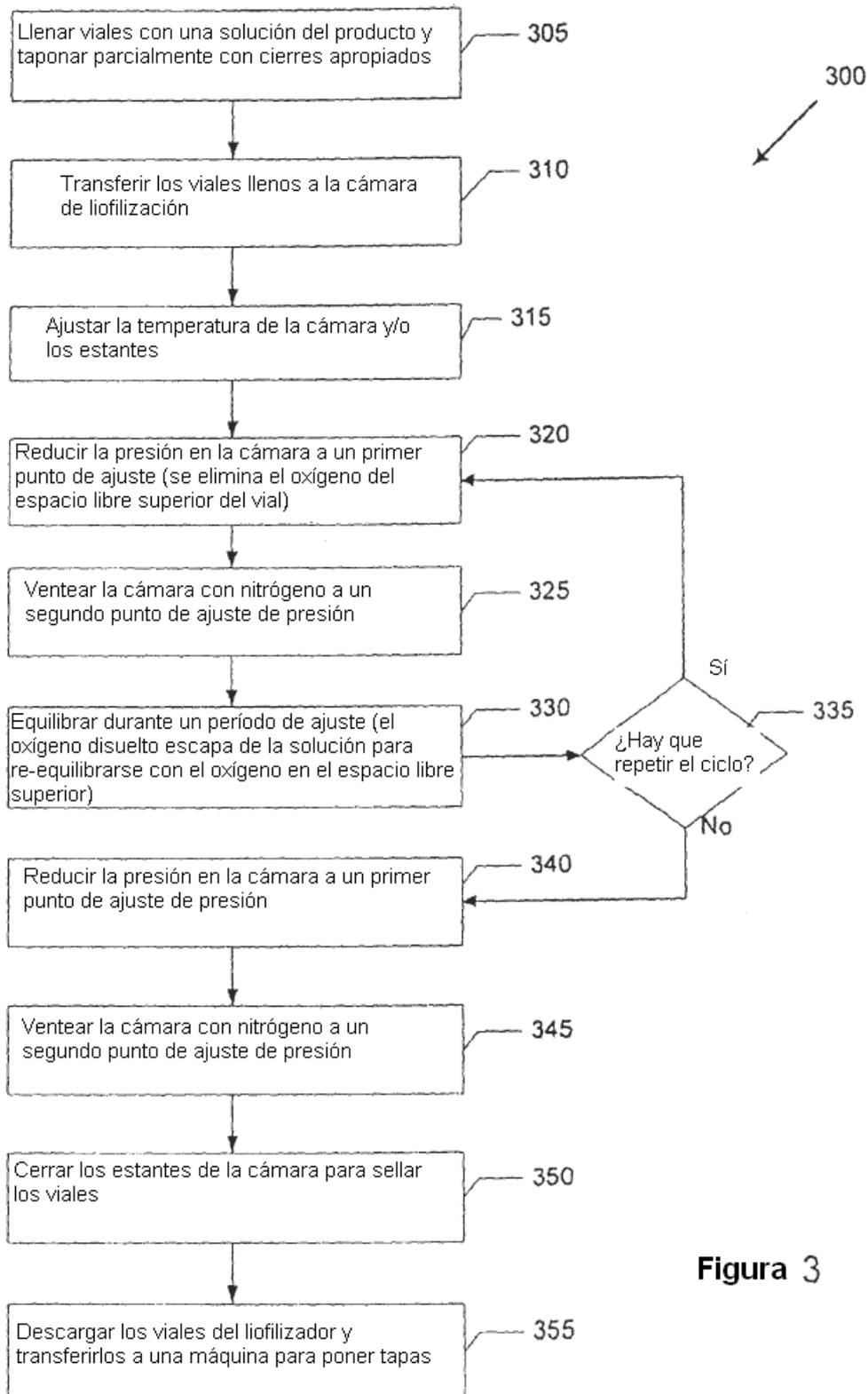


Figura 3

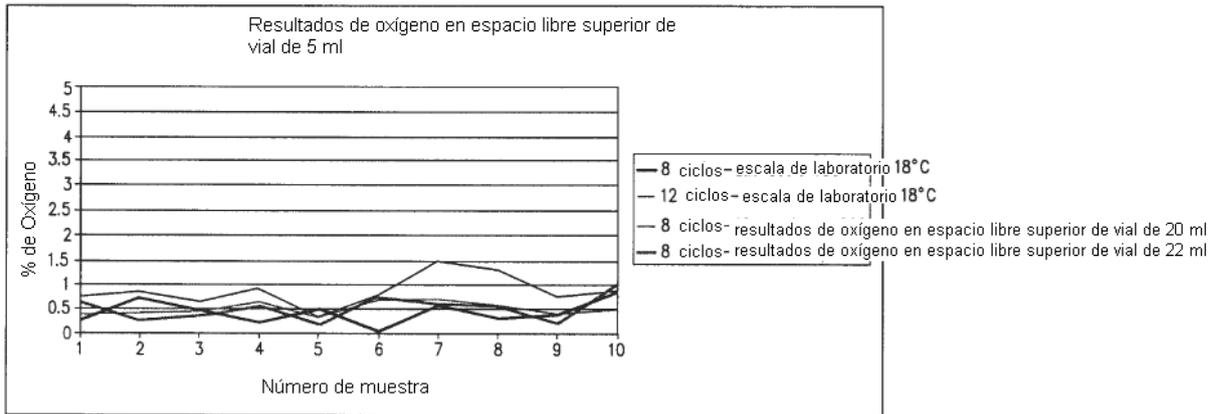


Figura 4

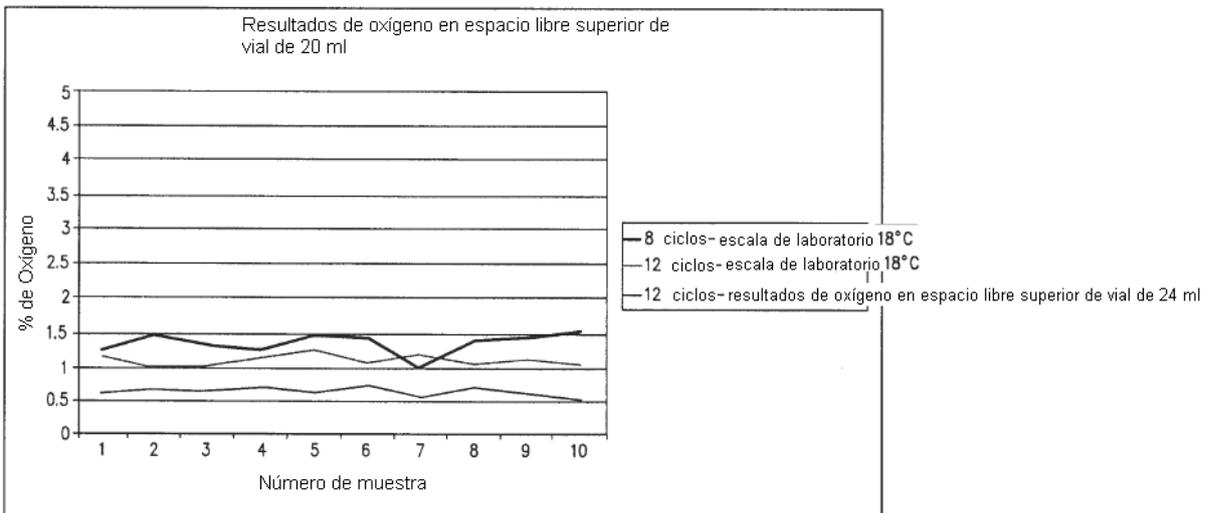


Figura 5

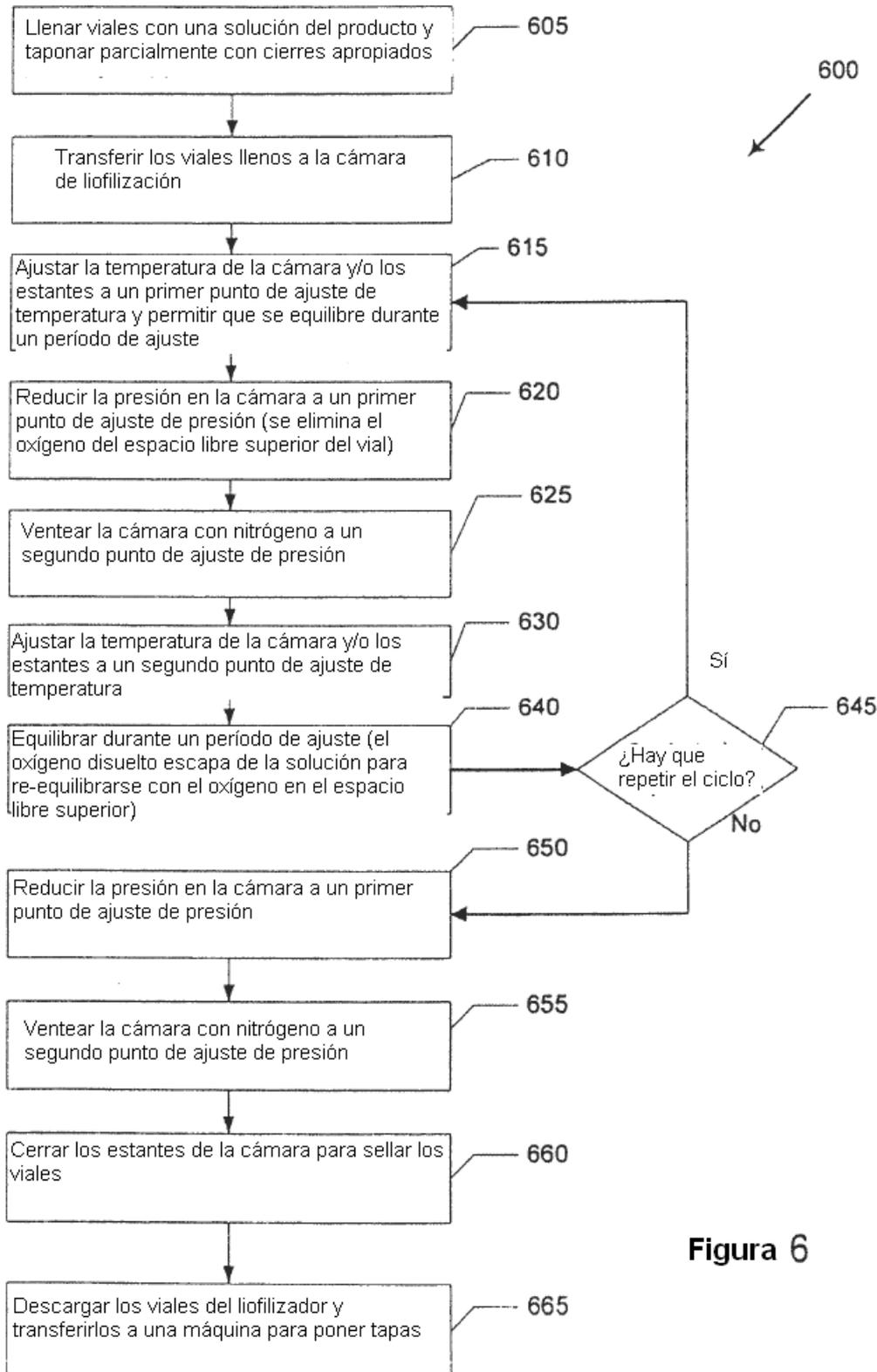


Figura 6