

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 807 076**

51 Int. Cl.:

F26B 5/06 (2006.01)

B65D 75/08 (2006.01)

B65D 81/32 (2006.01)

A61J 1/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2018** **E 18194693 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020** **EP 3457062**

54 Título: **Bolsa y procedimiento para la liofilización sin contaminación de una sustancia**

30 Prioridad:

18.09.2017 DE 102017121537

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

19.02.2021

73 Titular/es:

LENHARDT, ROLF (100.0%)
Am Einfang 2
85640 Putzbrunn, DE

72 Inventor/es:

LENHARDT, ROLF

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 807 076 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

Bolsa y procedimiento para la liofilización sin contaminación de una sustancia

5 Campo de la invención

La invención se refiere a una bolsa, así como a un procedimiento para la liofilización sin contaminación de una sustancia en una bolsa, presentando la bolsa al menos una capa permeable al vapor.

10 Estado de la técnica

El secado por congelación o la liofilización permite la conservación de numerosos productos, sobre todo del sector de la farmacia, industria alimentaria así como biología. El proceso como tal es sobradamente conocido en el estado de la técnica. En particular, en el caso de los medicamentos, la liofilización se usa cada vez con mayor frecuencia, puesto que con este procedimiento puede alargarse su durabilidad, manteniéndose al mismo tiempo la bioactividad de los medicamentos. Al usar la liofilización para la puesta a disposición de medicamentos deben tomarse, no obstante, medidas para impedir una contaminación tanto antes como durante la liofilización en el armario de liofilización y después de la liofilización.

Al principio, la liofilización tuvo lugar en recipientes abiertos en un aparato al vacío (liofilizador). Durante el proceso de una liofilización sin contaminación se esterilizaba en primer lugar el interior del liofilizador, por ejemplo con ayuda de vapor o sustancias químicas adecuadas. No obstante, este proceso era largo e iba unido a costes adicionales. Un perfeccionamiento de la liofilización estéril llevó al uso de bolsas, que envolvían la sustancia a liofilizar de forma segura y la protegían contra una contaminación. Al mismo tiempo, también se protegía el entorno contra la contaminación con la sustancia envuelta por la bolsa, de modo que de forma ventajosa no era necesario limpiar el interior del liofilizador después de procesar una sustancia eliminando la misma.

Por el documento US 4,973,327 se conoce una bolsa de sangre para la liofilización, es decir, para el secado por congelación. La bolsa comprende una pared superior y una inferior que están selladas en sus bordes para formar una pared lateral circunferencial para definir de este modo el volumen interior de la bolsa.

Una de las primeras menciones de una liofilización estéril se encuentra en el documento de patente estadounidense US 5,309,649 en el que se da a conocer un recipiente cerrado con una membrana permeable al vapor, en el que la sustancia se somete a una liofilización en un entorno no estéril. Además, se conoce por ejemplo otra configuración de un recipiente para la liofilización por la patente de diseño estadounidense US D430,939, que presenta una forma rígida, rectangular fijamente predeterminada.

Si bien el uso de recipientes del tipo anteriormente indicado permite una liofilización sin contaminación, va unida a numerosos inconvenientes. Por un lado, un recipiente prefabricado y cerrado con una membrana presenta una medida ya definida (longitud x anchura x altura) y resulta ser, por lo tanto, inadecuado respecto al rendimiento máximo de superficie cuando se usa en superficies de almacenamiento en liofilizadores de diferentes fabricantes, que presentan habitualmente diferentes medidas. El uso de la superficie de almacenamiento existente en un liofilizador correspondiente es pocas veces óptima cuando la medida de recipiente está predeterminada, y si lo es, generalmente se debe al azar. Para resolver el problema, de forma ideal las medidas del recipiente podrían adaptarse siempre individualmente a las superficies de almacenamiento en un liofilizador o deberían ponerse a disposición recipientes del tipo anteriormente mencionado de medidas variables. No obstante, una puesta a disposición individual de recipientes nuevos con medidas adaptadas de forma óptima a la superficie de almacenamiento de un liofilizador determinado es siempre muy costosa y cara (por ejemplo por los costes de las herramientas para el moldeo por inyección o la embutición profunda o el moldeo por inyección soplado) y no puede realizarse salvo en casos de un número de piezas elevado (habitualmente > 10.000).

Por otro lado, pueden surgir problemas al retirar la sustancia liofilizada (producto secado) de los recipientes anteriormente mencionados. La retirada del producto secado se realiza habitualmente mediante una apertura en el lado de la membrana o en el lado del fondo. Para ello, la membrana o la lámina de fondo o el fondo se abre cortando con un bisturí u otra herramienta adecuada. No obstante, en cada corte se liberan partículas del material cortado. Puesto que el corte del recipiente siempre tiene lugar por encima del producto secado, este es contaminado forzosamente por partículas que caen. Para minimizar la entrada de partículas extrañas, puede ponerse a disposición solo una abertura pequeña a través de la que puede retirarse el producto secado. De forma alternativa, en el recipiente puede estar previsto ya un cierre, por ejemplo un cierre roscado, a través del cual puede retirarse el producto secado sin abrirse el recipiente cortando. No obstante, en este caso se presenta el inconveniente que en las juntas entre la cubierta basada en una membrana y la pared del recipiente en la que está fijada la cubierta basada en una membrana o en el destalonamiento entre la tubuladura roscada y el recipiente permanecen restos del producto secado representando una pérdida desde el punto de vista del proceso.

Una alternativa para el uso de un recipiente sellado con una membrana es el uso de una bolsa en la que se presenta la sustancia a liofilizar. Una bolsa de este tipo, que presenta al menos en una zona parcial un laminado que presenta

una capa de barrera estéril, permeable al vapor de agua, se conoce por ejemplo por el documento WO 96/31748. En este caso, la formulación se introduce directamente en la bolsa y se liofiliza allí. No obstante, en este planteamiento es problemático que por la naturaleza flexible de la bolsa el espesor de capa de la sustancia a secar está sometida a variaciones. En particular, se reduce el espesor de capa hacia el borde, puesto que la bolsa presenta hacia sus bordes una curvatura natural hacia el punto de soldadura, es decir, orientada en la dirección opuesta a la superficie de almacenamiento en la que está depositada (véanse las figuras 4 y 6 en el documento WO 96/31748). Esta variabilidad del espesor de capa de la sustancia a secar va unida con parámetros de secado localmente diferentes y conduce a faltas de homogeneidad en el producto secado. Trasladado, por ejemplo, a la producción en masa de principios activos farmacéuticos, este problema puede conllevar que varíe la calidad del medicamento de lote a lote.

Por lo tanto, la presente invención tiene el objetivo de poner a disposición un dispositivo y un procedimiento para la liofilización sin contaminación de sustancias, en los que no se presentan los problemas e inconvenientes indicados al principio o se presentan al menos de forma menos marcada.

Sumario de la invención

Este objetivo se consigue mediante una bolsa con las características de acuerdo con la reivindicación 1, así como mediante el procedimiento correspondiente de acuerdo con la reivindicación 10, en el que se usa la bolsa de acuerdo con la invención. En las reivindicaciones dependientes correspondientes se indican formas de realización ventajosas del procedimiento de acuerdo con la invención, así como del dispositivo.

En las diferentes formas de realización se pone a disposición una bolsa para la liofilización sin contaminación de una sustancia, que presenta una cara superior y una cara inferior, presentando la cara superior una lámina permeable al vapor. Además, la bolsa presenta al menos tres superficies laterales, que están dispuestas entre la cara superior y la cara inferior, estando dispuesta respectivamente una zona de unión entre dos superficies laterales lateralmente adyacentes, que discurre de la cara inferior hasta la cara superior.

La bolsa de acuerdo con la invención presenta además un compartimento de almacenamiento, que presenta una cara superior y una cara inferior, que presentan las dos una lámina impermeable al vapor, pudiendo estar unido el compartimento de almacenamiento desde el exterior con una superficie lateral de la bolsa y estando unido su interior con el interior de la bolsa. El compartimento de almacenamiento puede corresponder a una bolsa plana, que está dispuesta preferentemente en una superficie lateral de la bolsa. La anchura de la bolsa de almacenamiento puede corresponder a la anchura de una superficie lateral, aunque también puede ser más pequeña. La cara superior del compartimento de almacenamiento puede estar unida con una parte de lámina superior de la superficie lateral correspondiente, mientras que la cara inferior del compartimento de almacenamiento puede estar unida con una parte de lámina inferior de la misma superficie lateral, pudiendo realizarse la unión mediante soldadura. El compartimento de almacenamiento puede usarse para almacenar la sustancia liofilizada después de haberse realizado la liofilización. En lugar de en una superficie lateral, el compartimento de almacenamiento también puede estar fijado en la cara inferior de la bolsa.

La cara superior de la bolsa de acuerdo con la invención presenta una lámina o membrana permeable al vapor de agua o al gas, que al mismo tiempo es impermeable a gérmenes (es decir, retiene bacterias). La cara superior de la bolsa puede estar hecha completamente de una lámina permeable al vapor, de modo que la lámina permeable al vapor está unida en el borde de la bolsa con las superficies laterales, por ejemplo mediante un cordón de soldadura. De forma alternativa, solo una zona parcial de la cara superior puede presentar la lámina permeable al vapor, por ejemplo una zona central de la cara superior, y la zona marginal de la cara superior de la bolsa puede presentar otro material, no necesariamente permeable al vapor de agua o al gas (pero impermeable a gérmenes), por ejemplo una lámina impermeable al vapor de agua o al gas. La cara inferior, así como al menos una parte de las superficies laterales de la bolsa de acuerdo con la invención pueden presentar una lámina o membrana impermeable al vapor de agua o al gas o pueden estar hechas de estas, por ejemplo de una lámina de polipropileno.

La lámina permeable al vapor puede ser por ejemplo una membrana de politetrafluoroetileno (PTFE) expandido con material no tejido laminado encima de polipropileno (PP). Como lámina impermeable al vapor puede usarse una lámina de PP, que puede tener por ejemplo un espesor de aproximadamente 70 µm. Puesto que la soldadura de la membrana no conduce a zonas de unión óptimas, para la unión puede soldarse la lámina de PP en el material no tejido de la membrana (estando orientado el lado no tejido de la membrana hacia la lámina de PP). De este modo pueden realizarse cordones de soldadura estancos con grandes fuerzas de sujeción.

La sustancia puede ser una formulación a elegir libremente, por ejemplo una solución farmacéutica u otra mezcla líquida, que debe procesarse mediante la liofilización. La sustancia puede introducirse a este respecto en condiciones estériles en la bolsa y sellarse.

De acuerdo con otras formas de realización, la bolsa puede estar preparada para la realización de un cuerpo tridimensional y las zonas de unión pueden representar cantos del cuerpo tridimensional. En este sentido, estas zonas de unión pueden denominarse zonas de unión verticales (que discurren verticalmente). La bolsa puede estar preparada por ejemplo para adoptar la forma de un prisma triangular. Recomendablemente, la cara inferior y la cara

superior pueden presentar la misma forma base. De acuerdo con una forma de realización preferente, la bolsa puede presentar cuatro superficies laterales y puede estar preparada para adoptar la forma de un paralelepípedo o de un cubo. En general, la bolsa puede corresponder a un cuerpo tridimensional con una forma cualquiera. La bolsa puede adoptar su forma tridimensional "nativa" por ejemplo por inflado y según el tamaño de la bolsa y la rigidez de las zonas de unión la bolsa puede mantener sustancialmente esta forma, aunque pueda realizarse una compensación de presión entre su interior y el entorno.

Gracias a la realización de zonas de unión que discurren sustancialmente en la dirección vertical respecto a la cara inferior y dado el caso también respecto a la cara superior, puede imponerse una forma tridimensional angular a la bolsa. En el estado vacío, la rigidez de las zonas de unión pueden bastar para conferir a la bolsa su forma tridimensional inherente. Gracias a la forma base tridimensional de la bolsa de acuerdo con la invención puede conseguirse que la sustancia a liofilizar introducida en la misma presente sustancialmente en todo su volumen un mismo nivel de llenado. Las zonas de unión actúan a este respecto como estructuras de conformación, que imponen a la bolsa su forma tridimensional.

Independientemente de la forma base de la bolsa, puede estar dispuesta una zona de unión entre respectivamente dos superficies laterales. Una zona de unión puede corresponder por lo tanto a un canto de la bolsa tridimensional. De acuerdo con diferentes ejemplos de realización, las zonas de unión pueden tener todas la misma longitud y definir por lo tanto la altura de la bolsa. No obstante, de ningún modo es necesario que todas las zonas de unión o cantos de la bolsa tengan la misma longitud, aunque se trate de una forma de realización recomendable por un tipo de fabricación posible. Las zonas de unión pueden presentar cordones de soldadura. La bolsa de acuerdo con la invención puede fabricarse por ejemplo a partir de una bolsa plana mediante plegado correspondiente de la bolsa plana y soldadura de sus zonas angulares. Los tramos angulares triangulares salientes de la bolsa plana plegada pueden ser separados posteriormente de la misma. Las zonas a lo largo de las cuales los tramos angulares salientes de la bolsa plana plegada se separan de la misma corresponden en este caso a las zonas de unión de las superficies laterales de la bolsa, que representan al mismo tiempo cantos (laterales) de la bolsa.

De acuerdo con otras formas de realización de la bolsa, la lámina permeable al vapor puede discurrir a lo largo de toda la cara superior de la bolsa, de modo que las zonas de unión discurren desde la cara inferior de la bolsa hasta la lámina permeable al vapor. En esta forma de realización, las zonas de unión (por ejemplo cordones de soldadura) forman entre la membrana permeable al vapor y las superficies laterales al mismo tiempo los cantos superiores de la bolsa. Una forma de realización de este tipo de la bolsa puede fabricarse a partir de una bolsa plana con una cara superior y una cara inferior, en la que la membrana permeable al vapor está dispuesta como ventana en la cara superior de la bolsa plana. La membrana permeable al vapor puede estar unida con el material de la cara superior que la envuelve, que puede ser por ejemplo impermeable al vapor, por ejemplo mediante soldadura. Preferentemente, la membrana permeable al vapor con su soporte de material no tejido (por ejemplo material no tejido de polipropileno) puede estar orientada hacia la lámina envolvente (por ejemplo de polipropileno), con la que está unida por soldadura, pudiendo estar dispuesta la membrana funcional por ejemplo en la cara interior de la bolsa. Además, el soporte de material no tejido puede ser por ejemplo una rejilla o un tejido de polipropileno o de otro plástico, como polietileno o poliéster. La lámina impermeable al vapor, que envuelve la membrana, puede presentar por ejemplo polietileno, poliéster o láminas coextrusionadas con dos o más capas o puede estar hecha de uno de estos materiales. Preferentemente, las dos superficies que se unen mediante soldadura pueden estar hechas del mismo material, por ejemplo de polipropileno.

De acuerdo con otras formas de realización de la bolsa, al menos una de las superficies laterales puede presentar dos partes de láminas, que están unidas mediante otra zona de unión, que discurre preferentemente de un borde vertical al otro borde vertical de la superficie lateral correspondiente. Esta otra zona de unión, que discurre entre dos partes de lámina de una superficie lateral (y no entre superficies laterales directamente adyacentes una a la otra) puede denominarse zona de unión horizontal (que discurre en la dirección horizontal). Esta forma de realización puede resultar de forma completamente natural de la fabricación de la bolsa de acuerdo con la invención a partir de una bolsa plana, correspondiendo la otra zona de unión (por ejemplo cordón de soldadura) a la zona de unión entre la cara superior y la cara inferior de la bolsa plana y discuriendo en paralelo a la cara inferior y/o la cara superior de la bolsa. Estas zonas de unión "nativas" (es decir, zonas de unión que ya existían en la bolsa plana utilizada para la fabricación de la bolsa de acuerdo con la invención) pueden estar dispuestas en una bolsa de acuerdo con la invención realizada como paralelepípedo o cubo en particular en tres superficies laterales, si se supone que el producto de partida es una bolsa plana abierta hacia un lado. Las dos partes de lámina pueden ser, por lo tanto, una parte de la cara superior o inferior de una bolsa plana. Durante la fabricación de la bolsa de acuerdo con la invención, el lado de la bolsa plana aún abierto en este momento se cierra mediante la realización de otra zona de unión. Cabe destacar que el procedimiento de fabricación de una bolsa plana que se acaba de describir representa solo uno de muchos procedimientos de fabricación posibles de la bolsa de acuerdo con la invención. La bolsa también puede fabricarse de forma selectiva mediante la unión (por ejemplo mediante soldadura) de piezas correspondientes (cara inferior, cara superior y superficies laterales).

De acuerdo con otras formas de realización de la bolsa, la cara superior y una parte adyacente a la superficie de al menos una de las superficies laterales pueden presentar la lámina permeable al vapor. En este sentido, la lámina permeable al vapor puede discurrir sin costuras cubriendo un canto superior entre la cara superior y la superficie

lateral. La lámina permeable al vapor puede discurrir a este respecto hasta la otra zona de unión de la superficie lateral correspondiente. Esta forma de realización puede resultar, en particular, cuando la bolsa de acuerdo con la invención se fabrica a partir de una bolsa plana, cuya cara superior o inferior está hecha completamente de una lámina permeable al vapor, correspondiendo las zonas de unión entre su cara superior e inferior a las otras zonas de unión de la bolsa de acuerdo con la invención. En otros ejemplos de realización, la parte superior de la bolsa, que se separa mediante las otras zonas de unión de la parte inferior de la bolsa, puede presentar la lámina permeable al vapor o puede estar hecha de esta. La parte superior de la bolsa puede corresponder por ejemplo a la mitad superior de la bolsa. Es decir, las otras zonas de unión pueden discurrir de forma central por las superficies laterales de la bolsa.

De acuerdo con otras formas de realización, la bolsa puede presentar además una abertura de acceso, a través de la cual la sustancia puede introducirse en la bolsa, pudiendo estar dispuesta la abertura de acceso preferentemente en una superficie lateral de la bolsa. La abertura de acceso puede estar formada por ejemplo por un sellado/una unión no realizada o no realizada por completo a lo largo de otra zona de unión. Dicho de otro modo, la abertura de acceso puede estar realizada entre dos partes de lámina de una superficie lateral. En la abertura de acceso de la bolsa puede estar fijada una tubuladura de carga (tolva de carga/descarga), por ejemplo mediante soldadura. La tubuladura de carga puede servir por ejemplo para introducir y retirar la sustancia en la bolsa o de la bolsa mediante una lanza de aspiración. La tubuladura de carga puede estar hecha por ejemplo de una bolsa plana con una medida plana de 5 cm, de modo que presenta un diámetro de aproximadamente 1,6 cm. La tubuladura de carga y la superficie lateral de la bolsa en la que está fijada, pueden presentar el mismo material o pueden estar hechos de este, por ejemplo de polipropileno. Después de haberse introducido la sustancia en la bolsa, la abertura de la tubuladura de carga puede soldarse o la tubuladura de carga puede cerrarse/sellarse mediante un procedimiento de estanqueización por plegado/laberinto/rodadura/cremallera/velcro o mediante otro procedimiento adecuado.

De acuerdo con otros ejemplos de realización, la bolsa puede presentar una estructura de soporte, que está configurada para apoyar una parte inferior de la bolsa. La estructura de soporte puede usarse en particular en caso de haber grandes medidas de la bolsa. En el caso de bolsas grandes (por ejemplo a partir de una longitud de la superficie lateral de 0,5 m), puede ocurrir que las superficies laterales queden abombadas fuertemente hacia el exterior por la sustancia introducida en la bolsa. La estructura de soporte puede estar hecha de un plástico adecuado para aplicaciones de vacío y puede comprender una parte inferior de la bolsa de acuerdo con la invención, por ejemplo una parte de la bolsa hasta la altura a la que está llena con la sustancia e impedir de este modo el abombado de las superficies laterales. Por lo tanto, puede impedirse un redondeado de la forma que adopta la bolsa en una vista superior, que puede conducir eventualmente a una peor utilización del espacio de almacenamiento en el liofilizador. La estructura de soporte puede presentar por ejemplo una superficie base, que corresponde sustancialmente a la cara inferior de la bolsa. Además, la estructura de soporte puede presentar elementos de soporte laterales, que sobresalen por ejemplo perpendicularmente de su placa de fondo. En conjunto, la estructura de soporte puede presentar una forma de cubeta o una forma de bastidor (sin fondo), pudiendo estar estructurados tanto el fondo de la forma de cubeta como los elementos de soporte laterales para la forma de cubeta y de bastidor y pudiendo presentar por ejemplo una estructura de rejilla o de red.

En otros ejemplos de realización se pone a disposición un procedimiento para la liofilización de una sustancia en la bolsa de acuerdo con la invención, que permite en particular la liofilización y el traslado sin contaminación de la sustancia liofilizada al compartimiento de almacenamiento. El procedimiento comprende: puesta a disposición de la sustancia en la bolsa, sellado de la bolsa; liofilización de la sustancia que se presenta en la bolsa en un liofilizador y traslado de la sustancia liofilizada de la bolsa al compartimiento de almacenamiento, que presenta una cara superior y una cara inferior, que presentan las dos una lámina impermeable al vapor y que está unida desde el exterior con una superficie lateral de la bolsa, estando conectado el interior del compartimiento de almacenamiento con el interior de la bolsa. Por lo tanto, después de haberse realizado la liofilización, la sustancia liofilizada, que se presenta en este caso en forma de polvo, puede ser trasladada sin contaminación de la bolsa al compartimiento de almacenamiento, es decir, en particular sin tener que abrir la envoltura exterior de la bolsa y/o del compartimiento de almacenamiento.

De acuerdo con otro ejemplo de realización, el procedimiento puede comprender además la separación por apriete del compartimiento de almacenamiento de la bolsa mediante un cierre por apriete.

De acuerdo con otro ejemplo de realización, el procedimiento puede comprender además el plegado del compartimiento de almacenamiento separado por apriete, de modo que se reduce la superficie de apoyo total de la bolsa junto con el compartimiento de almacenamiento unido con la misma. El plegado del compartimiento de almacenamiento separado por apriete puede comprender por ejemplo un enrollado, fijándose el compartimiento de almacenamiento enrollado adicionalmente en el cierre por apriete. El cierre por apriete puede presentar por ejemplo dos brazos rectos, que están acoplados entre sí en una bisagra y entre los que pueden sujetarse por apriete la cara superior y la cara inferior del compartimiento de almacenamiento. Además, el cierre por apriete puede presentar piezas de sujeción que están preparadas para el alojamiento del compartimiento de almacenamiento enrollado. Gracias a ello, el compartimiento de almacenamiento puede comprimirse para ocupar poco espacio, de modo que la bolsa ocupa una superficie de almacenamiento mínima en el liofilizador.

De acuerdo con otra forma de realización del primer procedimiento, este puede comprender además la retirada del cierre por apriete después de haberse realizado la liofilización, para trasladar la sustancia liofilizada de la bolsa al

compartimiento de almacenamiento. El traslado de la sustancia secada se realiza a este respecto sin rotura/apertura de la bolsa, es decir, en el estado sellado/cerrado de la bolsa y, por lo tanto, sin contaminación. El proceso de traslado puede realizarse mediante un cambio de la posición de la bolsa, de modo que la sustancia liofilizada (que se presenta en este caso en forma de polvo) se traslada por la fuerza de gravedad y por sacudir la bolsa de esta al compartimiento de almacenamiento.

De acuerdo con otra forma de realización, el procedimiento puede comprender además el cierre hermético del compartimiento de almacenamiento que contiene la sustancia liofilizada respecto a la bolsa y la posterior separación del compartimiento de almacenamiento de la bolsa. Para el cierre hermético del compartimiento de almacenamiento, puede usarse el cierre por apriete usado ya previamente para separar el compartimiento de almacenamiento de la bolsa. Después del traslado de la sustancia liofilizada de la bolsa al compartimiento de almacenamiento y la separación por apriete de la transición entre la bolsa y el compartimiento de almacenamiento, la sustancia liofilizada queda sellada de forma estéril y hermética en el compartimiento de almacenamiento, de modo que la bolsa puede separarse sin peligro del mismo. En particular, en el momento de la separación, la sustancia liofilizada no puede ser contaminada por componentes de la bolsa o del compartimiento de almacenamiento o por otras partículas del entorno, puesto que el cierre por apriete representa una barrera y cierra el contenido del compartimiento de almacenamiento de forma segura y hermética y protege por lo tanto en particular contra una contaminación con partículas extrañas. Por lo tanto, la separación de la bolsa ya no necesaria puede realizarse sin medidas de seguridad o esterilidad especiales, en particular en condiciones de sala no limpia.

En una variante de la forma de realización del procedimiento, puede tenerse en cuenta la circunstancia de que puede ocurrir que tampoco sea deseable una contaminación del entorno con restos de la sustancia liofilizada, debiendo evitarse por lo tanto. Por lo tanto, además del primer cierre por apriete puede fijarse un segundo cierre por apriete en el compartimiento de almacenamiento, fijándose el segundo cierre por apriete en un lugar entre el primer cierre por apriete y la transición del compartimiento de almacenamiento a la bolsa, por ejemplo lo más cerca posible del primer cierre por apriete. Mediante la separación de la bolsa del compartimiento de almacenamiento en el lugar entre el primero y el segundo cierre por apriete, ya solo entra en contacto con el entorno una parte muy pequeña de la cara interior del compartimiento de almacenamiento, lo que minimiza al mismo tiempo la superficie que aún puede estar humectada con restos de la sustancia liofilizada y podría contaminar el entorno.

Gracias al uso de la bolsa es posible un proceso de liofilización de la sustancia con posterior sellado de la sustancia liofilizada en un compartimiento de almacenamiento impermeable al vapor de agua o impermeable al gas y además, dado el caso, impermeable a la luz, que está fijado en la bolsa, no siendo necesario entre el proceso de liofilización y el proceso de sellado ninguna apertura de la bolsa y/o del compartimiento de almacenamiento y aumentando por lo tanto claramente la seguridad del proceso.

El término “unido” usado en el marco de esta descripción respecto a partes de materiales, en particular láminas, puede significar que las partes de material correspondientes están unidas de forma duradera entre sí, por ejemplo mediante soldadura o pegado. Por consiguiente, las zonas de unión correspondientes pueden presentar costuras pegadas o cordones de soldadura. Además, cara superior se refiere a la cara de la bolsa (sin compartimiento de almacenamiento) que está hecha al menos en parte de la membrana permeable al vapor, que permite un intercambio de gas y en particular de vapor de agua con el entorno. Cara inferior de la bolsa se refiere por el contrario a la cara que está dispuesta en el lado opuesto a la cara superior y que está en contacto con el volumen de la sustancia introducida en la bolsa.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra una forma de realización de la bolsa de acuerdo con la invención sin compartimiento de almacenamiento.

La figura 2 muestra una forma de realización de la bolsa de acuerdo con la invención con compartimiento de almacenamiento unido con la misma.

Descripción detallada de los dibujos

En la **figura 1** se muestra una forma de realización de la bolsa 1 de acuerdo con la invención para la liofilización sin contaminación. La bolsa 1 mostrada a título de ejemplo tiene la forma de un paralelepípedo y se muestra en un estado vacío. La bolsa 1 presenta una cara superior 2 y una cara inferior 3, entre las que están dispuestas cuatro superficies laterales (una primera superficie lateral 4, una segunda superficie lateral 5, una tercera superficie lateral 6 y una cuarta superficie lateral 7). Las superficies laterales 4, 5, 6, 7 están unidas respectivamente por parejas mediante una zona de unión. Así, la primera superficie lateral 4 está unida mediante una primera zona de unión 8 con la segunda superficie lateral 5, la segunda superficie lateral 5 está unida mediante una segunda zona de unión 9 con la tercera superficie lateral 6, la tercera superficie lateral 6 está unida mediante una tercera zona de unión 10 con la cuarta superficie lateral 7 y la cuarta superficie lateral 7 está unida finalmente mediante una cuarta zona de unión 11 con la primera superficie lateral 4. En la forma de realización mostrada, cada una de las zonas de unión 8, 9, 10, 11 discurre verticalmente en un ángulo sustancialmente recto desde la cara inferior 3 de la bolsa hasta la cara superior 2, siendo también el ángulo

entre la cara superior 2 y las zonas de unión 8, 9, 10, 11 sustancialmente de 90°. Por lo tanto, las zonas de unión 8, 9, 10, 11 corresponden a cantos laterales de la bolsa 1 tridimensional y están realizadas como cordones de soldadura. Cada zona de unión 8, 9, 10, 11 y cada parte lateral 4, 5, 6, 7 tiene una misma altura, correspondiendo al mismo tiempo a la altura H de la bolsa.

5 La bolsa 1 presenta además de las zonas de unión 8, 9, 10, 11 que discurren verticalmente zonas de unión adicionales. Por un lado, la cara superior 2, que en el ejemplo de realización mostrado está hecha completamente de un material de membrana permeable al vapor de agua está fijada a lo largo de sus bordes mediante zonas de unión 17 superiores en las superficies laterales 4, 5, 6, 7. Si la bolsa mostrada en la figura 1 está hecha de una bolsa tubular, el material de la membrana (es decir, la cara superior 2 de la bolsa 1) puede estar dispuesta como ventana en una cara correspondiente de la bolsa tubular. Las zonas de unión 17 superiores corresponden en este caso a zonas de unión mediante las que el material de membrana se ha unido con las superficies laterales 4, 5, 6, 7 de la bolsa 1. Además, en el ejemplo de realización mostrado cada superficie lateral 4, 5, 6, 7 presenta otra zona de unión 16, que discurre de forma central y horizontal entre dos zonas de unión adyacentes respecto a la superficie lateral correspondiente. Dos otras zonas de unión 16 opuestas, así como adicionalmente otra zona de unión (en este caso, izquierda o derecha) pueden corresponder a zonas de unión mediante las que una cara superior de una bolsa plana se ha unido con la cara inferior de la misma, suponiéndose que se trata de una bolsa plana que está abierta solo hacia un lado. Es decir, estas tres otras zonas de unión 16 pueden existir ya en el producto de partida, a partir del que puede fabricarse la bolsa 1 tridimensional. La cuarta zona de unión restante del total de cuatro otras zonas de unión 16 puede realizarse durante la fabricación de la bolsa 1 tridimensional. Gracias a las otras zonas de unión 16, cada superficie lateral 4, 5, 6, 7 se divide en dos partes o láminas parciales. Para mayor claridad, en la figura 1 se muestra solo la división de la cuarta superficie lateral 7, estando marcada la extensión vertical de la primera parte superior de la cuarta superficie lateral 6 con una primera flecha doble 13 (en lo sucesivo, la primera parte superior de la cuarta superficie lateral 6 se asocia al signo de referencia 13) y la extensión vertical de la segunda parte inferior de la cuarta superficie lateral 6 con una primera flecha doble 12 (en lo sucesivo, la segunda parte inferior de la cuarta superficie lateral 6 se asocia al signo de referencia 12). Si la bolsa 1 tridimensional se fabrica a partir de una bolsa plana o una bolsa tubular, la primera parte superior 13 puede corresponder a una parte o cara superior de la bolsa plana o de la bolsa tubular y la segunda parte inferior 12 puede corresponder a una parte de la cara inferior de la bolsa plana o bolsa tubular.

30 En una variante de la forma de realización mostrada en la figura 1, además de la cara superior 1 también partes de las superficies laterales 4, 5, 6, 7 pueden presentar adicionalmente una membrana permeable al vapor, por ejemplo las primeras partes superiores 13 de las superficies laterales 4, 5, 6, 7. En particular, la transición entre la cara superior 2 de la bolsa 1 y dos superficies laterales opuestas, por ejemplo entre la segunda superficie lateral 5 y la cuarta superficie lateral 7 puede ser continua, es decir, sin una zona de unión 17 superior dispuesta correspondientemente entre ellas. Una forma de realización de este tipo resulta naturalmente si la bolsa 1 tridimensional se fabrica a partir de una bolsa plana, cuya cara superior está formada por ejemplo completamente por la membrana permeable al vapor. En este caso, la primera parte superior 13 de una superficie lateral (por ejemplo de la segunda superficie lateral 5), la cara superior 2 y la primera parte superior 13 de una superficie lateral opuesta (por ejemplo de la cuarta superficie lateral 7) corresponden precisamente a esta cara superior de la bolsa plana. En este caso, las otras zonas de unión 16 de la segunda y cuarta superficie lateral 5, 7 representan líneas divisorias entre la lámina impermeable al vapor y la lámina permeable al vapor.

45 Para introducir la sustancia en la bolsa 1 tridimensional, esta presenta una abertura de acceso 14. La abertura de acceso está dispuesta en un extremo de una tubuladura de carga 15, que está fijada en la bolsa 1. La tubuladura de carga 15 puede estar fijada por ejemplo en forma de una bolsa plana correspondientemente formada en la zona de la otra zona de unión 16 de una de las superficies laterales 4, 5, 6, 7 en la bolsa 1. Puede unirse por ejemplo la cara superior de la tubuladura de carga 15 con la primera parte superior 13 de la primera superficie lateral 4 y la cara inferior de la tubuladura de carga 15 puede unirse con la segunda parte inferior 12 de la primera superficie lateral 4. La tubuladura de carga 15 está representada en la figura 1 en una forma en la que se estrecha desde la superficie lateral de la bolsa 1 hacia su abertura de entrada 15, lo que es una característica opcional. En la transición de la superficie lateral de la bolsa 1 hacia la tubuladura de carga 15, la misma también puede ser más ancha o más estrecha de lo que está representado.

55 Otra forma de realización de la bolsa 1 está representada en la **figura 2**. Puesto que, con excepción del compartimiento de almacenamiento 20 fijado adicionalmente en la misma, la bolsa 1 corresponde a la bolsa mostrada en la figura 1, no se volverán a describir las características de la bolsa en la figura 2 explicadas ya con ayuda de la figura 1. En comparación con la representación de la figura 1, la cara superior 2 solo se muestra en parte, para poder mostrar mejor el punto de intersección entre la bolsa 1 y el compartimiento de almacenamiento 20.

60 El compartimiento de almacenamiento 20 puede corresponder por ejemplo a una bolsa plana, que presenta una cara superior 21 y una cara inferior 22. Las dos caras de la bolsa pueden presentar una lámina impermeable al vapor. En ejemplo de realización mostrado, el compartimiento de almacenamiento 20 está fijado en la tercera superficie lateral 6. De forma alternativa, puede fijarse en cada otra superficie lateral 4, 5, 7 o también en una abertura puesta a disposición correspondientemente en la cara inferior 3 de la bolsa 1. El compartimiento de almacenamiento 20 está unido de forma similar a la bolsa 1 que la tubuladura de carga 15, es decir, en la zona de la otra zona de unión 16 de la tercera superficie lateral 6. En otros ejemplos de realización, el compartimiento de almacenamiento 20 también

puede estar unido en otras zonas de las superficies laterales 4, 5, 6, 7, pudiendo estar puestas a disposición en estas zonas aberturas correspondientes en las superficies laterales 4, 5, 6, 7.

5 Como ya se ha mencionado, el compartimiento de almacenamiento 20 puede usarse para almacenar la sustancia después de haberse realizado la liofilización de forma hermética y estéril. Para ello, después de trasladar la sustancia liofilizada de la bolsa 1 al compartimiento de almacenamiento 20, este último puede ser separado por apriete mediante el cierre por apriete de la bolsa 1 y puede cerrarse al mismo tiempo de forma hermética, por ejemplo en el punto marcado con las flechas 23 del compartimiento de almacenamiento 20. El compartimiento de almacenamiento 20, que presenta a partir de este momento la sustancia liofilizada cerrada de forma hermética y estéril, puede separarse en este momento de la bolsa 1. Para impedir una contaminación del entorno con restos de la sustancia de la bolsa 1, además del primer cierre por apriete puede fijarse un segundo cierre por apriete en el compartimiento de almacenamiento 20 entre el lugar del primer cierre por apriete (marcado por las flechas 23) y la transición del compartimiento de almacenamiento 20 a la bolsa 1. La bolsa 1 puede separarse a continuación en un punto entre el primero y el segundo cierre por apriete del compartimiento de almacenamiento 20.

15 Además de la posibilidad de la fabricación de la bolsa de acuerdo con la invención a partir de una bolsa plana individual o de una bolsa tubular, que se ha mencionado varias veces, la misma también puede fabricarse mediante unión secuencial de partes de lámina correspondientes.

REIVINDICACIONES

1. Bolsa (1) para la liofilización sin contaminación de una sustancia, que presenta:
una cara superior (2) y una cara inferior (3), presentando la cara superior (2) una lámina permeable al vapor, que es
5 al mismo tiempo impermeable a gérmenes;
al menos tres superficies laterales (4-7), que están dispuestas entre la cara superior (2) y la cara inferior (3);
estando dispuesta respectivamente una zona de unión (8-11) entre dos superficies laterales (4-7) lateralmente
adyacentes, que discurre de la cara inferior (3) hasta la cara superior (2); y
un compartimento de almacenamiento (20) que presenta una cara superior (21) y una cara inferior (22), que presentan
10 las dos una lámina impermeable al vapor, pudiendo estar unido el compartimento de almacenamiento (20) desde el
exterior con una superficie lateral (4-7) de la bolsa (1) y estando unido su interior con el interior de la bolsa (1).
2. Bolsa de acuerdo con la reivindicación 1, estando preparada la bolsa (1) para la realización de un cuerpo
15 tridimensional y representando las zonas de unión (8-11) cantos del cuerpo tridimensional.
3. Bolsa de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, definiendo las zonas de unión (8-11) la altura (H) de la bolsa (1).
4. Bolsa de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, presentando la bolsa (1) cuatro superficies laterales (4-7).
- 20 5. Bolsa de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, presentando la zona de unión (8-11) un cordón de soldadura.
6. Bolsa de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, discurrendo la lámina permeable al vapor a lo largo de toda
la cara superior (2) de la bolsa (1), de modo que las zonas de unión (8-11) discurren desde la cara inferior (3) hasta la
lámina permeable al vapor.
- 25 7. Bolsa de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, presentando al menos una de las superficies laterales (4-
7) dos láminas (12, 13), que están unidas mediante otra zona de unión (16), que discurre preferentemente de un borde
vertical al otro borde vertical de la superficie lateral (4-7) correspondiente.
- 30 8. Bolsa de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, presentando la cara superior (2) y una parte adyacente a
la superficie (13) de al menos una de la superficies laterales (4-7) la lámina permeable al vapor.
9. Bolsa de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, que presenta además:
una abertura de acceso (14), a través de la cual la sustancia puede introducirse en la bolsa (1), estando dispuesta la
35 abertura de acceso (14) preferentemente en una superficie lateral (4-7) de la bolsa (1).
10. Procedimiento para la liofilización sin contaminación de una sustancia en la bolsa de acuerdo con una de las
reivindicaciones 1 a 9, comprendiendo el procedimiento las siguientes etapas:
puesta a disposición de la sustancia en la bolsa (1);
40 sellado de la bolsa (1);
liofilización de la sustancia que se presenta en la bolsa (1) en un liofilizador;
traslado de la sustancia liofilizada de la bolsa (1) al compartimento de almacenamiento (20).
11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende además:
45 la separación por apriete del compartimento de almacenamiento (20) de la bolsa (1) mediante un cierre por apriete.
12. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, que comprende además:
el plegado del compartimento de almacenamiento (20) separado por apriete, de modo que se reduce la superficie de
apoyo total de la bolsa (1) junto con el compartimento de almacenamiento (20) unido con la misma.
- 50 13. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 10 a 12, que presenta además:
la retirada del cierre por apriete después de haberse realizado la liofilización, para trasladar la sustancia liofilizada de
la bolsa (1) al compartimento de almacenamiento (20).
- 55 14. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 10 a 13, que presenta además:
el cierre hermético del compartimento de almacenamiento (20) que contiene la sustancia liofilizada respecto a la bolsa
(1); y
la separación del compartimento de almacenamiento (20) de la bolsa (1).

Fig. 1

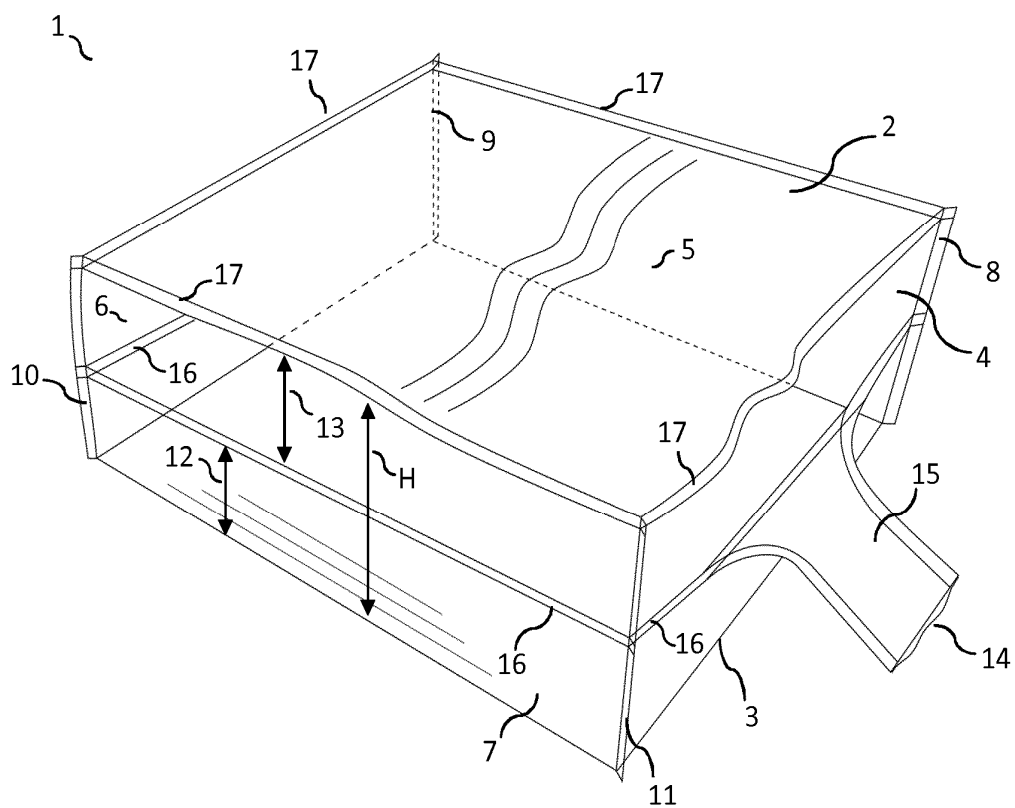


Fig. 2

