

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 990 132**

51 Int. Cl.:

B65B 3/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.06.2017** **PCT/US2017/040011**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2019** **WO19005072**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2017** **E 17737998 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2024** **EP 3645401**

54 Título: **Dispositivos y procedimientos para sobrecargar recipientes farmacológicos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
28.11.2024

73 Titular/es:

REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.
(100.0%)
777 Old Saw Mill River Road
Tarrytown, NY 10591, US

72 Inventor/es:

DIX, DANIEL, B.;
KAMEN, DOUGLAS y
GRAHAM, KENNETH, S.

74 Agente/Representante:

ROEB DÍAZ-ÁLVAREZ, María

ES 2 990 132 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

Dispositivos y procedimientos para sobrecargar recipientes farmacológicos

5 Campo de la divulgación

Varias realizaciones de la presente divulgación se refieren a dispositivos y procedimientos para sobrecargar o sobrellenar componentes de envases primarios. Más específicamente, realizaciones particulares de la presente divulgación se refieren a dispositivos y procedimientos para sobrecargar jeringas, incluidas jeringas precargables.

10 Introducción

Las jeringas están diseñadas para contener un volumen de un producto farmacológico formulado u otro líquido. Por ejemplo, una jeringa puede fabricarse y venderse con un volumen nominal que se haya probado que la jeringa puede contener, garantizando al mismo tiempo el funcionamiento adecuado del tapón, el émbolo y otras partes de la jeringa, sin comprometer el contenido ni la integridad de la jeringa taponada. En particular, se puede especificar un volumen nominal de una jeringa precargable para garantizar que la jeringa, una vez cargada o llena, conserve su integridad a través de diversos procesos posteriores al cargado, como el embalaje y el envío. Sin embargo, en algunas situaciones, el volumen nominal de un componente de envasado primario puede ser menor que el volumen deseado de sustancia farmacológica formulada para su inclusión en el componente de envasado primario, debido, por ejemplo, a una disparidad entre el volumen nominal del envase y un volumen de dosis deseado, o a una falta de un envase más grande adecuado.

El documento US 2006/168916 A1 se refiere a un aparato y procedimiento para insertar tapones bajo vacío en una jeringa llena de líquido. El proceso inserta el tapón mediante el uso controlado de vacío. Uno de los propósitos es reducir el aire atrapado sobre el líquido en una jeringa. Otro propósito es reducir las partes móviles de la maquinaria necesarias para insertar los tapones. El procedimiento para insertar tapones en jeringas precargadas se lleva a cabo utilizando un aparato que comprende un tubo de tapón que tiene un puerto de medios de vacío y un elemento de sellado, un movimiento del tubo de tapón fijado al tubo de tapón, un pistón de tapón y un movimiento de pistón de tapón fijado al pistón de tapón.

El documento EP 1 270 412 A1 se refiere a un procedimiento para llenar ampollas cilíndricas. Las ampollas deben llenarse con precisión y se debe evitar el llenado excesivo. El tapón se presiona dentro de la ampolla hasta que el nivel de llenado coincida con el borde de la boca de la ampolla, de modo que se evita la inclusión de aire en las ampollas.

El documento WO 98/52632 A1 se refiere a un dispositivo de inyección hipodérmica libre de aguja o sin aguja. Primero se carga una jeringa con la cantidad deseada de medicamento, se purga el aire y luego se monta en el aparato. Normalmente la jeringa se sobrecarga para que haya un poco más de medicamento en la ampolla que la dosis ajustada en el aparato, solo para asegurarse de que la ampolla no esté insuficientemente llena.

El documento US 2005/029307 A1 se refiere a un dispensador oftálmico que comprende un cuerpo que define un depósito de fluido, una bomba acoplada en comunicación de fluido con el depósito, una boquilla que comprende una válvula que incluye un asiento de válvula anular que se extiende axialmente y un resorte que hace que se dispense una dosis medida de fluido a través de la válvula y en el ojo de un usuario.

El documento US 2012/164226 A1 se refiere a composiciones, sistemas y procedimientos para tratar las consecuencias adversas de una hemorragia subaracnoidea.

La US 2001/018937 A1 se refiere a un dispositivo y un procedimiento para transferir un fluido (tal como una solución química o un agente de contraste utilizado para imágenes por resonancia magnética, tomografía computarizada de rayos X, angiografía, urografía y similares) desde un recipiente (tal como una botella) a una jeringa para llenar la jeringa con el fluido.

El documento WO 2004/050038 A2 se refiere a equipos médicos y farmacológicos, concretamente a un aparato automatizado para reconstituir y posteriormente administrar una dosis unitaria prescrita de medicamento a un sistema automatizado de preparación de jeringas. Se puede configurar un software de un controlador para permitir un sobrecargado variable del medicamento dentro de una jeringa según las preferencias del cliente. Por ejemplo, para una aplicación en la que se deben suministrar 10 ml a la jeringa, el controlador consultará una tabla de calibración para determinar que es necesario extender un émbolo 3 cm para una dosis de 10 ml y determinará que este cliente ha indicado que cada dosis se cargue con un exceso de 0,2 ml y esto requiere que el émbolo se extienda 3,02 cm.

El documento US 4 357 971 A se refiere a un aparato de calibración, carga e inyección de jeringas.

El documento WO 2017/047295 A1 se refiere a un émbolo de jeringa y a una jeringa precargada que utiliza el émbolo. El émbolo tiene una parte reguladora de la inclinación del émbolo para restringir la inclinación del émbolo.

El documento US 2003/032928 A1 se refiere a un conjunto de jeringa precargada que tiene la capacidad de impedir que un tapón se salga del cilindro con una fuerza suficiente y una estructura que impide que el conjunto de jeringa se reutilice. Un tapón se monta simplemente en una porción escalonada, el aire en el cilindro de la jeringa se descarga de ahí a través de ranuras de evacuación de aire y posteriormente, después de que el aire en el cilindro se haya descargado lo suficiente, el tapón se encaja a presión en la porción de diámetro uniforme del cilindro hasta que el tapón entra en contacto con el medicamento líquido.

El documento JP 2008 212213 A se refiere a un dispositivo de taponamiento al vacío para cargar un tapón en un cilindro exterior de jeringa.

El documento JP 2005 118222 A se refiere a un recipiente-jeringa que se llena con una solución medicinal y se almacena con antelación. Para evitar que el tapón se desprenda cuando se tira de él hacia el extremo trasero dentro del cilindro de la jeringa y para reducir la inclinación del émbolo, se instala un elemento de retención del tapón en el cilindro desde el extremo trasero.

El documento WO 99/55402 A1 se refiere a conjuntos de jeringas que incluyen un cilindro de jeringa en el que un pistón deslizante se puede mover hacia adelante para administrar un fluido contenido en el cilindro de jeringa. El conjunto de jeringa proporciona una indicación cuando el pistón deslizante ha sido retirado hasta un límite predeterminado mediante una varilla o vástago émbolo que tiene al menos un saliente que se extiende desde el mismo para acoplarse a un tope montado en una superficie interior del cilindro de la jeringa.

Resumen

La presente divulgación se refiere a productos farmacológicos y procedimientos para su preparación. En particular, la presente divulgación se refiere al sobrecargado de componentes de envasado primarios con sustancias farmacológicas formuladas.

En un aspecto de la presente divulgación, se proporciona un procedimiento para preparar un producto farmacológico, que comprende introducir un volumen de una sustancia farmacológica formulada en un componente de envasado primario, en donde el volumen de la sustancia farmacológica formulada es mayor que un volumen nominal del componente de envasado primario, y posicionar un tapón dentro del componente de envasado primario, en donde colocar el tapón comprende aplicar un vacío al tapón.

El componente de envasado primario es una jeringa precargable. En otra realización, el componente de envasado primario es una jeringa precargable que tiene un volumen nominal de al menos 1 ml. En otra realización más, el componente de envasado primario es una jeringa precargable, el volumen nominal es de 1 ml y la colocación del tapón dentro del componente de envasado primario incluye insertar el tapón en un cuerpo de la jeringa de manera que un extremo del tapón más cercano a una brida de la jeringa esté entre aproximadamente 2,5 mm y aproximadamente 5,0 mm de distancia de la brida de la jeringa. En otra realización, la aplicación del vacío a la parte del componente de envasado primario incluye someter la parte del componente de envasado primario a una presión de entre 70 y 75 mBar.

En una realización, el volumen de la sustancia farmacológica formulada es de entre 1,05 ml y 1,30 ml. El volumen de la sustancia farmacológica formulada es de entre aproximadamente el 110 % y aproximadamente el 140 % del volumen nominal del componente de envasado primario. En otra realización, la sustancia farmacológica formulada es al menos 0,05 ml mayor que el volumen nominal del componente de envasado primario. En una realización adicional, la sustancia farmacológica formulada comprende una proteína, un ácido nucleico o un medicamento de terapia genética. En otra realización más, la sustancia farmacológica formulada comprende un anticuerpo y al menos un excipiente. En otra realización, la sustancia farmacológica formulada comprende una solución de anticuerpo, en donde el anticuerpo está presente en la solución a una concentración de al menos 100 mg/ml. En otra realización, la sustancia farmacológica formulada comprende un anticuerpo y tiene una viscosidad de al menos 5 cPoise.

En una realización, el procedimiento incluye colocar el componente de envasado primario en un embalaje adicional.

En otra realización, el procedimiento puede repetirse para cada uno de una pluralidad de componentes de envasado primarios en un lote. Por ejemplo, un lote de componentes de envasado primarios puede comprender 80 jeringas precargadas.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, se prepara un producto farmacológico mediante uno de los procedimientos descritos anteriormente.

En otro aspecto de la presente divulgación, se proporciona un procedimiento para preparar un producto farmacológico, que comprende introducir un volumen de una sustancia farmacológica formulada en una jeringa precargable, comprendiendo la sustancia farmacológica formulada un anticuerpo, en donde el volumen de la sustancia farmacológica formulada es mayor que un volumen nominal de la jeringa precargable, y taponar la jeringa precargable utilizando uno de un proceso de taponado al vacío o un proceso de taponado asistido por vacío.

En otro aspecto, se proporciona un producto farmacológico, que comprende un componente de envasado primario que tiene un volumen nominal, un volumen de sustancia farmacológica formulada en el componente de envasado primario, en donde el volumen de sustancia farmacológica formulada es mayor que el volumen nominal, y un tapón. En una realización de este aspecto, el componente de envasado primario es una jeringa precargable. En una realización adicional, la jeringa precargable tiene un cuerpo y una brida que rodea una abertura en el cuerpo, y una distancia mínima entre la brida y el tapón es de al menos 2,5 mm. En otra realización, el volumen nominal es de 1 ml y el volumen de la sustancia farmacológica formulada es de al menos 1,05 ml. En otra realización, la sustancia farmacológica formulada comprende una proteína, un ácido nucleico, un componente sanguíneo, una vacuna, un antialérgico, un medicamento de terapia génica, un antibiótico, un medicamento para el tratamiento del dolor, un anestésico y/o una hormona. En una realización adicional, la sustancia farmacológica formulada comprende un anticuerpo.

Breve descripción de los dibujos

Los dibujos adjuntos, que se incorporan y constituyen una parte de esta especificación, ilustran varias realizaciones ejemplares y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios de las realizaciones divulgadas. Los dibujos muestran diferentes aspectos de la presente divulgación y, cuando corresponde, los números de referencia que ilustran estructuras, componentes, materiales y/o elementos similares en diferentes figuras están etiquetados de manera similar. Se entiende que se contemplan varias combinaciones de estructuras, componentes y/o elementos, distintos de los que se muestran específicamente, y están dentro del alcance de la presente divulgación.

Las invenciones descritas no están limitadas a ningún aspecto o realización individual de las mismas, ni a ninguna combinación y/o permutación de dichos aspectos y/o realizaciones. Además, cada uno de los aspectos de las invenciones descritas, y/o realizaciones de las mismas, pueden emplearse solos o en combinación con uno o más de los otros aspectos de las invenciones descritas y/o realizaciones de las mismas. Por razones de brevedad, ciertas permutaciones y combinaciones no se discuten ni se ilustran por separado en este documento. En particular, una realización o implementación descrita en este documento como "ejemplar" no debe interpretarse como preferida o ventajosa, por ejemplo, sobre otras realizaciones o implementaciones; más bien, tiene como objetivo reflejar o indicar que la(s) realización(es) es(son) realización(es) "de ejemplo".

Las FIGS. 1A y 1B son gráficos que muestran las viscosidades de soluciones de anticuerpos ejemplares en función de la concentración de anticuerpos, la formulación y la temperatura.

Las FIGS. 2A y 2B son dibujos esquemáticos de componentes de un componente de envasado primario ejemplar adecuado para sobrecarga, de acuerdo con la presente divulgación.

La FIG. 3A es un dibujo esquemático de un componente de envasado primario sobrecargado y taponado a modo de ejemplo, de acuerdo con la presente divulgación.

La FIG. 3B es otro dibujo esquemático de un componente de envasado primario sobrecargado y taponado a modo de ejemplo, de acuerdo con la presente divulgación.

Las FIGS. 3C y 3D son dibujos esquemáticos parciales de componentes de envasado primarios taponados, de acuerdo con la presente divulgación.

La FIG. 4 es un diagrama de flujo de un procedimiento ejemplar para sobrecargar un componente de envasado primario, de acuerdo con la presente divulgación.

Las FIGS. 5A-5D son dibujos esquemáticos de los pasos de un proceso ejemplar de taponado de un componente de envasado primario sobrecargado.

Las FIGS. 6A-6E son dibujos esquemáticos de los pasos de otro proceso ejemplar de taponado de un componente de envasado primario sobrecargado.

Tal como se utilizan en este documento, los términos "comprende", "comprendiendo", "incluye", "incluyendo" o cualquier otra variación de los mismos, tienen como objetivo cubrir una inclusión no exclusiva, de modo que un proceso, procedimiento, artículo o aparato que comprende una lista de elementos no incluye solo esos elementos, sino que puede incluir otros elementos no expresamente enumerados o inherentes a dicho proceso, procedimiento, artículo o aparato. El término "ejemplar" se utiliza en el sentido de "ejemplo" más que de "ideal". Además, los términos "primero", "segundo" y similares, en este documento no denotan ningún orden, cantidad o importancia, sino que se utilizan para distinguir un elemento, una estructura, un paso o un proceso de otro. Además, los términos "un" y "una" en este documento no denotan una limitación de cantidad, sino más bien denotan la presencia de uno o más de los elementos referenciados.

Descripción detallada

La presente descripción incluye términos tales como "divulgación", "realizaciones" o "ejemplos". Las partes relacionadas de la descripción no caen necesariamente dentro del alcance de protección de la invención, que sólo está definido por las reivindicaciones adjuntas. Las realizaciones de la presente divulgación se refieren a sistemas y procedimientos para sobrecargar o sobrellenar jeringas. Las realizaciones de la presente divulgación se refieren a sistemas y procedimientos para sobrecargar recipientes de medicamentos, a saber, jeringas. Más particularmente, las realizaciones de la presente divulgación se refieren a sistemas y procedimientos para sobrecargar jeringas precargables ("PFS", prefillable syringes) para envasado, venta y uso comercial. "Sobrecargado" en el contexto de la presente divulgación se refiere al llenado de un recipiente con un volumen mayor de una sustancia que el volumen nominal del recipiente, manteniendo al mismo tiempo un nivel deseado de seguridad y/o integridad en cuanto al recipiente y su contenido.

El "volumen nominal" (también llamado "volumen especificado" o "capacidad especificada") de un recipiente se refiere a la capacidad del recipiente, según lo identificado por el fabricante del recipiente o una organización de normas de seguridad. Un fabricante o una organización de normas de seguridad puede especificar el volumen nominal de un recipiente para indicar que el recipiente puede cargarse con ese volumen de fluido (de manera aséptica o no) y cerrarse, taparse, esterilizarse, envasarse, transportarse y/o usarse manteniendo la integridad del cierre del recipiente y la seguridad, esterilidad y/o naturaleza aséptica del fluido contenido en el interior. Al determinar el volumen nominal de un recipiente, un fabricante o una organización de normas de seguridad también puede tener en cuenta la variabilidad que se produce durante los procedimientos normales de carga, cierre, taponado, embalaje, transporte y administración. A modo de ejemplo, una jeringa precargable puede cargarse a mano o a máquina hasta su volumen nominal de líquido, y luego puede taponarse mediante tubo de ventilación o al vacío, sin que la maquinaria y las herramientas de llenado y taponado toquen y potencialmente contaminen el contenido de la jeringa.

Sobrecargar un recipiente puede incluir cargar el recipiente con más de su volumen nominal de líquido. Por ejemplo, sobrecargar una PFS que tiene un volumen nominal de 1 ml de fluido puede incluir llenar un barril del PFS con más de 1 ml de fluido y taponar la PFS de manera tal que sea poco probable que el tapón se mueva, se desplace o se vea comprometido de otra manera durante el envasado, transporte o administración de rutina, como se analizará con mayor detalle a continuación.

El término "sustancia farmacológica formulada" se refiere a una sustancia que incluye un ingrediente terapéutico (por ejemplo, un ingrediente farmacológico activo como un producto biológico o una sustancia química farmacéutica tradicional) y uno o más excipientes y diluyentes. El término "producto farmacológico", como se utiliza en este documento, puede referirse a un volumen de una sustancia farmacológica formulada distribuida en un componente de envasado primario para su embalaje, transporte, entrega y/o administración a un paciente.

El término "componente de envasado primario" se refiere a un componente de envasado de un medicamento, como un recipiente para medicamentos, que está diseñado y fabricado para estar en contacto físico directo con la sustancia farmacológica formulada. (Véase, por ejemplo, la Guía para la industria sobre sistemas de cierre de recipientes para el envasado de medicamentos y productos biológicos para uso humano, Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, Administración de Alimentos y Medicamentos, Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos y Centro de Evaluación e Investigación de Productos Biológicos (mayo de 1999), que se incorpora como referencia en el presente documento). Los ejemplos de componentes de envasado primarios incluyen jeringas precargables, jeringas Luer, cartuchos y viales hechos de vidrio, plástico y/u otros materiales.

En general, se desea que un componente de envasado primario en el que se envasa una sustancia farmacológica formulada (por ejemplo, en un proceso de carga aséptico o un proceso de carga no aséptico), se esteriliza, se vende y/o se usa, pueda contener una cantidad adecuada o deseada de la sustancia farmacológica formulada para su uso (como, por ejemplo, una dosis única de la sustancia farmacológica formulada), y al mismo tiempo pueda soportar procesos de empaquetado, transporte y uso mientras permanece seguro y cerrado, manteniendo la integridad estructural y la esterilidad (por ejemplo, condiciones asépticas), permaneciendo seguro para su manipulación por parte

de profesionales médicos, pacientes y otros, y protegiendo la sustancia farmacológica formulada del riesgo de daño o alteración no deseada. A menudo, los componentes de embalaje estandarizados o producidos en masa pueden tener volúmenes nominales estándar o de uso común, como 0,5 ml, 1 ml, 1,5 ml, 2 ml, 2,25 ml, 2,5 ml, 3 ml, 5 ml, etc. Sin embargo, el volumen deseado o adecuado de una sustancia farmacológica formulada puede variar más allá de estas cantidades (por ejemplo, volúmenes entre 0,5 ml y 1 ml, 1 ml y 2 ml, o 2 ml y 3 ml), en función de factores como la cantidad de dosis prescrita, la solubilidad de un ingrediente activo en una forma de dosificación líquida y otros factores. Por ejemplo, aumentar la concentración de un ingrediente activo en una forma de dosificación líquida puede afectar la estabilidad y solubilidad a corto y largo plazo del ingrediente activo en solución. Aumentar la concentración de algunos ingredientes activos (por ejemplo, anticuerpos) también puede aumentar la viscosidad del líquido a un nivel indeseable, como un nivel que no puede administrarse fácilmente desde un dispositivo (como una inyección desde una jeringa) o que no es adecuado para el cuerpo de un paciente. Por ejemplo, las FIGS. 1A y 1B representan gráficos de la viscosidad de dos formulaciones de anticuerpos líquidos ejemplares. En particular, la FIG. 1A representa un gráfico de las viscosidades de cuatro formulaciones diferentes de un Anticuerpo A en función de la concentración de anticuerpo. La FIG. 1B representa un gráfico de las viscosidades de una formulación de un Anticuerpo B en función de la concentración de anticuerpo, a dos temperaturas diferentes (20 °C y 25 °C). Como se muestra en las FIGS. 1A-1B, la viscosidad de cada formulación aumenta exponencialmente en relación con los aumentos en la concentración de anticuerpos. Por lo tanto, como lo demuestran estas formulaciones ejemplares, incluso aumentos leves en la concentración de un anticuerpo en una composición pueden tener un efecto proporcionalmente grande (por ejemplo, un efecto exponencialmente mayor) en la viscosidad de la composición y su idoneidad para cargarse en un dispositivo de administración o administrarse a un paciente.

En algunos casos, para administrar una dosis deseada, el volumen de una sustancia farmacológica formulada para su inclusión en un producto farmacológico puede ser ligeramente mayor que el volumen nominal del componente de envasado primario del producto farmacológico (por ejemplo, el volumen deseado de la sustancia farmacológica formulada puede ser 1,1 ml o 1,2 ml, y el componente de envasado primario de un producto farmacológico puede tener un volumen nominal de solo 1 ml). Esto puede ocurrir por diversas razones. Por ejemplo, una investigación sobre un ingrediente activo puede revelar que una dosis particular del ingrediente activo puede ser eficaz o beneficiosa para el tratamiento de una enfermedad, pero la dosis particular puede no ser administrable utilizando solo el volumen nominal de un componente de envasado primario, porque incluir esa dosis particular del ingrediente activo en un volumen de líquido igual al volumen nominal del componente de envasado primario podría aumentar la viscosidad del producto farmacológico a un nivel indeseable (como se describió anteriormente). Como otro ejemplo, una concentración de una dosis deseada de ingrediente activo en un volumen nominal de líquido puede ser demasiado alta para ser segura o efectiva en el tratamiento de un paciente (es decir, se necesita una concentración más baja por razones de seguridad, eficacia o estándares regulatorios). Por lo tanto, puede ser practicable, deseable o necesario agregar un mayor volumen de sustancia farmacológica formulada a un producto farmacológico, más allá de un volumen nominal del componente de envasado primario del producto farmacológico, en lugar de aumentar la concentración del ingrediente activo en la sustancia farmacológica formulada y mantener el volumen total de sustancia farmacológica formulada en el producto farmacológico más bajo (es decir, en o por debajo de un volumen nominal del componente de envasado primario).

Además, puede ser deseable colocar más sustancia farmacológica formulada en un componente de envasado primario con un volumen nominal que sea cercano, pero ligeramente menor, al volumen deseado de la sustancia farmacológica formulada, en lugar de utilizar un solo recipiente de medicamento que tenga un volumen nominal mayor, o utilizar dos recipientes de medicamento más pequeños que tengan volúmenes nominales menores. Por ejemplo, puede ser deseable envasar 1,2 ml de una sustancia farmacológica formulada en un único componente de envasado primario que tenga un volumen nominal de 1,0 ml, en lugar de un componente de envasado primario que tenga un volumen nominal de 1,5 ml o 2,0 ml, o dividir los 1,2 ml de sustancia farmacológica formulada entre dos componentes de envasado primarios que tengan cada uno un volumen nominal de 1,0 ml. Esto puede deberse a varias razones. Por ejemplo:

Es posible que no esté fácilmente disponible un componente de envasado primario con un volumen nominal que sea exactamente igual o mayor que el volumen deseado de sustancia farmacológica formulada para su inclusión en un producto farmacológico. Por ejemplo, un tipo particular de jeringa, como una jeringa lista para cargar o una jeringa con aguja fija, puede no estar disponible en tamaños que tengan volúmenes nominales iguales o mayores que un volumen deseado de una sustancia farmacológica formulada. En particular, algunos tipos de componentes de envasado primarios se han producido históricamente con volúmenes nominales pequeños y limitados. Por ejemplo, algunos tipos de jeringas se han producido históricamente con volúmenes nominales de 1 ml o menos. Las herramientas de fabricación, el embalaje, los equipos y procesos de esterilización y los dispositivos de administración (por ejemplo, autoinyectores) para estas jeringas también pueden haber sido diseñados para una gama limitada de tamaños de jeringas.

En algunos casos, una administración reguladora (como la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.) puede autorizar la entrega de un medicamento en un tamaño particular de componente de envasado primario, pero no en otros tamaños de componentes de envasado primarios.

5 El uso de un componente de envasado primario con un volumen nominal mayor que el volumen deseado de la sustancia farmacológica formulada puede generar demasiado espacio de aire "muerto" o vacío dentro del embalaje, lo que a su vez puede generar una exposición no deseada de la sustancia farmacológica formulada al aire, agitación no deseada y creación de burbujas en el embalaje y/u otras complicaciones;

10 El uso de un componente de envasado primario con un volumen nominal mayor que el volumen deseado de la sustancia farmacológica formulada puede generar costos de embalaje y envío más elevados;

Un producto farmacológico diseñado para ser portátil puede resultar menos portátil si se encuentra en un componente de envasado que tenga un tamaño mayor al necesario;

15 Los pacientes que se auto administran un medicamento parenteral pueden ser más reacios a inyectarse con una jeringa más grande que con una más pequeña;

20 Los productos farmacológicos diseñados para ser administrados varias veces (por ejemplo, en un programa de dos veces al día) pueden dar lugar a un menor cumplimiento del paciente en comparación con los productos farmacológicos diseñados para ser administrados menos veces, como una vez al día;

25 Un componente de envasado primario diseñado para funcionar con otros dispositivos (por ejemplo, un componente de envasado secundario, como un autoinyector, una pluma, una cubierta de aguja o un dispositivo de seguridad) puede ser menos compatible con esos dispositivos si cambia de tamaño; y/o

Los componentes de envasado primarios con volúmenes nominales ligeramente inferiores al volumen deseado del fármaco formulado pueden ser menos costosos o estar más disponibles en el momento en que se realiza el llenado.

30 Por cualquiera o todas estas razones, puede ser deseable administrar un mayor volumen de una sustancia farmacológica formulada en un componente de envasado primario (como una jeringa) con un volumen nominal más pequeño, por ejemplo, para permitir un aumento en la dosis del ingrediente activo, manteniendo al mismo tiempo niveles de viscosidad tolerables, sin necesidad de utilizar nuevos procesos y/o dispositivos de fabricación, herramientas, envasado, esterilización y/o administración (o incluso nuevas autorizaciones regulatorias).

35 Sin embargo, varias consecuencias del llenado excesivo de los componentes de envasado primarios pueden afectar la seguridad, eficacia, eficiencia, esterilidad y otros aspectos de los componentes de envasado primarios y/o de las sustancias farmacológicas contenidas en ellos. Por ejemplo, el volumen agregado de sustancia farmacológica formulada en un componente de envasado primario (por ejemplo, una jeringa) puede afectar el grado en que el
40 componente de envasado primario puede taponarse y manipularse de forma segura durante el embalaje, el envío, la entrega y la administración.

Los sistemas y procedimientos descritos en este documento se pueden utilizar de forma ventajosa para sobrecargar con éxito los componentes de envasado primarios, de modo que los componentes de envasado se carguen con un
45 volumen de una sustancia farmacológica formulada mayor que su volumen nominal, manteniendo al mismo tiempo el cierre y la integridad deseados de los componentes de envasado primarios y sus contenidos. En concreto, los sistemas y procedimientos descritos en el presente documento pueden utilizarse de forma ventajosa para sobrecargar con éxito PFS. Por ejemplo, los sistemas y procedimientos descritos en el presente documento pueden utilizarse para
50 sobrecargar con éxito PFS con una variedad de sustancias farmacológicas formuladas en forma líquida o fluida para administración parenteral, incluidas sustancias farmacológicas formuladas que tienen ingredientes activos como anticuerpos, vacunas, antibióticos, medicamentos para el tratamiento del dolor, anestésicos, hormonas, proteínas, moléculas pequeñas y cualquier otra sustancia farmacológica formulada en forma líquida o fluida. Si bien los aspectos de la presente divulgación se describen en términos de sobrecarga de una PFS con un líquido, se debe entender que los sistemas y procedimientos divulgados en este documento pueden aplicarse a la sobrecarga de una variedad de
55 componentes de envasado primarios con una variedad de tipos de fluidos. Además, aunque la presente divulgación hace referencia a la sobrecarga de una PFS con una sustancia farmacológica formulada que incluye un producto biológico (por ejemplo, un anticuerpo tal como un anticuerpo monoclonal humano, una proteína glicosilada u otra proteína, un ácido nucleico, un medicamento de terapia génica o una molécula postraducciona), aquellos con conocimientos ordinarios en la materia reconocerán fácilmente que los aspectos de la presente divulgación contemplan la sobrecarga de una PFS con cualquier sustancia farmacológica formulada, tal como una que incluya cualquier
60 componente sanguíneo, vacuna, antialérgico, antibiótico, medicamento para el manejo del dolor, anestésico, hormona y/o molécula pequeña.

La FIG. 2A representa en forma esquemática una jeringa con aguja montada ejemplar 100, que puede sobrecargarse de acuerdo con la presente divulgación. Se representan partes de la jeringa 100 en forma de sección transversal. La jeringa 100 puede incluir un cuerpo 102, que puede tener una brida 104 que rodea una abertura en un extremo proximal de la jeringa 100 y un paso 106 que conduce a una aguja 110, en un extremo distal de la jeringa 100. La aguja 110 puede estar cubierta por una funda 108. La jeringa 100 también puede incluir una tapa 120, que puede cubrir la aguja 110. La tapa 120 puede incluir un agarre 122 y una punta reforzada 124.

La jeringa 100 puede ser cualquier tipo de jeringa que tenga un volumen nominal para la administración parenteral de una sustancia farmacológica formulada, tal como una jeringa estándar o una jeringa larga. Por ejemplo, la jeringa 100 puede ser una PFS adecuada para esterilizar, precargar, envasar, enviar y administrar en un solo uso. La jeringa 100 puede estar hecha de cualquier material adecuado o combinación de materiales, como, por ejemplo, vidrio, plástico y/o metal. La jeringa 100 puede tener cualquier volumen nominal, como, por ejemplo, 0,3 ml, 0,5 ml, 1 ml, 1,5 ml, 2 ml, 2,5 ml, 3 ml, 5 ml o cualquier otro volumen nominal. Por ejemplo, la jeringa 100 puede ser una jeringa Ompi EZ-fill®, una jeringa lista para cargar Gerresheimer, una jeringa BD Hypak SCF™ u otra jeringa precargable o lista para cargar procesada en grandes cantidades. Sin embargo, la jeringa 100 tiene la capacidad de contener físicamente más que su volumen nominal en líquido. En algunas realizaciones, la jeringa 100 puede ser una jeringa de usos múltiples. En algunas realizaciones, la jeringa 100 puede ser adecuada para cargarse en un autoinyector.

El cuerpo 102 de la jeringa 100 puede estar configurado para contener al menos el volumen nominal de la jeringa 100 en fluido. El cuerpo 102 puede ser cilíndrico o puede tener cualquier otra forma adecuada, tal como un cilindro elíptico o un prisma rectangular. El cuerpo 102 puede estar hecho de cualquier material adecuado para contener una sustancia farmacológica formulada, como vidrio, plástico, metal y/o silicona. El cuerpo 102 también puede tener un espesor de pared adecuado para mantener la integridad a través de diversos procedimientos de manipulación, tales como esterilización, llenado, taponado, embalaje, envío y/o uso. El cuerpo 102 puede tener una abertura 101 en su extremo proximal, a través de la cual se puede introducir un fluido y un conjunto de tapón (por ejemplo, el conjunto de tapón 150 representado en la FIG. 2B) en un interior 107 del cuerpo 102. El interior 107 puede tener un tamaño y una forma transversal sustancialmente constantes en todo el cuerpo 102, de modo que, por ejemplo, un tapón puede permanecer en contacto con una superficie interior de las paredes del cuerpo 102 mientras se mueve a través del interior 107. En algunas realizaciones, el cuerpo 102 puede ser transparente, de modo que cualquier contenido colocado dentro del cuerpo 102 puede ser visible a través de las paredes del cuerpo 102.

La brida 104 puede rodear la abertura 101 en el extremo proximal del cuerpo 102. La brida 104 puede tener un lado proximal 103 y un lado distal 105. En algunas realizaciones, la brida 104 puede estar configurada para permitir un agarre alrededor del lado distal 105 (por ejemplo, un agarre con los dedos o un agarre mecánico), y/o para que una brida de émbolo (por ejemplo, la brida de émbolo 154 representada en la FIG. 2B) descansen contra el lado proximal 103 cuando un émbolo se empuja completamente dentro del cuerpo 102. Dependiendo de la longitud de la varilla de émbolo 152, la brida 104 puede servir para limitar la distancia de inserción del émbolo 150 en el cuerpo 107. La brida 104 puede tener un perfil ovalado, un perfil circular o puede ser una brida recortada.

El paso 106 puede conectar el cuerpo 102 con la aguja 110. En algunas realizaciones, el paso 106 puede ser sustancialmente más estrecho que el interior 107, a fin de reducir el volumen o flujo de fluido que puede ser empujado hacia la aguja 110. La aguja 110 puede estar en conexión de fluido con el paso 106, de modo que el fluido puede pasar desde el cuerpo 102, a través del paso 106 y a través de la aguja 110. La conexión entre la aguja 110 y el paso 106 puede ser cualquier conexión adecuada conocida en la técnica. La aguja 110 puede tener una abertura (no ilustrada) en o cerca de su extremo distal, a través de la cual se puede expulsar líquido. La aguja 110 puede ser de cualquier material biocompatible adecuado para inyección en el tejido, como acero inoxidable, titanio o cualquier otro metal. La funda 108 puede cubrir la aguja 110 para, por ejemplo, proteger la punta de la aguja 110 y/o evitar que el fluido se escape de la aguja 110.

La tapa 120 puede dimensionarse y configurarse para cubrir la aguja 110 y fijarse al cuerpo 102 y/o a la funda 108. La tapa 120 puede estar hecha de cualquier material adecuado para proteger la aguja 110, tal como, por ejemplo, caucho, vidrio, plástico, elastómero termoplástico, otro polímero, metal o una combinación de dichos materiales. La tapa 120 se puede asegurar al cuerpo 102 de cualquier manera removible conocida, como por ejemplo mediante una conexión roscada u otra conexión entrelazada. La tapa 120 puede incluir, por ejemplo, un agarre 122 para permitir una fácil extracción de la tapa 120.

La FIG. 2B representa en forma esquemática un conjunto de tapón ejemplar 150. El conjunto de tapón 150 puede incluir una varilla de émbolo 152 y una brida de émbolo 154. El conjunto de tapón 150 también puede incluir un tapón 156 (representado en forma de sección transversal), que puede estar conectado a la varilla de émbolo 152 a través de un conector 158. El tapón 156 también puede incluir nervaduras circunferenciales 160, una o más protuberancias 162 y una parte superior 164.

El conjunto de tapón 150 puede ser compatible (por ejemplo, de tamaño apropiado) con la jeringa 100, de modo que el émbolo 152 y el tapón 156 encajen perfectamente en el cuerpo 102 de la jeringa 100. La varilla de émbolo 152 y el tapón 156 también pueden ser compatibles entre sí, de modo que el tapón 156 puede unirse de forma segura a la varilla de émbolo 152 a través, por ejemplo, del conector 158. En algunas realizaciones, la varilla de émbolo 152 y el tapón 156 pueden fabricarse específicamente para que sean compatibles entre sí. Por ejemplo, si la jeringa 100 es una jeringa de 1 ml (por ejemplo, una jeringa estándar o larga), entonces la varilla de émbolo 152 puede ser una varilla de émbolo correspondiente de 1 ml, y el tapón 156 puede ser un tapón correspondiente de 1 ml, tal como un tapón recubierto de fluoropolímero. En algunas realizaciones, el tapón 156 puede fabricarse para insertarse en el interior 107 del cuerpo 102 antes de conectarse a la varilla de émbolo 152, después de lo cual la varilla de émbolo 152 puede conectarse al tapón insertado 156 mediante el conector 158. En realizaciones en las que el conector 158 es un conector de tornillo, por ejemplo, el tapón 156 puede tener una cavidad que está roscada de una manera complementaria a una forma de tornillo helicoidal del conector 158, en la que se puede enroscar el conector 158.

La varilla de émbolo 152 puede dimensionarse y configurarse para tirar y empujar el tapón 156 a través del interior 107 del cuerpo 102, una vez conectado al tapón 156 mediante el conector 158. De este modo, la varilla de émbolo 152 puede estar hecha de cualquier material adecuado para soportar la fuerza necesaria para mover el tapón 156 a través del interior 107 del cuerpo 102. Por ejemplo, la varilla de émbolo 152 puede estar hecha de metal, vidrio, plástico, otro polímero o una combinación de ellos. El tapón 156 también puede dimensionarse y configurarse para encajar perfectamente dentro del interior 107. Por ejemplo, si el interior 107 tiene una sección transversal circular sustancialmente constante (es decir, si el cuerpo 102 es cilíndrico), el tapón 156 también puede tener una sección transversal circular con un diámetro diseñado para encajar perfectamente dentro de un diámetro del interior 107. El tapón 156 puede estar hecho de cualquier material adecuado conocido en la técnica, como, por ejemplo, caucho, plástico, silicona o elastómero termoplástico. En algunas realizaciones, el tapón 156 puede estar recubierto con un material que reduce la interacción entre el material del tapón 156 y una sustancia farmacológica formulada alojada dentro del cuerpo 102. Por ejemplo, el tapón 156 puede estar recubierto con una película de teflón o fluoropolímero, o con un aceite de silicona adherido. Además, el tapón 156 puede tener nervaduras circunferenciales 160 y/o una o más protuberancias 162, que pueden estar configuradas para aumentar el sellado entre el tapón 156 y el cuerpo 102, sin impedir la movilidad del tapón 156 en el cuerpo 102.

La FIG. 3A representa en forma esquemática un conjunto de jeringa 200 cargado y taponado, que incluye un conjunto de tapón 150 insertado en la jeringa 100, de manera que el tapón 156 y una parte de la varilla de émbolo 152 están dentro del cuerpo 102 hasta donde la parte superior 164 del tapón 156 está insertada una distancia A más allá del lado distal 105 de la brida 104. El conjunto de jeringa 200 está cargada con una sustancia farmacológica formulada 202.

La sustancia farmacológica formulada 202 puede ser cualquier sustancia farmacológica formulada fluida adecuada para ser envasada dentro del conjunto de jeringa 200. Por ejemplo, la sustancia farmacológica formulada 202 puede ser cualquier fluido adecuado para administración parenteral a través de la aguja 110. La sustancia farmacológica formulada 202 puede ser, por ejemplo, un líquido, un gel o una suspensión. En algunas realizaciones, la sustancia farmacológica formulada 202 puede incluir un ingrediente farmacológico activo (API, active pharmaceutical ingredient) en una solución líquida o en gel. Tal API puede ser cualquier API adecuado para administración terapéutica, tal como una proteína (por ejemplo, un anticuerpo tal como un anticuerpo monoclonal humano, una proteína glicosilada u otra proteína), un ácido nucleico, un medicamento de terapia génica, un antibiótico, un medicamento para el tratamiento del dolor, un anestésico, una hormona u otro API de molécula grande o pequeña.

En algunas realizaciones, un volumen de sustancia farmacológica formulada 202 introducida en la jeringa 100 puede ser mayor que un volumen nominal de la jeringa 100. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un volumen de sustancia farmacológica formulada 202 puede ser al menos aproximadamente un 3 % mayor que un volumen nominal de la jeringa 100. En algunas realizaciones, un volumen de sustancia farmacológica formulada 202 puede ser entre aproximadamente un 3 % y aproximadamente un 40 % mayor que un volumen nominal de la jeringa 100. En algunas realizaciones, un volumen de sustancia farmacológica formulada 202 puede ser entre aproximadamente un 3 % y aproximadamente un 30 %, entre aproximadamente un 12 % y aproximadamente un 25 %, o entre aproximadamente un 14 % y aproximadamente un 25 % mayor que un volumen nominal de la jeringa 100. En algunas realizaciones, un volumen de sustancia farmacológica formulada 202 puede ser aproximadamente un 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 % o un 30 % mayor que un volumen nominal de la jeringa 100. En otras realizaciones, un volumen de sustancia farmacológica formulada 202 puede ser entre aproximadamente 0,1 ml y 0,3 ml mayor que un volumen nominal de la jeringa 100. Por ejemplo, en una jeringa que tiene un volumen nominal de 1 ml, un volumen de sustancia farmacológica formulada 202 puede estar entre aproximadamente 1,09 ml y 1,30 ml, tal como entre aproximadamente 1,10 ml y 1,27 ml, 1,10 ml y 1,25 ml, o 1,10 ml y 1,15 ml, tal como 1,09 ml, 1,10 ml, 1,11 ml, 1,12 ml, 1,13 ml, 1,14 ml, 1,15 ml, 1,16 ml, 1,17 ml, 1,18 ml, 1,19 ml, 1,20 ml, 1,21 ml, 1,22 ml, 1,23 ml, 1,24 ml, 1,25 ml, 1,26 ml o 1,27 ml. Como otro ejemplo, en una jeringa que tiene un volumen nominal de 2 ml, un volumen de sustancia farmacológica formulada 202 puede estar entre aproximadamente 2,09 ml y 2,30 ml, tal como entre aproximadamente 2,10 ml y 2,25

ml, 2,10 ml y 2,20 ml, o 2,10 ml y 2,15 ml, tal como 2,09 ml, 2,10 ml, 2,11 ml, 2,12 ml, 2,13 ml, 2,14 ml, 2,15 ml, 2,16 ml, 2,17 ml, 2,18 ml, 2,19 ml o 2,20 ml. En algunas realizaciones, un volumen de sustancia farmacológica formulada 202 puede ser mayor que un volumen nominal de la jeringa 100 pero menor que 140 %, 130 % o 120 % del volumen nominal de la jeringa 100.

- 5 En algunas realizaciones, el volumen de la sustancia farmacológica formulada 202 introducida en la jeringa 100 puede ser ligeramente mayor que el volumen de la sustancia farmacológica formulada 202 que puede expulsarse de la jeringa 100 a través de la aguja 110, debido al "volumen muerto", por ejemplo, el volumen que permanece atrapado en el
- 10 paso 106 (y/o la aguja 110) después de que el conjunto de tapón 150 se ha empujado completamente a través del cuerpo 102. Por ejemplo, en una jeringa que tiene un volumen nominal de 1 ml, un volumen de carga de la sustancia farmacológica formulada 202 puede ser de 1,19 ml, pero un volumen de expulsión potencial, o volumen administrado, de la sustancia farmacológica formulada 202 a través de la aguja 110 puede ser de aproximadamente 1,14 ml. En
- 15 otras realizaciones, el volumen de la sustancia farmacológica formulada 202 introducido en la jeringa 100 puede ser mayor que la combinación del volumen objetivo de la sustancia farmacológica formulada 202 y el volumen muerto de la jeringa 100. Además, en algunas realizaciones, un volumen objetivo de sustancia farmacológica formulada 202 introducida en la jeringa 100 puede ser ligeramente mayor que el volumen objetivo de sustancia farmacológica formulada 202 que se expulsará a través de la aguja 110, con el fin de tener en cuenta la variabilidad en los procesos de carga y garantizar que se suministre una cantidad mínima de sustancia farmacológica formulada 202.
- 20 En algunas realizaciones, no existe ningún espacio de aire en el interior 107 del cuerpo 102 después de que se haya añadido la sustancia farmacológica formulada 202 y se ha alojado el tapón 156 dentro del cuerpo 102. En otras realizaciones, puede existir dicho espacio de aire. Por ejemplo, en una jeringa que tiene un volumen nominal de 1 ml, dicho espacio de aire, medido desde cualquier punto en la parte inferior del tapón 156 hasta cualquier punto en una
- 25 línea de dosis de sustancia farmacológica formulada 202, puede estar entre aproximadamente 0,01 mm y aproximadamente 1 mm. En algunas realizaciones, el espacio de aire existente puede ser relativamente pequeño, de modo que una burbuja de aire solo puede ser visible si el cuerpo 102 se gira hacia un lado, como se muestra mediante la burbuja de aire 170 en la Figura 3B. En algunas realizaciones, el espacio de aire existente puede representar entre aproximadamente 5 μ L y 250 μ L de volumen de fluido, como por ejemplo 150 μ L de volumen de fluido.
- 30 La distancia A puede ser una distancia desde el lado distal 105 de la brida 104 hasta la parte superior 164 del tapón 156, o desde la abertura 101 en el extremo proximal del cuerpo 102, hasta la parte superior 164 del tapón 156. En algunas realizaciones, la distancia A puede ser mayor que 0, de modo que la totalidad del tapón 156 quede alojado dentro del cuerpo 102. Esto puede garantizar que la sustancia farmacológica formulada 202 esté completamente sellada dentro del cuerpo 102. En otras realizaciones, la distancia A puede ser mayor que un umbral determinado
- 35 experimentalmente. Por ejemplo, en algunas jeringas que tienen un volumen nominal de 1 ml, la distancia A puede ser de al menos aproximadamente 1 mm. En algunas realizaciones, la distancia A puede ser de al menos aproximadamente 1,5 mm, 2 mm, 2,5 mm, al menos aproximadamente 2,56 mm, al menos aproximadamente 2,57 mm, al menos aproximadamente 3 mm, al menos aproximadamente 3,5 mm, al menos aproximadamente 4 mm, al menos aproximadamente 4,5 mm, al menos aproximadamente 5,0 mm o al menos aproximadamente 5,5 mm.
- 40 En algunas realizaciones, la distancia A puede determinarse experimentalmente en parte basándose en el grado en el cual la varilla de émbolo 152 puede inclinarse con relación a un eje longitudinal del cuerpo 102 en el conjunto de jeringa 200. Esto puede ser para evitar que una inclinación excesiva de la varilla de émbolo 152 desaloje el tapón 156, rompiendo así un sello estéril entre el tapón 156 y el cuerpo 102, o comprometiendo de otro modo la integridad del
- 45 tapón 156, el cuerpo 102 y/o el conjunto de jeringa 200 (por ejemplo, durante el embalaje, transporte, desempaqueado o uso del conjunto de jeringa 200). En algunas realizaciones, la distancia A puede ser lo suficientemente grande como para que cualquier inclinación de la varilla de émbolo 152 esté limitada por el contacto con la pared del cuerpo 102, a menos de un ángulo dado con respecto a un eje longitudinal del cuerpo 102.
- 50 Las FIGS. 3C y 3D representan ubicaciones alternativas del tapón 156 en el interior 107 del cuerpo 102. En la FIG. 3C, la distancia A es demasiado pequeña, porque la varilla de émbolo 152 puede inclinarse hasta tal punto (por ejemplo, ángulo a) que el tapón 156 puede separarse de la pared del cuerpo 102 o puede desalojarse de la jeringa, comprometiendo así la integridad del tapón 156 y la esterilidad del tapón 156, la jeringa 102 y la sustancia farmacológica formulada 202. En la FIG. 3D, la distancia A es adecuada, de modo que la inclinación de la varilla de
- 55 émbolo 152 está limitada por las paredes del cuerpo 102 (por ejemplo, a un ángulo b) y no es suficiente para permitir que el tapón 156 se separe de la pared del cuerpo 102 y se desprenda o se vea comprometido de otro modo. En algunas realizaciones, con ciertas jeringas que tienen un volumen nominal de 1 ml, por ejemplo, el ángulo b no puede ser mayor que, por ejemplo, 20°, 15°, 12° o 10°.
- 60 Un componente de envasado primario sobrecargado y taponado, como una jeringa sobrecargada y taponada, se puede lograr mediante una variedad de procedimientos. Además, se pueden utilizar diversos procedimientos para embalar un envase de medicamento sobrecargado y taponado.

La FIG. 4 muestra un diagrama de flujo de los pasos de un procedimiento 300 para sobrecargar un componente de envasado primario, tal como un recipiente para medicamentos. De acuerdo con el paso 302, se puede preparar una sustancia farmacológica formulada. De acuerdo con el paso 304, se puede preparar un recipiente para medicamentos que tenga especificaciones para contener un volumen nominal. De acuerdo con el paso 306, el recipiente para medicamento puede cargarse con un volumen de sustancia farmacológica formulada, donde el volumen de carga es mayor que el volumen nominal. De acuerdo con el paso 308, el recipiente para medicamento puede ser taponado. De acuerdo con el paso 310, el recipiente para medicamento puede embalsarse.

De acuerdo con el paso 302, se puede preparar una sustancia farmacológica formulada. Dependiendo de la sustancia farmacológica formulada que se utilice (por ejemplo, la sustancia farmacológica formulada 202 representada en las FIGS. 3A y 3B), puede ser apropiada una variedad de preparaciones. Por ejemplo, un API puede prepararse en una solución fluida (por ejemplo, líquido o gel) adecuada para su administración a un paciente. En algunas realizaciones, un API puede prepararse de esta manera para evitar la precipitación del API fuera de la solución. Como ejemplo adicional, una sustancia farmacológica formulada previamente preparada, congelada y almacenada se puede sacar del almacenamiento y descongelar a una temperatura apropiada para la carga, como la temperatura ambiente. Como otro ejemplo, una sustancia farmacológica puede diluirse con varios excipientes y/o tampones para llegar a una sustancia farmacológica formulada. Como otro ejemplo más, una sustancia farmacológica formulada puede filtrarse a través de un sistema de filtración, por ejemplo, para garantizar la esterilidad, antes de cargar el recipiente para medicamento. La filtración de la sustancia farmacológica formulada a través de un sistema de filtración puede incluir uno o más de los siguientes procesos: descongelación, agrupación, mezcla, equilibrio de temperatura, filtración y/o transferencia de la sustancia farmacológica formulada.

De acuerdo con el paso 304, se puede preparar un recipiente para medicamento que tenga un volumen nominal. Por ejemplo, el conjunto de jeringa 200 representado en las FIGS. 3A y 3B se puede desmontar de manera que la jeringa 100 quede separada del conjunto de tapón 150. En algunas realizaciones, el recipiente para medicamento se puede ensamblar, retirar del embalaje, limpiar o esterilizar. En algunas realizaciones, el recipiente para medicamento se puede cargar en una máquina de llenado adecuada para cargar automáticamente el recipiente para medicamento con un volumen de sustancia farmacológica formulada. Como se ha descrito previamente con respecto a la jeringa 100 representada en la FIG. 2A, el recipiente para medicamento puede tener cualquier volumen nominal. En algunas realizaciones, se pueden ensamblar y esterilizar múltiples recipientes para medicamento al por mayor a granel, por ejemplo, en lotes de 80, 100, 160, 200 o más recipientes para medicamentos.

De acuerdo con el paso 306, el recipiente para medicamento puede cargarse con un volumen de la sustancia farmacológica formulada, donde el volumen es mayor que el volumen nominal del recipiente para medicamento. Esta etapa de carga puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante un proceso de carga a máquina utilizando una máquina de carga automática, utilizando una máquina de carga semiautomática o puede llevarse a cabo manualmente. En algunas realizaciones, el recipiente para medicamento puede cargarse al vacío, para evitar que el volumen dentro del recipiente para medicamento sea ocupado por bolsas de aire o burbujas. En algunas realizaciones, se pueden cargar múltiples recipientes para medicamento al por mayor, utilizando, por ejemplo, un proceso de carga y acabado automatizado. Por ejemplo, se pueden cargar lotes de 80, 100, 160, 200 o más envases de medicamentos como parte de un proceso de carga automatizado. En algunas realizaciones, el recipiente para medicamento puede cargarse en condiciones asépticas. El volumen de la sustancia farmacológica formulada preparada puede ser cualquier cantidad que sea mayor que el volumen nominal. Por ejemplo, el volumen de la sustancia farmacológica formulada preparada puede ser al menos aproximadamente un 10 % mayor que el volumen nominal, o puede ser cualquier otra cantidad mayor que el volumen nominal, como se ha descrito con respecto a la sustancia farmacológica formulada 202 en el conjunto de jeringa 200.

De acuerdo con el paso 308, el recipiente para medicamento puede ser taponado. El taponamiento incluye asegurar la colocación correcta de un elemento de taponamiento con respecto al resto del recipiente para medicamento. Por ejemplo, con respecto al conjunto de jeringa 200, el taponamiento puede incluir asegurar que la parte superior 164 del tapón 156 haya pasado al menos el lado distal 105 de la brida 104 del cuerpo 102, de manera que el tapón 156 esté completamente dentro del interior 107 del cuerpo 102. En algunas realizaciones, el taponamiento puede incluir asegurar que la parte superior 164 del tapón 156 se inserte al menos una distancia deseada más allá del lado distal 105 de la brida 104, como se ha descrito previamente con respecto al conjunto de jeringa 200.

El taponamiento según el paso 308 puede incluir un proceso de taponado al vacío, como se muestra en las FIGS. 5A-5D, o un proceso de taponado asistido por vacío, como se muestra en las FIGS. 6A-6E. En tales realizaciones, se puede aplicar un vacío durante el taponamiento, para evitar o reducir el atrapamiento de aire en el interior 107 del cuerpo 102 y para promover la inserción del tapón lo más lejos posible en el interior 107 del cuerpo 102. El taponamiento al vacío o el taponamiento asistido por vacío puede promover la sobrecarga de la jeringa 100, porque el vacío puede facilitar la sustitución del aire que normalmente quedaría atrapado en el interior 107 del cuerpo 102 con un volumen adicional de sustancia farmacológica formulada 202. Un proceso de taponado al vacío, por ejemplo, permitirá que un tapón se acerque al fluido en el recipiente para medicamento sin que las piezas mecánicas del tapón

entren en contacto con el fluido y sin una deformación indeseable (por ejemplo, arrugas o desgarros) del tapón. Por estas razones, un proceso de taponado al vacío o un proceso de taponado asistido por vacío puede ser preferible a, por ejemplo, un proceso de taponado mecánico, que puede no proporcionar estos beneficios. En otras realizaciones, el taponamiento según el paso 308 se puede lograr mediante cualquier otro procedimiento conocido en la técnica.

Las FIGS. 5A-5D representan un proceso de taponado por vacío ejemplar. En este proceso de taponado por vacío, se aplica vacío al lado distal del recipiente para medicamento y el tapón es aspirado hacia el recipiente por el vacío. Como se muestra en las FIGS 5A-5D, la carcasa de vacío 502 incluye una junta 504, que puede rodear la carcasa de vacío 502, y un conducto de vacío 506. La carcasa de vacío 502 puede tener el tamaño adecuado para albergar el tapón 156 y puede tener un diámetro comparable al diámetro del cuerpo de la jeringa 102. Es posible que la sustancia farmacológica formulada 202 se haya introducido en el cuerpo de la jeringa 202. Como se muestra en la FIG. 5A, el tapón 156 se puede introducir en la carcasa de vacío 502 con la ayuda de una varilla de inserción 508, que puede encajar en una cavidad 157 del tapón 156. Como se muestra en la FIG. 5B, la carcasa de vacío 502, que contiene el tapón 156, se puede colocar sobre el cuerpo de la jeringa 102, de manera que la junta 504 esté en contacto con la brida 104 del cuerpo de la jeringa 102. La junta 504 puede crear un sello entre la carcasa de vacío 502 y la brida 104 del cuerpo 102. Se puede aplicar vacío al área sellada debajo del tapón 156 (es decir, el interior 107 del cuerpo 102), a través del conducto de vacío 506. El vacío, con la ayuda de la varilla de inserción 508, permite que el tapón 156 sea aspirado hacia abajo desde la carcasa de vacío 502 y hacia el interior del cuerpo 102, como se muestra en la FIG. 5C. El vacío puede ayudar a garantizar que el tapón 156 se coloque lo más cerca posible de la sustancia farmacológica formulada 202. Finalmente, como se muestra en la FIG. 5D, se puede quitar la carcasa de vacío 502.

Las FIGS. 6A-6E representan un proceso de taponado asistido por vacío a modo de ejemplo. En este proceso de taponado asistido por vacío, se aplica vacío al recipiente para medicamento y se utiliza un tubo de inserción de tapón para comprimir el tapón e insertarlo en el recipiente para medicamento, con la ayuda de la succión creada por el vacío. Como se muestra en las FIGS. 6A-6E, el tubo de inserción de tapón 602 incluye una junta 604, que puede rodear el tubo de inserción de tapón 602, y un conducto de vacío 606. Todo o parte del tubo de inserción de tapón 602 puede tener el tamaño adecuado para sostener el tapón 156 en una configuración ligeramente comprimida, y puede encajar dentro del cuerpo de la jeringa 102, en el que se ha introducido la sustancia farmacológica formulada 202. Como se muestra en la FIG. 6A, el tapón 156 se puede introducir en el tubo de inserción de tapón 602 con la ayuda de una varilla de inserción 608, que puede encajar en una cavidad 157 del tapón 156. Como se muestra en la FIG. 6B, el tubo de inserción de tapón 602, que contiene el tapón 156, puede introducirse en el interior 107 del cuerpo de la jeringa 102. La junta 604 puede crear un sello entre el tubo de inserción 602 y la brida 104 del cuerpo 102. Se puede aplicar vacío al área sellada debajo del tapón 156, a través del conducto de vacío 606. Como se muestra en la FIG. 6C, la varilla de inserción 608 se puede utilizar para mover el tapón 156 a través del tubo de inserción 602. El vacío puede ayudar a atraer aún más el tapón 156 hacia el interior del cuerpo 102, de modo que quede cerca de la sustancia farmacológica formulada 202. Como se muestra en la FIG. 6D, el tubo de inserción 602 se puede extraer. La varilla de inserción 608 puede ayudar a mantener el tapón 156 en su lugar, de modo que el tapón 156 permanezca y se expanda para encajar dentro del cuerpo 102. Como se muestra en la FIG. 6E, la varilla de inserción 608 se puede extraer. En algunas realizaciones, la varilla de inserción 608 se puede extraer antes de extraer el tubo de inserción 602, y se puede seguir aplicando vacío a través del tubo de inserción 602 para introducir el tapón 156 en el cuerpo 102 después de extraer la varilla de inserción 608.

El uso de un proceso de taponado por vacío o asistido por vacío para introducir el tapón en el recipiente puede reducir la probabilidad de que los elementos de taponamiento mecánicos toquen la sustancia farmacológica formulada dentro del recipiente, preservando así la esterilidad de la sustancia farmacológica formulada.

En algunas realizaciones, como se muestra en las FIGS. 5A-5D y 6A-6E, el elemento de taponamiento (por ejemplo, el tapón 156) se puede insertar o introducir en el interior 107 del cuerpo 102 utilizando un proceso de taponado por vacío o asistido por vacío sin tener una varilla de émbolo (por ejemplo, la varilla de émbolo 152) unida. La varilla de émbolo se puede conectar al tapón (por ejemplo, a través de la cavidad 157) una vez finalizado el taponamiento.

De acuerdo con el paso 310, el recipiente para medicamento puede embalsarse. El embalaje puede incluir, por ejemplo, encerrar todo el recipiente para medicamento tapado en un componente de envasado secundario (es decir, un embalaje que no está en contacto directo con la sustancia farmacológica formulada), como un embalaje de plástico adecuado para el envío del recipiente para medicamento. El paso 310 también, o alternativamente, puede incluir la aplicación de uno o más sellos y/o etiquetas al recipiente para medicamento taponado o a su embalaje. En algunas realizaciones, puede ser necesario poco o ningún embalaje (más allá del recipiente para medicamento).

Los recipientes para medicamento taponados y embalados se pueden almacenar, enviar y/o utilizar según se desee. En algunas realizaciones, los recipientes para medicamento pueden esterilizarse previamente y cargarse y taponarse mediante un proceso de carga aséptico. En otras realizaciones, el recipiente para medicamento embalado puede esterilizarse "terminalmente". La esterilización terminal se puede realizar mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica que no afecte negativamente al recipiente para medicamento taponado, por ejemplo, moviendo el tapón

del recipiente para medicamento (por ejemplo, el tapón 156 en el conjunto de jeringa 200) de modo que se exponga la sustancia farmacológica formulada dentro del recipiente para medicamento (por ejemplo, la sustancia farmacológica formulada 202 dentro del conjunto de jeringa 200) a un entorno no estéril, o provocar que la sustancia farmacológica formulada tenga fugas. Además, la esterilización terminal se puede realizar mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica que no (i) exponga el recipiente para medicamento taponado y su contenido a temperaturas y/o presiones que puedan afectar negativamente al recipiente o a la sustancia farmacológica formulada en su interior, o (ii) resulte en la lixiviación de residuos de esterilizante del tapón 156. Por ejemplo, la esterilización terminal se puede lograr mediante procesos de esterilización con peróxido de hidrógeno vaporizado, como los descritos en las solicitudes de patente de EE. UU. números 62/477,030, presentada el 27 de marzo de 2017, y 62/472,067, presentada el 17 de marzo de 2017, que se incorporan como referencia en el presente documento. La esterilización terminal también puede lograrse mediante, por ejemplo, otros procesos que utilizan peróxido de hidrógeno vaporizado, esterilización con óxido de etileno (EO), radiación, vapor o dióxido de nitrógeno (NO₂), esterilización por radiación gamma, esterilización por haz de electrones u otros procesos conocidos en la técnica.

En algunas realizaciones, cualquiera o todos los pasos y fases descritos anteriormente pueden ejecutarse manualmente, automáticamente mediante diversas máquinas y procedimientos de preparación, carga y taponado conocidos en la técnica, o mediante una combinación de acciones manuales y automáticas. En algunas realizaciones, cualquiera o todos los pasos y fases descritos anteriormente pueden ejecutarse en uno o más lotes de recipientes para medicamento. Un lote puede incluir, por ejemplo, una pluralidad de recipientes con el mismo medicamento que pueden prepararse, sobrecargarse, taponarse, etc. en un grupo. Por ejemplo, un lote de jeringas precargables puede incluir 10, 50, 80, 150, 160, 200, 1.000, 10.000, 20.000, 50.000, 100.000 o más jeringas precargables. Además, cualquiera de los pasos antes mencionados del procedimiento 300 puede omitirse o combinarse con otro paso. Además, aunque algunos de los pasos y fases descritos anteriormente pueden describirse con respecto a recipientes para medicamento o, más específicamente, jeringas, se debe entender que los pasos descritos en este documento pueden aplicarse a una variedad de componentes de envasado primarios. Además, uno o más de los pasos mencionados anteriormente pueden realizarse fuera del orden representado en la FIG. 4.

Ejemplos

Ejemplo 1

La viabilidad teórica de sobrecargar una jeringa se determinó de la siguiente manera. Se analizó una jeringa de bajo contenido de tungsteno BD Hypak Physiolyt SCF™ de 1 ml (Beckton Dickinson Medical) para determinar si podía llenarse con un volumen de fármaco administrado de 1,15 ml o 1,10 ml cuando se combinaba con un tapón de émbolo BD Hypak PS Fluotec de 1 ml y una varilla de émbolo BD Hypak 21510 PR C de 1 ml (Beckton Dickinson Medical).

En primer lugar, se determinaron los volúmenes de llenado teóricos necesarios para lograr volúmenes de medicamento administrados de 1,15 ml y 1,10 ml. Los volúmenes perdidos teóricos (por ejemplo, volúmenes muertos o volúmenes que quedan en la jeringa después de la expulsión de la mayor cantidad de volumen posible y posibles desviaciones negativas de los volúmenes deseados en función de la variabilidad en los procesos de carga) se determinaron basándose en mediciones de dibujos de la jeringa, alturas de llenado calculadas del volumen de fármaco administrado deseado y capacidades de control en proceso (IPC, in-process control). Se calculó que estos volúmenes teóricos perdidos serían los siguientes:

Tabla 1

Parámetro	Caso nominal	Peor de los casos
Pérdida de volumen debido a la gota de aguja	0,003 ml	0,005 ml
Pérdida de volumen debido al volumen muerto de la jeringa	0,006 ml	0,010 ml
Capacidades de IPC	0,008 ml	0,012-0,014 ml
Capacidades de proceso de carga	0,006 ml	0,008 ml

Al sumar estos valores teóricos a los volúmenes teóricos de fármaco administrado de 1,15 ml y 1,10 ml, se determinó que, en un caso nominal, el volumen de llenado teórico necesario para alcanzar un volumen de fármaco administrado de 1,15 ml era de 1,173 ml y el volumen de llenado teórico necesario para alcanzar un volumen de fármaco administrado de 1,10 ml era de 1,123 ml. En el peor de los casos, se determinó que el volumen de llenado teórico necesario para alcanzar un volumen de fármaco administrado de 1,15 ml era de 1,187 ml y el volumen de llenado teórico necesario para alcanzar un volumen de fármaco administrado de 1,10 ml era de 1,137 ml.

A continuación, estos volúmenes se convirtieron en "alturas de medicamento" dentro de jeringas cargadas teóricas utilizando las dimensiones de las jeringas. Luego, las alturas de medicamento se combinaron con las dimensiones de las jeringas y los conjuntos de tapones para determinar las posiciones teóricas de los tapones en jeringas llenas con los volúmenes de carga teóricos deseados. "Posición del tapón" se refiere a la distancia entre la parte superior del

tapón en una jeringa llena y el lado distal de la brida de la jeringa (por ejemplo, la distancia A en las FIGS. 3A-3D de la presente divulgación). También se tuvo en cuenta la altura de la burbuja en cada jeringa. La "altura de la burbuja" se refiere a la distancia entre la línea de carga de la sustancia farmacológica formulada en una jeringa cargada y la parte inferior del tapón. Primero se determinó que, sin sobrecarga, la altura del tapón sería de 7,65 +/- 0,4 mm y la altura de la burbuja sería de 4 mm +/- 1 mm. Estos valores indicaron que no habría una compresión indeseable del tapón, que podría provocar arrugas, grietas y/o imposibilidad de pasar la inspección visual, durante la inserción del tapón en la jeringa. Luego se calcularon las alturas de los tapones para los volúmenes de medicamento administrado (ADV, administered drug volumen) con sobrecarga deseados de 1,15 ml y 1,10 ml, asumiendo una altura de burbuja fija de 4,0 mm, asumiendo escenarios nominales y de peor caso, y los volúmenes de carga teóricos determinados anteriormente, de la siguiente manera:

Tabla 2

Parámetro	Origen	Caso nominal 1,15 ml ADV (mm)	Peor caso 1,15 ml ADV (mm)	Caso nominal 1,10 ml ADV (mm)	Peor caso 1,10 ml ADV (mm)
Longitud interior del cuerpo	Extracción de jeringa	54,00	53,50	54,00	53,50
Altura de medicamento	Calculado	37,04	38,69	35,46	37,06
Altura de tapón	Calculado	7,85	8,25	7,85	8,25
Grosor de brida de cuerpo	Extracción de jeringa	1,90	1,90	1,90	1,90
Altura de burbuja	Fijo	4,00	4,00	4,00	4,00
Posición de tapón	Calculado	5,11	2,56	6,69	4,19

A continuación, se determinó que, en la jeringa cargada y taponada que se estaba probando, se requería que el tapón estuviera a una cierta distancia por debajo de la brida de la jeringa para restringir que la varilla de émbolo del conjunto del tapón se inclinara lo suficiente como para deformar el tapón, hasta un punto que pudiera comprometer potencialmente la integridad del sello formado por el tapón. Se determinó que el tapón no se deformaría hasta tal punto si se impedía que la varilla de émbolo se inclinara en un ángulo mayor de 12° con respecto a un eje longitudinal del cuerpo de la jeringa. Con base en las dimensiones proporcionadas de la jeringa, el tapón y el émbolo, se determinó que esta longitud era de 3,0 mm, con una tolerancia de +/- 0,5 mm. De este modo, se determinó que se debe mantener al menos una distancia de 2,5 mm, y más específicamente una distancia mínima de 3,0 mm +/- 0,5 mm, entre la parte superior del tapón de la jeringa cargada y el lado distal de la brida de la jeringa (por ejemplo, la distancia A como se ilustra en las FIGS. 3A-3D).

Finalmente, se determinó que debido a que las alturas teóricas deseadas del fármaco y las posiciones del tapón no se podían cambiar para lograr una jeringa sobrecargada sin perder la integridad del tapón dentro del cuerpo de la jeringa, la altura de la burbuja de 4,00 mm se reduciría teóricamente. Utilizando las alturas de los medicamentos y las posiciones de los tapones en el peor escenario posible, la altura de la burbuja para los valores de ADV deseados de 1,15 ml y 1,10 ml se calculó de la siguiente manera:

Tabla 3

Parámetro	Peor caso 1,15 ml ADV (mm)	Peor caso 1,10 ml ADV (mm)
Longitud interior del cuerpo	53,50	53,50
Volumen de carga de medicamento	1,173 ml	1,123 ml
Altura de medicamento	38,69	37,06
Altura de tapón	8,25	8,25
Grosor de brida de cuerpo	1,90	1,90
Posición de tapón	3,00 ± 0,5	3,00 ± 0,5
Altura de burbuja	1,66 ± 0,5	3,29 ± 0,5

Ejemplo 2

Una pluralidad de PFS fueron sobrecargados a máquina de la siguiente manera. Se prepararon cinco sustancias formuladas (87,7 mg/ml de un anticuerpo A, 131,6 mg/ml de anticuerpo A, 175 mg/ml de anticuerpo A, una solución placebo y agua para inyección (WFI, water for injection)) y se congelaron a -80 °C. Cada sustancia formulada se sacó del almacenamiento congelado y se descongeló durante 16 horas. Las sustancias formuladas (excepto WFI) se

Tabla 4

Sustancia formulada	Tiempo de mezcla	pH	Tiempo de filtración	Rendimiento de filtración	Tiempo total de exposición a temp. ambiente tras descongelar
Placebo	15 min	6,10	9 min	96 %	30 min
87,7 mg/ml anticuerpo A	12 min	6,10	7 min	94 %	50 min
131,6 mg/ml anticuerpo A	11 min	6,07	9 min	91 %	71 min
175 mg/ml anticuerpo A	11 min	6,01	34 min	81 %	106 min

Las líneas de filtración redundantes consistieron en dos unidades Millipak 20 y tubos de silicona curada con Pt de 1/4" x 3/8" para la vía del producto. En el caso del anticuerpo A de 175 mg/ml, inicialmente se utilizaron dos unidades de Millipak 20, que se cambiaron a mitad del proceso por unidades de Millipak 40. Se utilizó una bomba peristáltica como fuerza motriz para la filtración. Todos los filtros primarios fueron probados y pasaron la prueba de integridad del filtro según la norma EP-024.

Las PFS que se cargaron en este procedimiento incluyeron jeringas de bajo contenido de tungsteno BD Hypak Physiolyt SCF™ de 1 ml (Beckton Dickinson Medical), con un volumen nominal de 1 ml. Estas jeringas se combinaron con tapones de émbolo BD Hypak PS Flurotec de 1 ml y varillas de émbolo BD Hypak 21510 PR C de 1 ml (Beckton Dickinson Medical). La colocación deseada de la parte superior del tapón era al menos 2,57 mm por debajo del lado distal de la brida de la jeringa, y preferiblemente entre 5,0 mm y 2,56 mm por debajo del lado distal de la brida de la jeringa. Alternativamente, la colocación deseada de la nervadura del tapón más cercana a la parte superior del tapón era al menos 4,9 mm por debajo del lado distal de la brida de la jeringa. La carga en este procedimiento se realizó utilizando una llenadora de jeringa de escala comercial INOVA H3-5V. El taponado se realizó mediante una unidad de taponamiento Becton Dickson Hypak. La altura del tapón (por ejemplo, la distancia entre la parte superior del tapón y el lado distal de la brida de la jeringa) se midió utilizando calibradores Vernier.

La llenadora de jeringas se configuró inicialmente para un volumen de carga objetivo de 1,28 ml. Con agua para inyección, esto dio como resultado un volumen de suministro promedio de 1,27 ml para diez jeringas dispensadas. Inicialmente se utilizó un ajuste de tanque de taponamiento al vacío de 70 mBar y un tiempo de permanencia de taponamiento de 750 ms en la unidad de taponamiento. Con este ajuste de volumen de carga y tiempo de permanencia del tapón, a veces el taponado era incompleto y el agua para inyección se introducía en la cámara de vacío.

Luego, se configuró la llenadora de jeringas para un volumen de carga objetivo de 1,19 ml. Esto tenía como objetivo mantener un volumen mínimo de entrega de 1,14 ml y, al mismo tiempo, proporcionar un mayor margen operativo para la configuración del tapón de vacío y el requisito de colocación del tapón. Los ajustes del tapón de vacío se mantuvieron entre 70 y 75 mBar mientras que el tiempo de permanencia del tapón se cambió a 250 ms. Cuando se probó utilizando agua para inyección, se eliminó el problema de la succión del producto en la cámara de vacío. Sin embargo, el requisito de colocación del tapón (con la parte superior del tapón al menos 3,0 mm por debajo del lado distal de la brida de la jeringa) se cumplió en las jeringas con tapón. Se logró una consistencia de taponamiento inferior a la deseada, pero se determinó que esto se debía a las bridas recortadas de las jeringas. Para verificar que las bridas recortadas eran la causa de la consistencia del tapón, se utilizaron dos recipientes de 80 jeringas cada uno (160 jeringas en total) con bridas redondas de 1 ml de largo en la llenadora de jeringas. Esto dio como resultado una marcada disminución en los rechazos de taponamiento, en comparación con los rechazos de taponamiento observados en el experimento con jeringas con brida recortada.

Luego, la llenadora de jeringas ajustada a un volumen de carga objetivo de 1,19 ml se utilizó para cargar jeringas utilizando agua para inyección, el placebo y la sustancia formulada con anticuerpo A. Se cargaron 160 jeringas con cada uno de los cinco fluidos diferentes y a cada una de las tres velocidades de máquina diferentes (40 %, 65 % y 90 %) (con la excepción de 87,7 mg/ml de anticuerpo A al 40 % de velocidad, para el cual solo se cargaron 35 jeringas, y 87,7 mg/ml de anticuerpo A al 65 % de velocidad, para el cual no se cargó ninguna, debido a que no había suficiente cantidad de producto disponible). Todas las jeringas fueron taponadas utilizando una máquina taponadora Hypak.

Luego se midieron los volúmenes entregables de 20 jeringas cargadas y taponadas de cada lote. Los volúmenes entregables se midieron expulsando volumen de cada una de las 20 jeringas, pesando el volumen expulsado y convirtiendo el peso en volumen utilizando las siguientes densidades:

5 Tabla 5

Sustancia formulada	Densidad
Placebo	1,023 g/ml
87,7 mg/ml anticuerpo A	1,047 g/ml
131,6 mg/ml anticuerpo A	1,059 g/ml
175 mg/ml anticuerpo A	1,072 g/ml

Los volúmenes entregables se calcularon de la siguiente manera:

10 Tabla 6

Condición	Volumen medio (ml)	Volumen Máx. (ml)	Volumen Mín. (ml)
WFI – 40% velocidad	1,18	1,19	1,16
WFI – 65% velocidad	1,17	1,18	1,17
WFI – 90% velocidad	1,18	1,20	1,15
Placebo – 40% velocidad	1,18	1,19	1,18
Placebo – 65% velocidad	1,18	1,19	1,18
Placebo – 90% velocidad	1,19	1,22	1,18
87,7 mg/ml anticuerpo A – 40% velocidad	1,17	1,19	1,15
87,7 mg/ml anticuerpo A – 65% velocidad	N/A*	N/A*	N/A*
87,7 mg/ml anticuerpo A – 90% velocidad	1,19	1,20	1,17
131,6 mg/ml anticuerpo A – 40% velocidad	1,16	1,19	1,14
131,6 mg/ml anticuerpo A – 65% velocidad	1,18	1,20	1,16
131,6 mg/ml anticuerpo A – 90% velocidad	1,17	1,19	1,15
175 mg/ml anticuerpo A – 40% velocidad	1,19	1,20	1,17
175 mg/ml anticuerpo A – 65% velocidad	1,18	211,1	1,17
175 mg/ml anticuerpo A – 90% velocidad	1,18	1,20	1,15

*No había suficiente producto disponible para ejecutar esta prueba.

15 Las alturas de tapón se midieron desde la parte superior del tapón hasta el lado distal de la brida de la jeringa, y se midieron y calcularon de la siguiente manera:

Tabla 7

Condición	Altura de tapón media (mm)	Altura de tapón máx. (mm)	Altura de tapón mín. (mm)
WFI – 40% velocidad	5,7	6,0	5,4
WFI – 65% velocidad	5,4	5,5	5,4
WFI – 90% velocidad	5,5	5,7	5,3
Placebo – 40% velocidad	5,4	5,5	5,4
Placebo – 65% velocidad	5,5	5,7	5,5
Placebo – 90% velocidad	5,8	6,0	5,5
87,7 mg/ml anticuerpo A – 40% velocidad	5,5	5,8	5,4
87,7 mg/ml anticuerpo A – 65% velocidad	N/A*	N/A*	N/A*
87,7 mg/ml anticuerpo A – 90% velocidad	5,5	6,0	5,4
131,6 mg/ml anticuerpo A – 40% velocidad	5,5	6,2	5,3
131,6 mg/ml anticuerpo A – 65% velocidad	5,5	5,6	5,4
131,6 mg/ml anticuerpo A – 90% velocidad	5,5	5,5	5,4
175 mg/ml anticuerpo A – 40% velocidad	5,4	5,5	5,2
175 mg/ml anticuerpo A – 65% velocidad	5,5	5,7	5,4
175 mg/ml anticuerpo A – 90% velocidad	5,5	6,0	5,4

*No había suficiente producto disponible para ejecutar esta prueba.

20

Ejemplo 3

Una pluralidad de PFS se sobrecargaron manualmente de la siguiente manera. Se prepararon tres sustancias formuladas (87,7 mg/ml de anticuerpo A, 131,6 mg/ml de anticuerpo A, 175 mg/ml de anticuerpo A) y se congelaron a -80 °C. Cada sustancia se sacó del almacenamiento congelado y se descongeló durante 16 horas. Las sustancias se

Tabla 8

Sustancia formulada	Tiempo de mezcla	pH	Tiempo de filtración	Rendimiento de filtración	Tiempo total de exposición a temp. ambiente tras descongelar
87,7 mg/ml anticuerpo A	12 min	6,04	7 min	94 %	100 min
131,6 mg/ml anticuerpo A	12 min	6,11	11 min	93 %	85 min
175 mg/ml anticuerpo A	11 min	6,02	21 min	91 %	60 min

Las líneas de filtración redundantes para 87,7 mg/ml de anticuerpo A y 131,6 mg/ml de anticuerpo A consistían en dos Millipak 20 y tubos de silicona curada con Pt de 1/4" x 3/8" para la vía del producto. Las líneas de filtración redundantes para 175 mg/ml de anticuerpo A consistieron en dos Millipak 40 y tubos de silicona curada con Pt de 1/4" x 3/8" para la vía del producto. Se utilizó una bomba peristáltica como fuerza motriz para la filtración.

Las PFS cargadas en este procedimiento incluyeron jeringas de tungsteno bajo BD Hypak Physiolyt SCF™ de 1 ml (Beckton Dickinson Medical), combinadas con tapones de émbolo BD Hypak PS Flurotec de 1 ml y varillas de émbolo BD Hypak 21510 PR C de 1 ml (Beckton Dickinson Medical). La colocación deseada de la parte superior del tapón estaba al menos 3,0 mm por debajo del lado distal de la brida de la jeringa. La carga en este procedimiento se realizó a mano utilizando una bomba Watson-Marlow. El taponado se realizó mediante una unidad de taponamiento al vacío

El volumen de carga objetivo se estableció en 1,19 ml para este procedimiento. Se cargaron 160 jeringas (en dos recipientes de 80 jeringas cada uno) con cada una de las tres sustancias formuladas diferentes. Luego se midieron los volúmenes entregables de 10 jeringas cargadas y taponadas exitosamente de cada lote. Los volúmenes entregables se midieron expulsando el volumen de cada jeringa, pesando el volumen expulsado y convirtiendo el peso en volumen utilizando las densidades indicadas en la Tabla 5. Los volúmenes entregables se calcularon de la siguiente manera:

Tabla 9

Condición	Volumen medio (ml)	Volumen Máx. (ml)	Volumen Mín. (ml)
87,7 mg/ml anticuerpo A (Recipiente 1 de 2)	1,19	1,23	1,15
87,7 mg/ml anticuerpo A (Recipiente 2 de 2)	1,18	1,22	1,17
131,6 mg/ml anticuerpo A (Recipiente 1 de 2)	1,18	1,21	1,16
131,6 mg/ml anticuerpo A (Recipiente 2 de 2)	1,18	1,18	1,15
175 mg/ml anticuerpo A (Recipiente 1 de 2)	1,17	1,20	1,15
175 mg/ml anticuerpo A (Recipiente 2 de 2)	1,16	1,17	1,15

Como se puede observar al comparar estos volúmenes con los de la Tabla 6, los volúmenes entregables de jeringas cargadas a mano fueron comparables a los volúmenes entregables de jeringas cargadas a máquina.

Se midieron las alturas de tapón de 15 muestras cargadas a mano utilizando calibradores Vernier, y se tomaron desde la parte superior del tapón hasta el lado distal de la brida de la jeringa.

Las medidas fueron las siguientes:

Tabla 10

Condición	Altura de tapón media (mm)	Altura de tapón máx. (mm)	Altura de tapón mín. (mm)
87,7 mg/ml anticuerpo A (Recipiente 1 de 2)	5,7	6,0	5,4
87,7 mg/ml anticuerpo A (Recipiente 2 de 2)	5,6	6,2	5,4
131,6 mg/ml anticuerpo A (Recipiente 1 de 2)	6,2	6,6	6,0

131,6 mg/ml anticuerpo A (Recipiente 2 de 2)	6,0	6,2	5,8
175 mg/ml anticuerpo A (Recipiente 1 de 2)	6,2	6,8	6,0
175 mg/ml anticuerpo A (Recipiente 2 de 2)	6,3	6,7	6,2

Como se puede observar al comparar estas alturas de tapón con las de la Tabla 7, las alturas de tapón de las jeringas cargadas a mano fueron comparables a las alturas de tapón de las jeringas cargadas a máquina.

- 5 La descripción y los ejemplos anteriores son ilustrativos y no pretenden ser restrictivos. Las realizaciones descritas anteriormente (y/o aspectos de las mismas) pueden usarse en combinación entre sí. La invención se define en las reivindicaciones.

- 10 El término "aproximadamente" tal como se utiliza aquí con respecto a un valor puede referirse a una variación del 10 % por encima o por debajo del valor establecido. Además, si bien se describen varios objetos y ventajas de las realizaciones divulgadas en este documento (y variaciones de las mismas), no necesariamente todos esos objetos o ventajas pueden lograrse de acuerdo con cualquier realización particular. Así, por ejemplo, los expertos en la materia reconocerán que los sistemas y técnicas descritos en este documento pueden implementarse o llevarse a cabo de una manera que logre u optimice una ventaja o un grupo de ventajas como se enseña en este documento sin lograr
- 15 necesariamente otros objetos o ventajas como se puede enseñar o sugerir en este documento

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un producto farmacológico, que comprende:
 5 introducir un volumen de una sustancia farmacológica formulada (202) en un componente de envasado primario utilizando una máquina de llenado automática o una máquina de llenado semiautomática,
 donde el componente de envasado primario es una jeringa precargable (100), teniendo la jeringa precargable (100) un cuerpo (102) y una brida (104) que rodea una abertura (101) en un extremo proximal de la jeringa (100) y un paso (106) que conduce a una aguja (110) en un extremo distal de la jeringa (100), y
 10 el volumen de la sustancia farmacológica formulada (202) es mayor que un volumen nominal del componente de envasado primario, es decir, entre el 110% y el 140% del volumen nominal del componente de envasado primario;
 posicionar un tapón (156) dentro del componente de envasado primario,
 donde una parte superior (164) del tapón (156) se inserta una distancia A más allá de un lado distal (105) de la brida (104),
 donde posicionar el tapón (156) comprende aplicar un vacío al tapón (156), donde el vacío se aplica al tapón (156)
 15 durante un proceso de taponado por vacío o un proceso de taponado asistido por vacío para introducir el tapón (156) en la jeringa precargable (100); y
 conectar una varilla de émbolo (152) al tapón (156) mediante un conector (158);
 donde el tapón (156) se inserta en un interior (107) del cuerpo (102) antes de que la varilla de émbolo (152) se conecte al tapón insertado (156) por el conector (158),
 20 donde la distancia A es lo suficientemente grande como para que cualquier inclinación de la varilla de émbolo (152), una vez conectada al tapón (156), esté limitada por el contacto con una pared del cuerpo (102) a menos de un ángulo dado con respecto a un eje longitudinal del cuerpo (102) y no sea suficiente para permitir que el tapón (156) se separe de la pared del cuerpo (102) y se desprenda o se vea comprometido de otra manera,
 donde el ángulo dado es 20°.
- 25 2. El procedimiento de la reivindicación 1, donde el componente de envasado primario es una jeringa precargable (100) que tiene un volumen nominal de al menos 1 ml.
3. El procedimiento de la reivindicación 1, donde el volumen de la sustancia farmacológica formulada (202) es
 30 entre 0,1 ml y 0,3 ml mayor que el volumen nominal del componente de envasado primario.
4. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende, además, colocar el componente de envasado primario en un embalaje adicional.
- 35 5. Un procedimiento para preparar una pluralidad de productos farmacológicos, comprendiendo el procedimiento la repetición de los pasos de la reivindicación 1 para cada uno de una pluralidad de componentes de envasado primarios en un lote.
6. El procedimiento de la reivindicación 5, donde el lote de componentes de envasado primarios comprende 80
 40 jeringas precargadas.
7. El procedimiento de la reivindicación 1, donde el volumen nominal es 1 ml y posicionar el tapón (156) dentro del componente de envasado primario comprende además insertar el tapón (156) en el cuerpo (102) de la jeringa (100) de manera que un extremo del tapón (156) más cercano a la brida (104) de la jeringa esté entre
 45 aproximadamente 2,5 mm y aproximadamente 5,0 mm de distancia de la brida (104) de la jeringa (100).
8. El procedimiento de la reivindicación 1, donde aplicar el vacío al tapón (156) del componente de envasado primario incluye someter el tapón (156) del componente de envasado primario a una presión de entre 70 y 75 mBar.

50

FIG. 1A

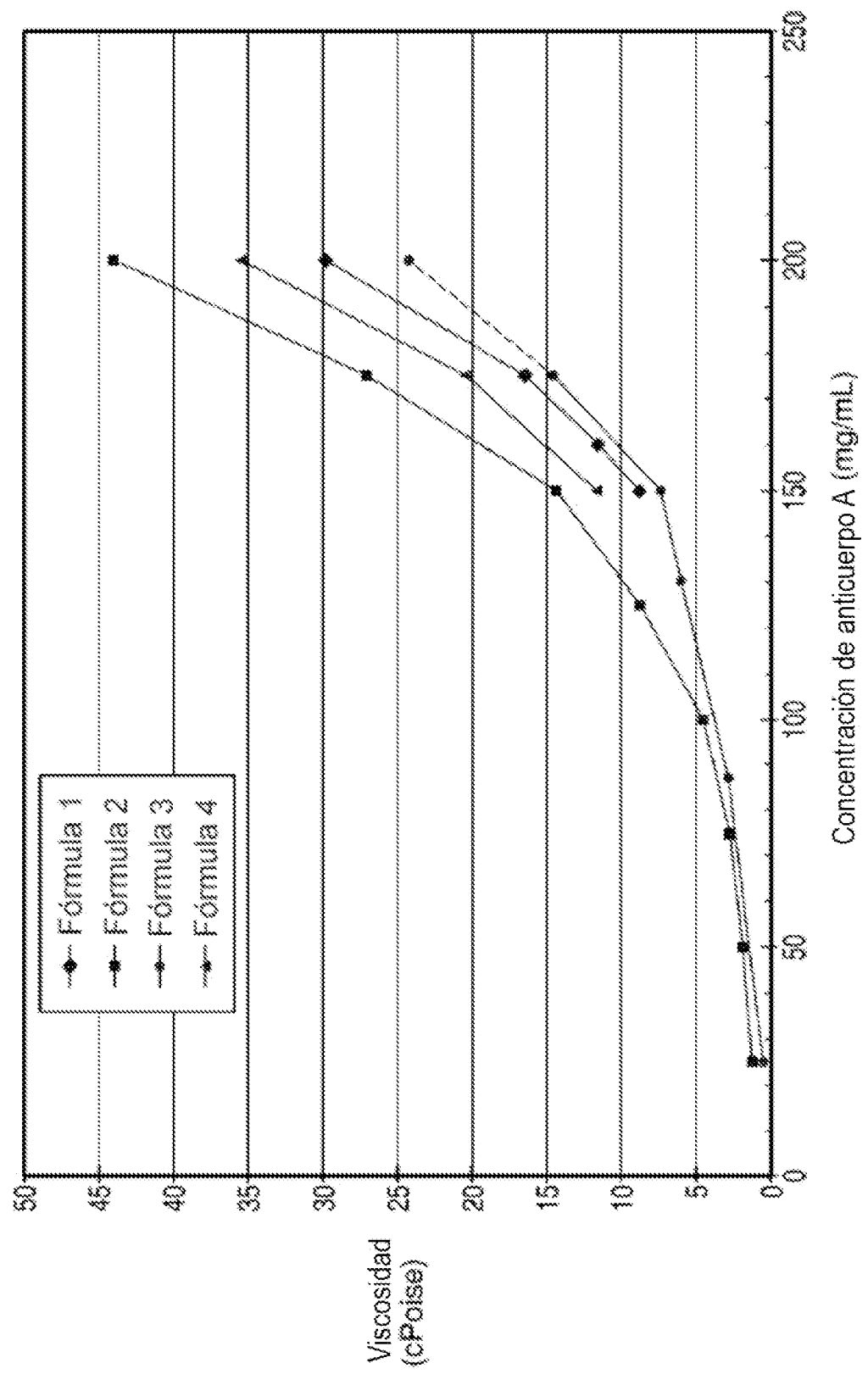


FIG. 1B

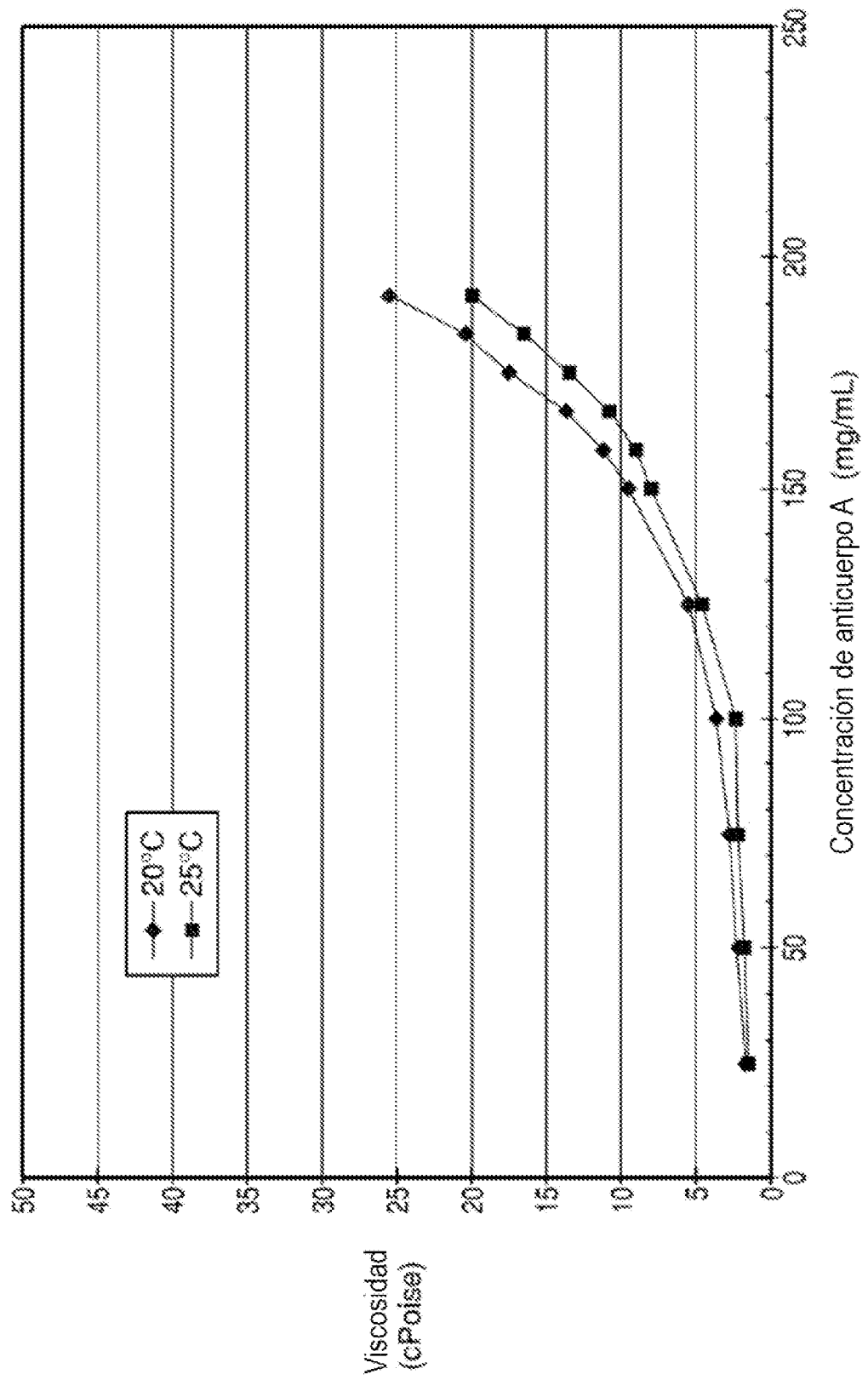


FIG. 2A

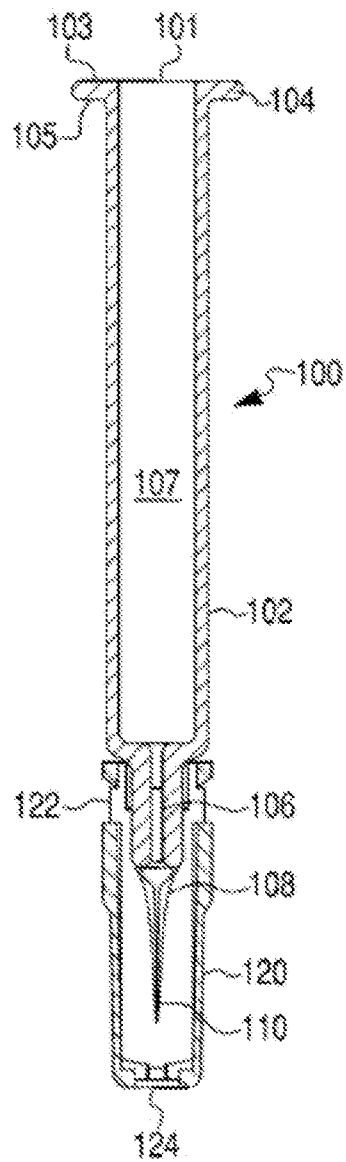


FIG. 2B

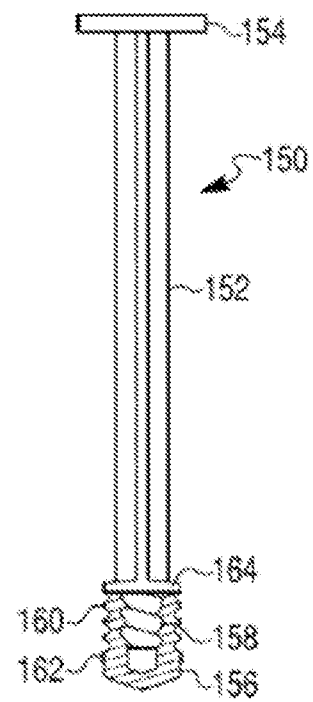


FIG. 3A

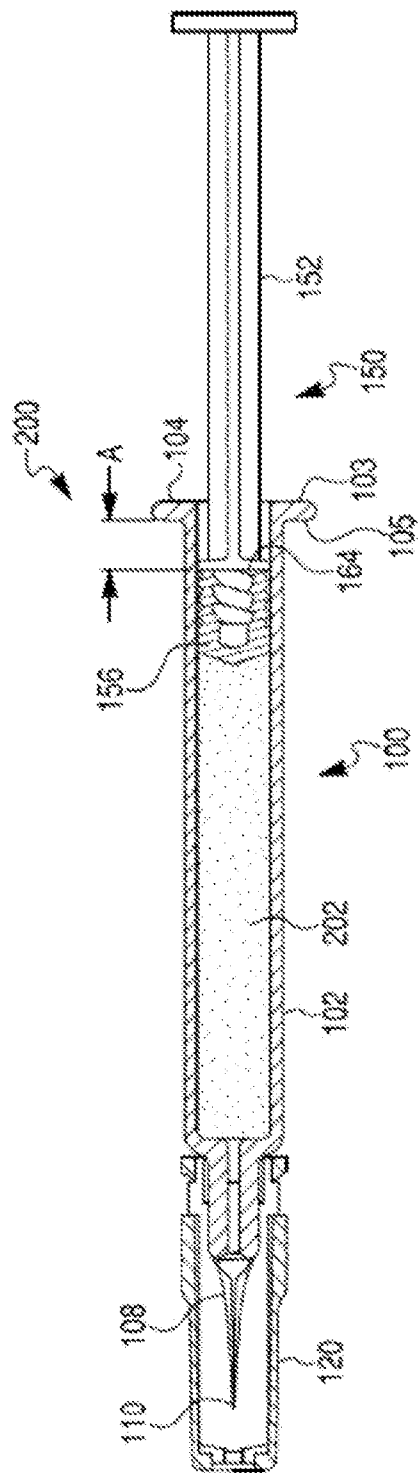


FIG. 3B

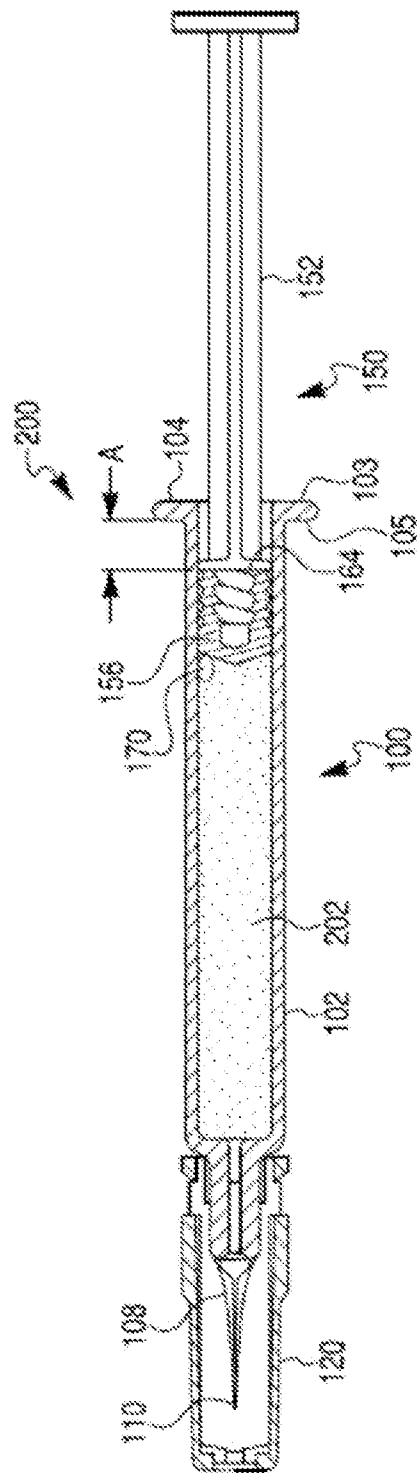


FIG. 3C

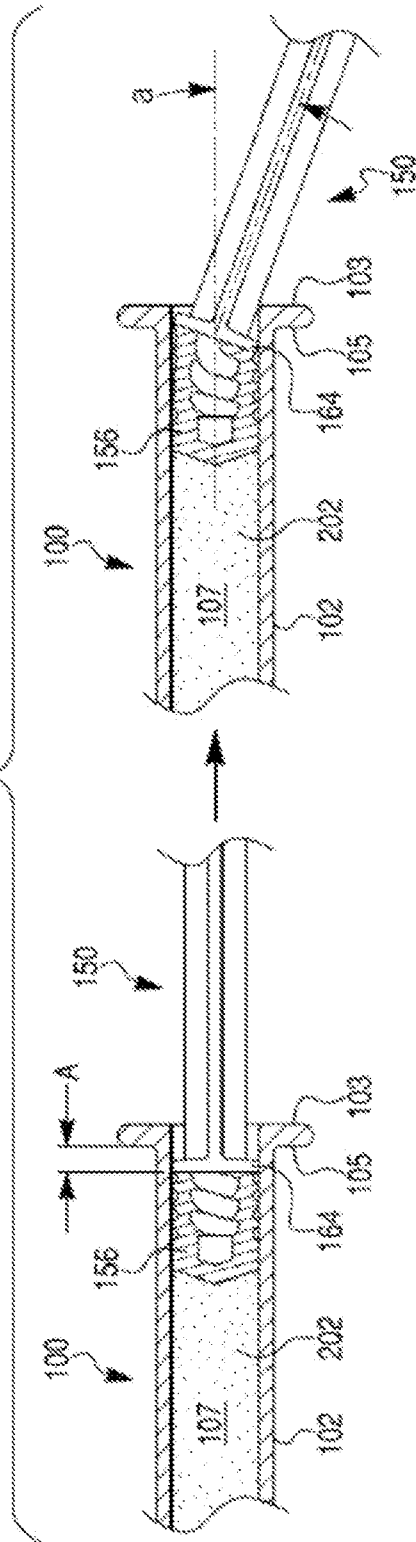


FIG. 3D

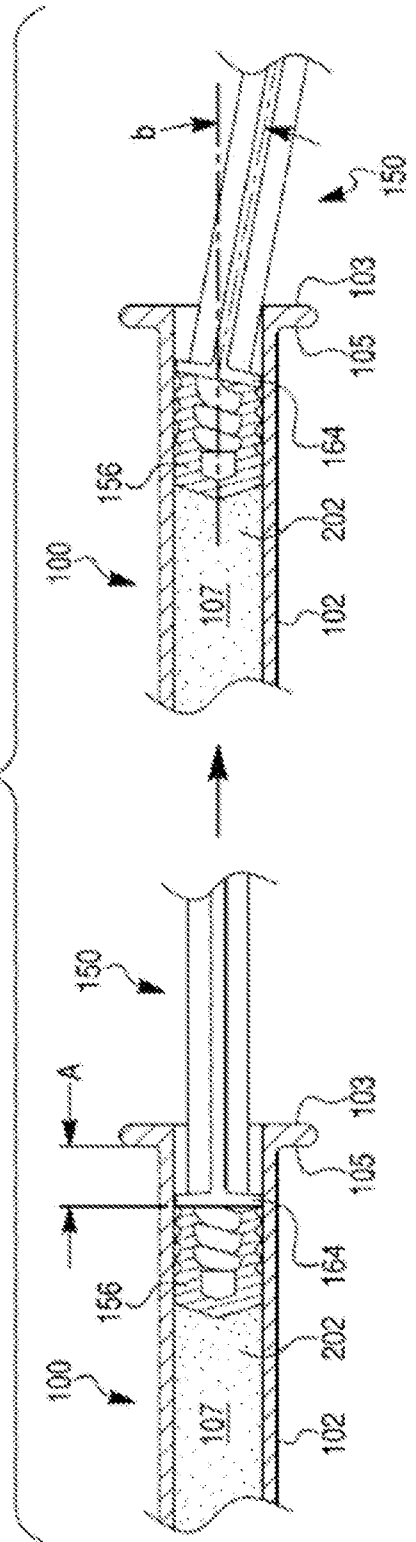
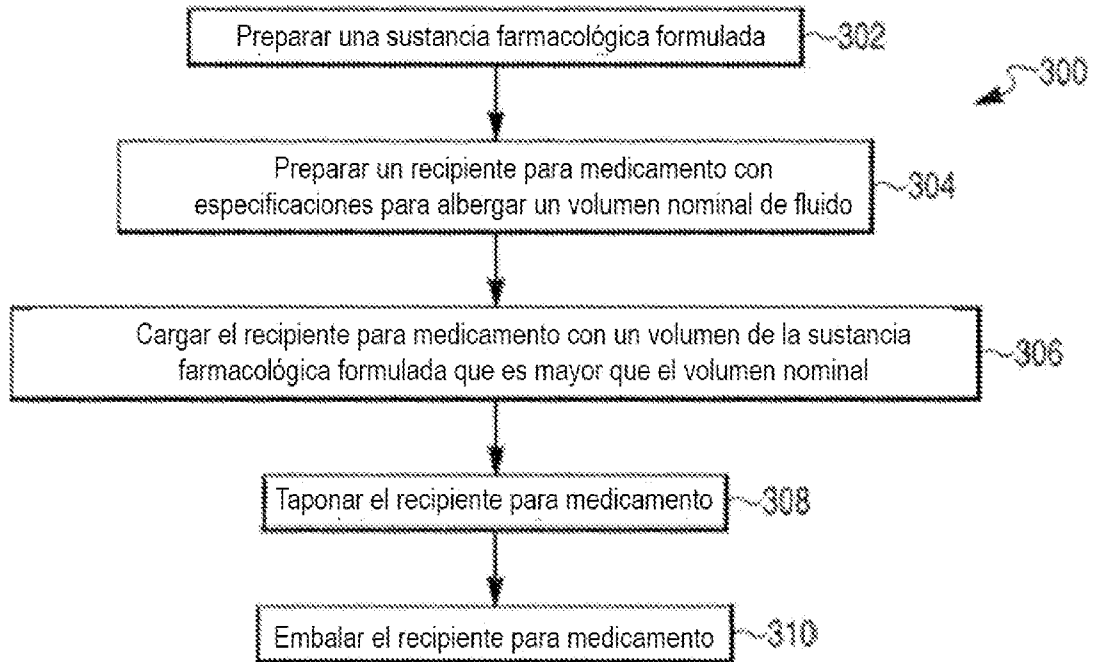


FIG. 4



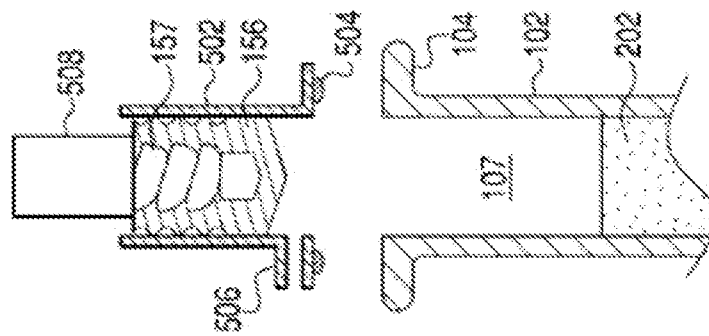


FIG. 5A

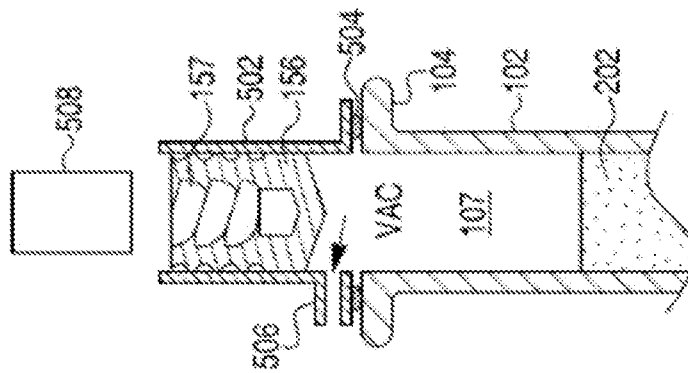


FIG. 5B

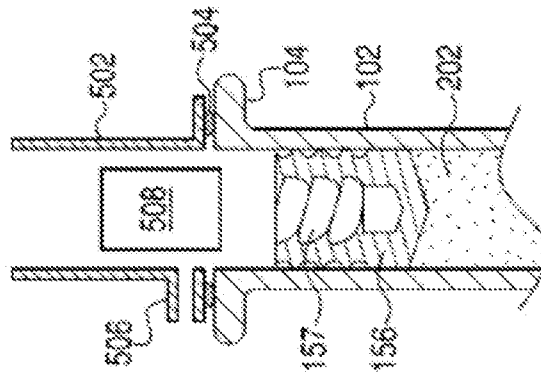


FIG. 5C

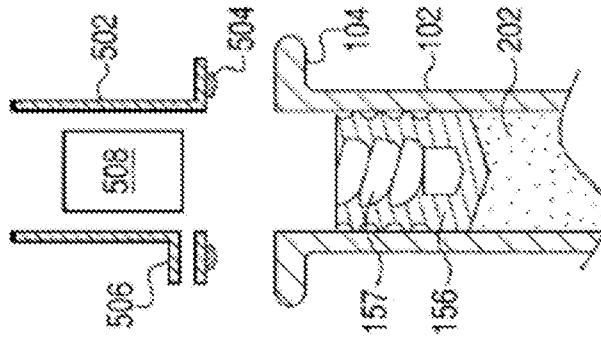


FIG. 5D

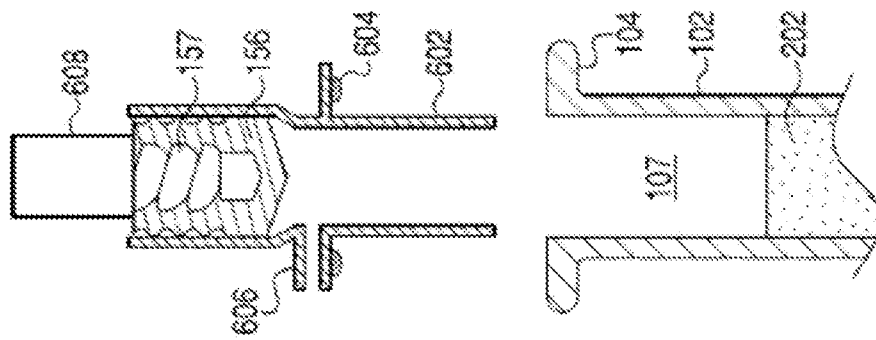


FIG. 6A

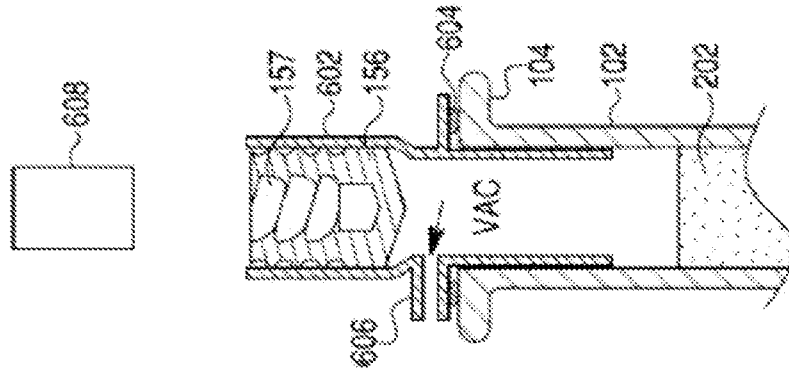


FIG. 6B

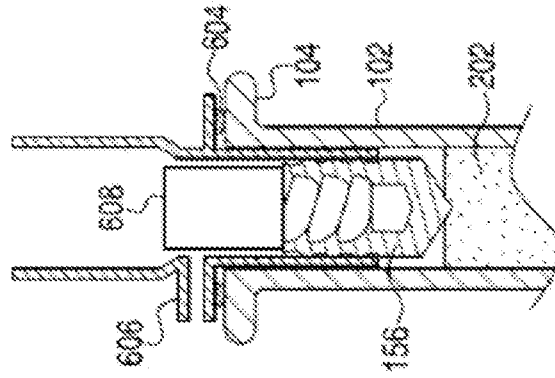


FIG. 6C

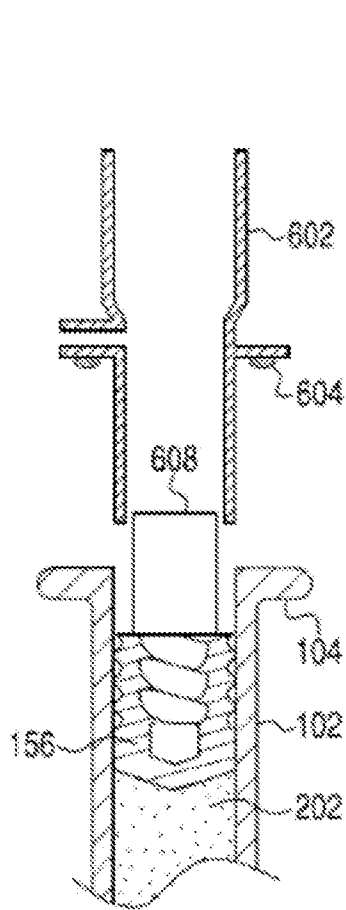


FIG. 6D

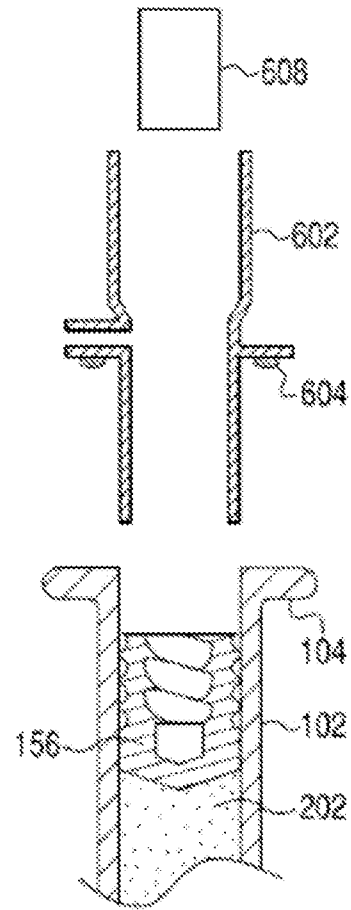


FIG. 6E