

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 402 873**

(51) Int. Cl.:

B65B 3/00 (2006.01)
B65B 55/00 (2006.01)
B65B 7/28 (2006.01)
A61M 5/28 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2009 E 09765598 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2013 EP 2303701**

(54) Título: **Procedimiento para el llenado de sistemas de doble cámara en sistemas portadores preesterilizables**

(30) Prioridad:

19.06.2008 DE 102008030268

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

10.05.2013

(73) Titular/es:

**ARZNEIMITTEL GMBH APOTHEKER VETTER & CO. RAVENSBURG (100.0%)
Marienplatz 79
88212 Ravensburg, DE**

(72) Inventor/es:

**BÖTTGER, FRANK y
BÖBST, BENJAMIN**

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 402 873 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

Procedimiento para el llenado de sistemas de doble cámara en sistemas portadores preesterilizables.

La invención se refiere a un procedimiento para el llenado de sistemas de doble cámara en sistemas portadores preesterilizables según las reivindicaciones 1 y 2.

- 5 Los sistemas portadores preesterilizables y procedimientos para su llenado son conocidos. Un sistema portador comprende, habitualmente, jeringas lavadas, tratadas con siliconas y esterilizadas que después del paso de lavado y tratamiento con siliconas son emplazadas en un cargador. A continuación, el cargador -también denominado nido- se introduce en un recipiente que, a continuación, es sellado por medio de un elemento de cierre, preferentemente una lámina de membrana permeable a los gases, sellada y esterilizada por medio de procedimientos de esterilización apropiados. En este caso, se aplica, frecuentemente, una fumigación de óxido de etileno. Debido a que el elemento de cierre es permeable a los gases, el gas de esterilización puede penetrar en el interior del recipiente y también esterilizar el contenido del recipiente, o sea las jeringas lavadas y tratadas con siliconas así como el cargador que las contiene. 10 Después del paso de esterilización, el recipiente debe ser abierto nuevamente y puede ser entregado en la forma presente a un cliente o bien a una línea de llenado. O sea, el elemento de cierre permeable a los gases tiene una acción filtrante, de tal manera que si bien es permeable al gas de esterilización, cierra, sin embargo, el recipiente de manera hermética y estéril respecto de gérmenes, virus y bacterias. Por consiguiente, en tanto el recipiente permanezca cerrado, la esterilidad del contenido está garantizada. En el cliente que de manera habitual opera una instalación de llenado para el llenado de jeringas o de cualquier cuerpo hueco con contenido farmacéutico, se abre el recipiente, los cuerpos huecos son llenados y cerrados, tras lo cual también el recipiente es nuevamente cerrado y puede ser 15 transportado al cliente final. Por supuesto, los cuerpos huecos llenados y cerrados también son retirados del recipiente y trasladados al cliente final en otras unidades de empaque. Lo esencial en los sistemas portadores preesterilizados mencionados y procedimientos para su llenado es que sea usada una forma de empaque estandarizado en relación con líneas de llenado normalizadas. Consecuentemente, los cuerpos huecos a llenar no necesitan ser extraídos del recipiente antes del llenado, con lo cual se elimina un paso de trabajo costoso. Además, es ventajoso que los cuerpos 20 huecos puedan ser esterilizados en común ya empacados, por lo que se puede producir una expedición o un tratamiento subsiguiente sin que sean necesarios pasos intermedios costosos como un nuevo envasado en otra unidad de empaque preesterilizada o un reempaque. Por parte de una empresa farmacéutica productora que realiza el llenado 25 se puede prescindir de una sala blanca o paso de trabajo para la preparación de los cuerpos huecos ya que los mismos son suministrados listos para ser llenados.
- 30 La fabricación y/o preparación de cuerpos huecos también se puede producir como un proceso in-line junto con el llenado, cuando se ha previsto un túnel de aire caliente entre el dispositivo de esterilización y la sala blanca en la que se produce el llenado.

Sin embargo, los sistemas portadores preesterilizado conocidos y los procedimientos para su llenado están diseñados para sistemas monocámaras, o sea jeringas monocámaras, carpules monocámaras o viales. O sea que para llenar sistemas de doble cámara, por ejemplo jeringas o carpules de doble cámara, siguen siendo necesarios procedimientos y dispositivos portadores relativamente más costosos. 35

Si para una solución que se encuentra en una de las dos cámaras se usan sistemas de doble cámara en procesos convencionales en relación con un paso de liofilización, se aplican elementos de cierre especiales, los denominados tapones de liofilización. En este proceso, a cada sistema de doble cámara individual se le asigna un elemento de cierre de este tipo. En los sistemas de doble cámara, estos tapones de liofilización presentan dos posiciones de encastre. En una primera posición de encastre sellan el sistema de doble cámara de una manera que se pueda producir el intercambio gaseoso entre el interior de la cámara cerrada por el elemento de cierre y el medio ambiente. En una segunda posición de encastre, el elemento de cierre cierra la cámara completamente. En procesos convencionales, los sistemas de doble cámara son introducidos en pesados cargadores metálicos reusables. Estos tienen la desventaja de 40 ser complicados de manipular debido a su peso elevado. Además, antes de cada uso debe ser lavados y esterilizados de manera complicada, habitualmente en autoclave.

Consecuentemente, el objetivo de la invención es un procedimiento para el llenado de al menos un sistema de doble cámara en relación con una etapa de liofilización, usando al menos un elemento de cierre conformado como tapón de liofilización en al menos un sistema portador preesterilizado. 45

50 El objetivo en el que se basa la invención se consigue mediante un procedimiento con las características de la reivindicación 1.

Este está caracterizado por medio de las etapas siguientes. Se pone a disposición al menos un sistema de doble cámara esterilizado, en cada caso con un elemento de separación que separa ambas cámaras una de la otra en un cargador que aloja el al menos un sistema de doble cámara, preferentemente un número de tales sistemas, estando el cargador dispuesto en un recipiente sellado mediante un elemento de cierre. El recipiente sellado es esclusado a una sala blanca. Allí es abierto y llenada una primera cámara del al menos un sistema de doble cámara. Esta primera cámara es cerrada mediante un elemento de cierre permeable a los gases y el material contenido en la primera cámara es liofilizado. La primera cámara es cerrada con un elemento de cierre. Es llenada una segunda cámara del al menos un

5 sistema de doble cámara. También es cerrada la segunda cámara y el al menos un sistema de doble cámara llenado es esclusado de la sala blanca. Mediante el uso de sistemas portadores estandarizados preesterilizados, la empresa farmacéutica productora es aliviada de la preparación complicada de los cuerpos huecos y se hace posible el uso de líneas de llenado normalizadas. Preferentemente, el sistema de doble cámara puesta a disposición es lavado y tratado con siliconas.

El objetivo en el que se basa la invención se consigue también mediante un procedimiento con las características de la reivindicación 2.

10 El mismo comprende las etapas siguientes. Se pone a disposición al menos un sistema de doble cámara esterilizado que presenta un elemento separador que separa ambas cámaras. Un cargador aloja el al menos un sistema de doble cámara, estando el cargador dispuesto en un recipiente sellado mediante un elemento de cierre. El recipiente es esclusado a una sala blanca. Es abierto y la primera cámara del al menos un sistema de doble cámara es llenado. La primera cámara es cerrada con un elemento de cierre permeable a los gases. El recipiente es cerrado con un elemento de cierre permeable a los gases. Le sigue un paso de proceso en el que es liofilizado el material contenido en la primera cámara del al menos un sistema de doble cámara. De este modo, el vapor del diluyente sublima a través de los 15 elementos de cierre permeables a los gases de la primera cámara del al menos un sistema de doble cámara y del elemento de cierre permeable a los gases del recipiente. Después de la liofilización, la primera cámara es cerrada con un elemento de cierre. El recipiente es abierto y una segunda cámara del al menos un sistema de doble cámara es llenada y cerrada. El al menos un sistema de doble cámara es esclusado de la sala blanca. Preferentemente, el sistema de doble cámara puesto a disposición es lavado y tratado con siliconas.

20 También es preferente un procedimiento que se destaca porque el cargador, que aloja el al menos un sistema de doble cámara comprende plástico, está compuesto, preferentemente, de plástico. De esta manera, el cargador es particularmente ligero y, consecuentemente, también fácil de manipular. Además, el producto puede estar destinado a un uso único, de manera que puede ser eliminado después de su uso. Por lo tanto, se eliminan los cargadores metálicos pesados habituales en los sistemas portadores conocidos que, por un lado, son difíciles de manipular y, por otro lado, 25 para mantenerlos estériles deben ser tratados en autoclave. Contrariamente, en los sistemas portadores descritos aquí, con cada nueva entrega es suministrado un nuevo cargador de plástico que está asignado, exactamente, a un sistema de doble cámara o, en particular, a una carga de sistemas de doble cámara y eliminado después de su uso.

Además de la prescindencia de pasos de trabajo complicados, ello conduce, particularmente, a que sea posible una manipulación de sistemas de doble cámara bien reproducible respecto de su esterilidad.

30 También es preferente un procedimiento en el que el recipiente comprende plástico, preferentemente está compuesto de plástico. También aquí está previsto, preferentemente, que el recipiente sea de uso único y eliminado después de su uso. Cada carga de sistemas de doble cámara tiene asignados, únicamente, un recipiente, de modo que también aquí está asegurada la esterilidad de las cargas con una muy buena reproducibilidad.

35 También es preferente un procedimiento en el que, en particular, el plástico comprendido por el recipiente o bien del que está compuesto sea, preferentemente, deformable elásticamente. En los procedimientos convencionales, los tapones de liofilización son cerrados después de la liofilización de manera que la distancia vertical del fondo de estante del dispositivo para la liofilización es reducida de tal manera que los tapones de liofilización son forzados de su primera posición enclavada a su segunda posición enclavada. Ello es posible porque los sistemas portadores conocidos de metal agarran los sistemas de doble cámara solamente lateralmente y no presentan una altura que sea mayor que la extensión vertical o sistemas de doble cámara. Contrariamente, el recipiente de un sistema portador preesterilizado está 40 configurado de tal manera que sus paredes presentan una mayor altura que los sistemas de doble cámara, de manera que las mismas están embutidas completamente y de manera segura en el recipiente. Ello significa que en un recipiente rígido, los tapones de liofilización deberían ser forzados a su segunda posición enclavada mediante un dispositivo que pueda engranar en el recipiente; si, por el contrario, el recipiente está conformado de un plástico deformable elásticamente, el conocido procedimiento de cierre puede aplicarse a los tapones de liofilización. O sea, si los fondos de estantes del liofilizador se mueven uno hacia el otro de tal manera que disminuya su distancia vertical, comprimen el recipiente deformable elásticamente a lo largo de su extensión vertical, de modo que los tapones de liofilización pueden 45 ser forzados a su segunda posición enclavada. O sea que un sistema portador preesterilizado, que presenta un recipiente de un plástico deformable elásticamente, permite desplazar los tapones de liofilización de los sistemas de doble cámara de manera sencilla y conocida a una posición en la que sellan herméticamente la primera cámara de los sistemas de doble cámara.

50 Es preferente también un procedimiento en el que el recipiente es, primeramente, esclusado de una sala blanca después del llenado de la primera cámara del al menos un sistema de doble cámara y el cierre de la primera cámara y del recipiente mediante un elemento de cierre permeable a los gases, e introducido en un dispositivo para la liofilización dispuesto fuera de la sala blanca. Allí se produce la liofilización después de cuya finalización el recipiente es retirado del dispositivo y nuevamente esclusado a una sala blanca. Si el procedimiento se amplía en este paso, es posible separar el llenado aséptico del contenido farmacéutico completamente de la liofilización, con lo cual la misma no necesita ser producida bajo condiciones asépticas. Ello es posible porque el recipiente está provisto de un elemento de cierre permeable a los gases que si bien durante el proceso de liofilización permite el paso del vapor de diluyentes sublimado

del interior de recipiente al exterior, no permite que gérmenes, virus y bacterias penetren en el recipiente. O sea que el interior del recipiente permanece aséptico, aun cuando el entorno no sea mantenido estéril en el liofilizador. De este modo, se puede prescindir de pasos costosos de limpieza y desinfección del liofilizador y el mismo tampoco tampoco necesita estar dispuesto dentro de la sala blanca.

- 5 En relación con ello también es preferente un procedimiento que se destaca porque el dispositivo para la liofilización misma no es estéril y/o aséptico. Como se ha dicho, ello es posible gracias al cierre del recipiente mediante un elemento de cierre permeable a los gases pero hermético para virus, bacterias y gérmenes.

Otras configuraciones ventajosas respecto del procedimiento reivindicado resultan de las reivindicaciones secundarias. 10 Además, se describe un sistema portador preesterilizable, no perteneciente a la invención, para al menos un sistema de doble cámara.

El mismo comprende al menos un sistema de doble cámara esterilizado, preferentemente lavado y tratado con siliconas, que presenta un elemento separador que separa ambas cámaras una de la otra. Además, el sistema portador preesterilizado comprende un cargador que se usa para el alojamiento del al menos un sistema de doble cámara. También comprende un recipiente. El cargador que aloja el al menos un sistema de doble cámara, puede estar 15 dispuesto en un recipiente, pudiendo éste ser sellado mediante un elemento de cierre. De esta manera se produce un recipiente cerrado en el que está dispuesto un cargador que comprende al menos un sistema de doble cámara esterilizado, preferentemente lavado y tratado con siliconas. Es particularmente preferente cuando todo el recipiente está esterilizado en su interior. Debido al sellado, los sistemas portadores equipados de al menos un sistema de doble cámara preesterilizables pueden ser producidos y almacenados para reserva, permaneciendo estéril el contenido.

20 También se describe un sistema portador preesterilizable, no perteneciente a la invención, en el que el cargador comprende plástico, está compuesto, preferentemente, de plástico. En este caso, el cargador es particularmente ligero y, además, puede ser eliminado después del uso del sistema portador preesterilizable, de manera que se eliminan pasos complicados de limpieza o de autoclavado. Además, cada carga de sistemas de doble cámara está asignada exactamente a un cargador, de modo que en términos de esterilidad es posible una buena manipulación reproducible.

25 También se describe un sistema portador preesterilizable, no perteneciente a la invención, en el que el recipiente comprende plástico, está compuesto, preferentemente, de plástico. También en este caso, el recipiente está previsto para uso único, de modo que cada carga de los sistemas de doble cámara está asignada a exactamente un recipiente. También esto aumenta la reproducibilidad de la manipulación con vistas a su esterilidad.

30 También se describe un sistema portador preesterilizable, no perteneciente a la invención, en el que, en particular, el plástico comprendido por el recipiente o bien del que el recipiente está, preferentemente, compuesto es deformable elásticamente. De este modo, después de la liofilización es posible forzar los tapones de liofilización, que en los sistemas de doble cámara se encuentran en una primera posición enclavada, mediante la reducción de la distancia vertical entre los fondos de estantes del dispositivo para la liofilización, a una segunda posición enclavada en la que cierra herméticamente la primera cámara de los sistemas de doble cámara. El recipiente, cuyas paredes presentan una 35 mayor altura que los sistemas de doble cámara, de modo que rodea completamente las mismas, es comprimido a lo largo de su extensión vertical. De esta manera es posible forzar los tapones de liofilización de manera sencilla y conocida a una segunda posición en la que cierran, herméticamente, la primera cámara de los sistemas de doble cámara.

40 Además se describe un sistema portador preesterilizable, no perteneciente a la invención, en el que el elemento de cierre para el recipiente es permeable a los gases. En este caso, el recipiente ya equipado del cargador y de los sistemas de doble cámara puede ser cerrado en el fabricante y, a continuación, esterilizado mediante el gas destinado a la esterilización que penetra al interior del recipiente a través del elemento de cierre permeable a los gases. Después de la esterilización ya no es necesario abrir el recipiente, puede ser trasladado inmediatamente, por ejemplo, a una línea de llenado. Gracias a que el recipiente ya está cerrado completamente durante la esterilización, en una apertura o cierre 45 subsiguientes no puede penetrar desde el exterior al interior del recipiente material con contenido de gérmenes. En este caso, el concepto permeable a los gases significa que el elemento de cierre permite pasar gases y vapores pero les impide a los gérmenes, virus o bacterias penetrar al interior del recipiente.

A continuación, la invención se explica en detalle mediante los dibujos. Muestran:

La figura 1, una vista esquemática del sistema portador preesterilizado, no perteneciente a la invención;

50 la figura 2, una representación esquemática de la etapa para el llenado de una primera cámara de los sistemas de doble cámara, en un procedimiento según la invención;

la figura 3, una representación esquemática del cierre de la primera cámara de los sistemas de doble cámara con un elemento de cierre permeable a los gases en el procedimiento;

la figura 4, una representación esquemática del llenado de una segunda cámara de los sistemas de doble cámara en un 55 procedimiento; y

la figura 5, el cierre de la segunda cámara de los sistemas de doble cámara en el procedimiento.

La figura 1 muestra, esquemáticamente, un ejemplo no perteneciente a la invención de un sistema portador 1 preesterilizable. Comprende al menos un sistema de doble cámara 13 esterilizado, preferentemente lavado y tratado con siliconas, con dos cámaras 5, 5' separadas entre sí mediante un elemento de separación 7. Los sistemas de doble cámara 3 son alojados en un cargador 9 que, a su vez, puede estar dispuesto en un recipiente 11. Este está sellado mediante un elemento de cierre 13.

El recipiente 11 puede comprender plástico, preferentemente está compuesto de plástico. También el cargador 9 puede comprender plástico y se compone, preferentemente, de plástico. De este modo, ambos elementos están destinados al uso único, de modo que a cada carga de sistemas de doble cámara 3 están asignados, en cada caso, un cargador 9 y un recipiente 11. De esta manera, se eliminan los pasos de lavado y autoclavado necesarios en los procedimientos conocidos previstos para la esterilización de los cargadores metálicos reutilizables. Además, ambos elementos compuestos de plástico son fáciles de manipular, en particular más ligeros que los pesados sistemas portadores metálicos conocidos.

El elemento de cierre 13 para el recipiente 11 está configurado, preferentemente, permeable a los gases, de modo que el recipiente 11 completamente equipado y sellado puede ser esterilizado en estado cerrado porque es llevado a una atmósfera que comprende un gas destinado a la esterilización o un vapor destinado a la esterilización. El gas o el vapor pueden penetrar al interior del recipiente 11 a través del elemento de cierre 13 y, de este modo, esterilizar especialmente también el espacio interior del recipiente 11 y los sistemas de doble cámara 3 contenidos en el mismo y el cargador 9.

20 Los diferentes procedimientos se explican ahora con mayor detalle mediante las figuras 2 a 5.

Primeramente se pone a disposición el sistema portador 1 esterilizado, y esclusado a una sala blanca. A continuación, el elemento de cierre 13 es quitado, de modo que los sistemas de doble cámara 3 sean accesibles.

25 La figura 2 se muestra la etapa del llenado de una primera cámara 5 de los sistemas de doble cámara 3. Las piezas iguales y funcionalmente iguales están señaladas con las mismas referencias, de modo que, en este sentido, se remite a la descripción precedente. Se ha previsto un dispositivo de entrega 15 mediante el que se puede introducir una primera solución L1 de una sustancia activa y/o auxiliar a una primera cámara 5 del sistema de doble cámara 3.

Después del llenado de la primera cámara 5 del sistema de doble cámara 3 puede ser cerrada la primera cámara, como se muestra en la figura 3. Las piezas iguales y funcionalmente iguales están señaladas con las mismas referencias, de modo que, en este sentido, se remite a la descripción precedente. Se ha previsto un primer dispositivo de cierre 17 mediante el cual es posible cerrar, en cada caso, mediante un cierre 19 la primera cámara 5 del sistema de doble cámara 3 de manera permeable a los gases. El cierre 19 está configurado como tapón de liofilización y es llevado por el primer dispositivo de cierre 17 a una primera posición enclavada, de modo que la primera cámara 5 del sistema de doble cámara está cerrado permeable a los gases.

35 El recipiente 11 puede ser introducido ahora en un dispositivo para la liofilización. Debido a que está abierto, el dispositivo para la liofilización también se debe encontrar en una sala blanca. Es posible llevar el recipiente abierto 11 a través de un túnel de aire caliente desde la primera sala blanca a una segunda sala blanca en el que se encuentra la instalación para la liofilización. Sin embargo, la misma se puede encontrar en la primera sala blanca, de modo que puede no haber previsto un túnel de aire caliente. Durante la liofilización, el diluyente contenido en la cámara 5 sublima a través del cierre 19 permeable a los gases de la primera cámara. Después de haber finalizado la etapa de la liofilización, los cierres 19 son desplazados de su primera posición enclavada a una segunda posición enclavada en la que cierran herméticamente la primera cámara 5 del sistema de doble cámara 3. Ello se produce, preferentemente, todavía dentro de la instalación de liofilización moviendo sus fondos de estante en sentido vertical uno hacia el otro de tal manera que su distancia disminuye y los cierres 19 son forzados, consecuentemente, a su segunda posición enclavada. Para ello puede estar previsto, que el plástico que comprende el recipiente 11 y del que está compuesto preferentemente, sea deformable elásticamente, de manera que pueda ser comprimido en sentido vertical. Por supuesto, en primer lugar el recipiente 11 puede ser retirado del positivo para la liofilización, tras lo cual en un segundo paso los cierres 19, que mediante un dispositivo cualquiera, que opcionalmente comprime las paredes del recipiente 11 o engrana en el interior del recipiente 11, son forzados a su segunda posición enclavada.

50 El recipiente 11 también puede ser cerrado antes de la etapa de liofilización mediante un elemento de cierre 13 permeable a los gases, preferentemente una lámina de membrana permeable a los gases. El recipiente 11 sellado de esta manera puede ser introducido en un dispositivo para liofilización donde el diluyente contenido en la primera cámara 5 puede ser de sublimado a través del cierre 19 permeable a los gases de la primera cámara y el elemento de cierre 13 permeable a los gases del recipiente, de manera que, finalmente, es liofilizada la sustancia activa y/o auxiliar existente en los sistemas de doble cámara 3. Gracias a que el recipiente 11 está sellado higiénicamente mediante el elemento de cierre 13 permeable a los gases, es posible disponer el dispositivo para liofilización fuera de la sala blanca. O sea, el recipiente 11 puede ser esclusado de la sala blanca e introducido en un dispositivo de liofilización exterior. Esta misma no necesita mantenerse estéril y/o aseptica ya que al interior del recipiente 11 no pueden llegar gérmenes, virus o bacterias a través del elemento de cierre 13. De esta manera, en particular, los sistemas de doble cámara 3

permanecen estériles y/o asépticos, aun cuando la liofilización se realice en un entorno no estéril y/o no aséptico.

Después de la liofilización, los cierres 19 son forzados de su primera posición enclavada a una segunda posición enclavada en la que cierran herméticamente la primera cámara 5 del sistema de doble cámara 3. Ello todavía se produce, preferentemente, dentro del dispositivo de liofilización. Para ello se ha previsto que el recipiente 11 comprenda un plástico deformable elásticamente, preferentemente este compuesto del mismo. Mediante una reducción de la distancia vertical del fondo de estante del dispositivo de liofilización, el recipiente 11 puede ser comprimido de esta manera en el sentido de su extensión vertical. De esta manera, los cierres 19 pueden ser forzados de una primera posición enclavada a una segunda posición enclavada en la que cierran herméticamente el sistema de doble cámara 3. Durante dicho proceso, el elemento de cierre 13 permeable a los gases no es desprendido del recipiente 11, de modo que el mismo permanece cerrado libre de gérmenes. Por supuesto también es posible retirar, primeramente, el recipiente 11 del dispositivo de liofilización y en una segunda etapa forzar los cierres 19 de manera apropiada a su segunda posición enclavada. Ello se puede producir todavía fuera de la sala blanca o después de un nuevo esclusado a la primera u otra sala blanca.

Después que los cierres 19 han sido forzados a su segunda posición enclavada, pueden ser cerrados mediante un cierre de originalidad. En este caso, los cierre 19 permanecen en el sistema de doble cámara 3 y el cierre de originalidad es colocado sobre los cierres 19. Tiene el propósito de indicar en un uso del sistema de cámara doble 3 si los cierres 19 han sido nuevamente abiertos después del cierre definitivo en la línea de producción o si tiene el cierre original. En tal sentido, en los cierres de originalidad se trata de cierres de garantía que indican al usuario la hermeticidad intacta de la primera cámara 5 de los sistemas de doble cámara 3 y del mismo modo también indican que el contenido de la cámara 5 no ha sido contaminado o adulterado.

Durante la liofilización, el sistema de doble cámara 3 está embutido en el recipiente 11 y protegido con seguridad contra radiación térmica perniciosa u otras influencias perturbadoras.

Después de la liofilización y el cierre de la primera cámara 5, el recipiente 11 debe ser, eventualmente, abierto nuevamente para que sean accesibles los sistemas de doble cámara 3. Se llena una segunda cámara 5'. Ellos posible de manera particularmente sencilla cuando el cargador 9 es invertido. En este caso se ha previsto que el cargador 9 comprenda los sistemas de doble cámara 3 de tal manera que los mismos sean retenidos con seguridad independientemente de la orientación del cargador 9. De esta manera está garantizado que el sistema de doble cámara 3 no se deslice fuera del mismo, incluso al invertir el cargador 9. Después de invertir el cargador 9, el mismo es introducido, preferentemente, de nuevo al recipiente 11, siendo ahora accesible a través de la apertura del recipiente 11 una segunda cámara 5' del sistema de doble cámara 3.

La figura 4 muestra, esquemáticamente, el llenado de la segunda cámara 5' del sistema de doble cámara 3. Las piezas iguales y funcionalmente iguales están señaladas con las mismas referencias, de modo que, en este sentido, se puede remitir a la descripción precedente. También aquí se ha previsto, nuevamente, un dispositivo de entrega 15 mediante el cual en la segunda cámara 5 del sistema de doble cámara 3 se puede introducir un segundo medio L2. En el segundo medio L2 se puede tratar de otra solución de una sustancia activa y/o auxiliar, sin embargo también se puede tratar también de un diluyente, preferentemente puro, o de una mezcla de diluyentes.

Después del llenado de la segunda cámara 5' del sistema de doble cámara 3 también ésta puede ser cerrada.

La figura 5 muestra, esquemáticamente, la etapa del cierre de la segunda cámara 5' del sistema de doble cámara 3. Las piezas iguales y funcionalmente iguales están señaladas con las mismas referencias, de modo que, en este sentido, se remite a la descripción precedente. La segunda cámara 5' es cerrada con la ayuda de un segundo dispositivo de cierre 21 mediante un elemento de cierre que aquí, por ejemplo, está configurado como tapón 23. Este puede ser trasladado, preferentemente, al sistema de doble cámara 3, de modo que por su intermedio se pueden introducir fuerzas de compresión a la segunda cámara 5' y, finalmente, al elemento separador 7, que conducen a una activación del sistema de doble cámara 3. Es preferente un tapón 23 configurado como tapón roscado. De esta manera puede actuar como elemento como pistón, pudiendo un vástago de pistón, no mostrado, engranar con ayuda de una rosca exterior en la rosca interior del tapón roscado 23. Así, de manera muy sencilla se pueden introducir fuerzas de compresión, que producen una activación de los sistemas de doble cámara 3, a la segunda cámara 5' y, de este modo, en forma mediata al elemento separador 7. Después del cierre de la segunda cámara 5', el recipiente 11 es cerrado nuevamente y esclusado de la sala blanca. También es posible prescindir del cierre del recipiente 11 y, opcionalmente, esclusar el recipiente 11 abierto de la sala blanca, o esclusar sólo el cargador 9 o, incluso, los sistemas de doble cámara 3 individuales. O sea que, debido a que ambas cámaras 5, 5' de los sistemas de doble cámara 3 están cerrados herméticamente, no es necesario que los sistemas de doble cámara 3 continúen permaneciendo en un entorno estéril y/o aséptico.

Después de todo, se muestra que los procedimientos de fabricación según la invención son ventajosos respecto de procesos conocidos para el llenado de sistemas de doble cámara. Según la invención es posible para una empresa fabricante farmacéutica usar una forma de empaque estandarizada directamente en líneas de llenado normalizadas. En este caso, se pueden envasar productos destinados a la liofilización en instalaciones diseñadas para sistemas preesterilizados. En procesos conocidos, para el llenado de sistemas de doble cámara en relación con materiales que deben ser suministrados a una liofilización se usan cargadores metálicos pesados y caros que son reutilizados y,

consecuentemente, deben ser autoclavados costosamente. En el presente caso, en vez de tales cargadores se usan durante todo proceso de llenado una forma de empaque estandarizada que, preferentemente, es usada por única vez y después eliminada. Gracias a que el sistema portador puede ser sellado permeable a los gases pero no penetrable para gérmenes, virus y bacterias, es posible disponer el llenado y el liofilizado de manera descentralizada, lo que posibilita 5 realizar el liofilizado en un entorno no estéril. En este proceso, el contenido del sistema portador permanece estéril en todo momento. El sistema portador puede interactuar de manera particularmente sencilla con los cierres 19 de suyos conocidos conformados como tapones de liofilización cuando al menos el recipiente 11 contenga un plástico elásticamente deformable, o bien se compone, preferentemente, del mismo. De este modo es posible combinar las 10 ventajas del sistema portador con las ventajas de los cierres 19 de suyos conocidos. En particular, debido a la deformabilidad elástica del recipiente 11 los mismos pueden ser forzados de manera muy sencilla y del modo de suyo conocido de una primera posición enclavada a una segunda posición enclavada en la que cierran herméticamente una cámaras 5 de los sistemas de doble cámara 3. Si el recipiente 11 es sellado antes de la liofilización mediante un elemento de cierre 13 permeable a los gases, en la carga y descarga semiautomática, automática o manual del liofilizador se manipulan solamente recipientes cerrados higiénicamente, de manera que también aquí existe un riesgo 15 de contaminación ostensiblemente reducido que lo que es del caso en los procesos conocidos.

REIVINDICACIONES

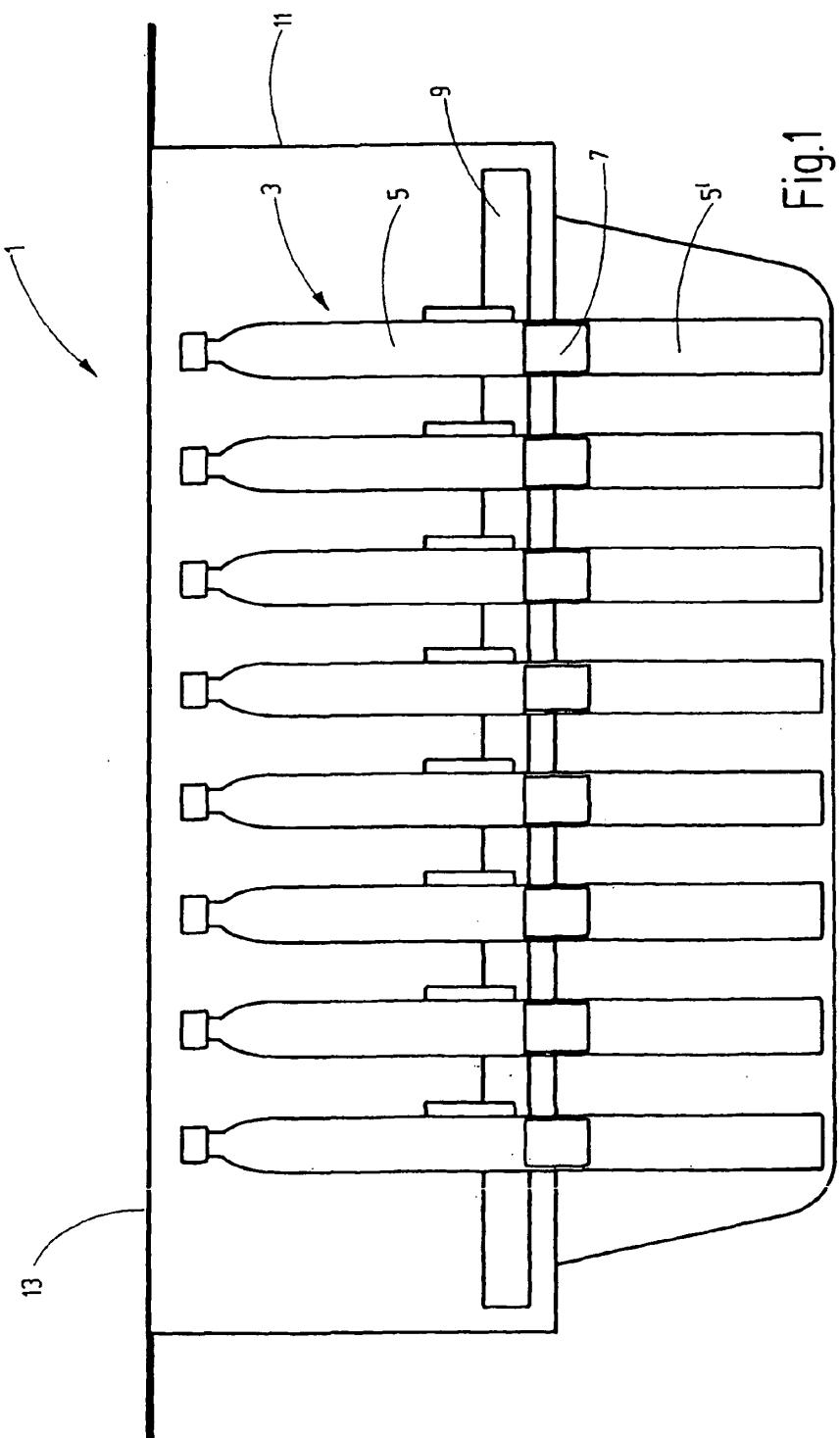
1. Procedimiento para el llenado de sistemas de doble cámara (3) en sistemas portadores (1) preesterilizables, caracterizado por las etapas siguientes:
 - puesta a disposición de al menos un sistema de doble cámara esterilizado (3), en cada caso con un elemento de separación (7) que separa ambas cámaras (5, 5') una de la otra en un cargador (9) que aloja el al menos un sistema de doble cámara (3), estando el cargador (9) dispuesto en un recipiente sellado (11) mediante un elemento de cierre (13);
 - introducción del recipiente (11) a una sala blanca;
 - apertura del recipiente (11) y llenado de una primera cámara (5) del al menos un sistema de doble cámara (3);
 - cierre de la primera cámara (5) del al menos un sistema de doble cámara (3) mediante un elemento de cierre (19) permeable a los gases;
 - liofilización de la solución (L1) contenida en la primera cámara (5) del al menos un sistema de doble cámara (3);
 - cierre de la primera cámara (5) del al menos un sistema de doble cámara (3) mediante un elemento de cierre (19);
 - llenado de una segunda cámara (5') del al menos un sistema de doble cámara (3);
 - cierre de la segunda cámara (5') del al menos un sistema de doble cámara (3);
 - descarga de la sala blanca.
2. Procedimiento para el llenado de sistemas de doble cámara (3) en sistemas portadores (1) preesterilizables, caracterizado por las etapas siguientes:
 - Puesta a disposición de al menos un sistema de doble cámara esterilizado (3), en cada caso con un elemento de separación (7) que separa ambas cámaras (5, 5') una de la otra en un cargador (9) que aloja el al menos un sistema de doble cámara (3), estando el cargador (9) dispuesto en un recipiente sellado (11) mediante un elemento de cierre (13),
 - introducción del recipiente (11) a una sala blanca;
 - Apertura del recipiente (11) y llenado de una primera cámara (5) del al menos un sistema de doble cámara (3);
 - cierre de la primera cámara (5) del al menos un sistema de doble cámara (3) mediante un elemento de cierre (19) permeable a los gases;
 - cierre del recipiente (11) mediante un elemento de cierre (13) permeable a los gases;
 - liofilización de la solución (L1) contenida en la primera cámara (5) del al meno un sistema de doble cámara;
 - cierra de la primera cámara (5) del al menos un sistema de doble cámara (3) mediante un elemento de cierre (19);
 - apertura del recipiente (11) y llenado de una segunda cámara (5') del al menos un sistema de doble cámara (3);
 - cierre de la segunda cámara (5') del al menos un sistema de doble cámara (3);
 - descargo de la sala blanca.
3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque el cargador (9) comprende plástico, compuesto, preferentemente, de plástico.
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el recipiente (11) comprende plástico, compuesto, preferentemente, de plástico.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el plástico es deformable elásticamente.
6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 a 5, caracterizado porque el recipiente (11) es esclusado de una sala blanca después del llenado de la primera cámara (5) del al menos un sistema de doble cámara (3) y el cierre de la primera cámara y del recipiente mediante un elemento de cierre (13) permeable a los gases e introducido en un dispositivo para la liofilización dispuesto fuera de la sala blanca en el que se produce la liofilización, y porque el recipiente (11) es retirado del dispositivo después de la liofilización y esclusado nuevamente a una sala blanca.
7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque el dispositivo de liofilización mismo no es estéril y/o aséptico.
8. Dispositivo según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el cargador (9) es invertido después

del cierre de la primera cámara (5) y antes del llenado de la segunda cámara (5') del al menos un sistema de doble cámara (3).

9. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la primera cámara (5) del al menos un sistema de doble cámara (3) puede ser cerrado mediante un cierre de originalidad.

5 10. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la segunda cámara (5') del al menos un sistema de doble cámara (3) puede ser cerrado mediante un tapón (23).

11. Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque la segunda cámara (5) del al menos un sistema de doble cámara puede ser cerrado mediante un tapón roscado (23).



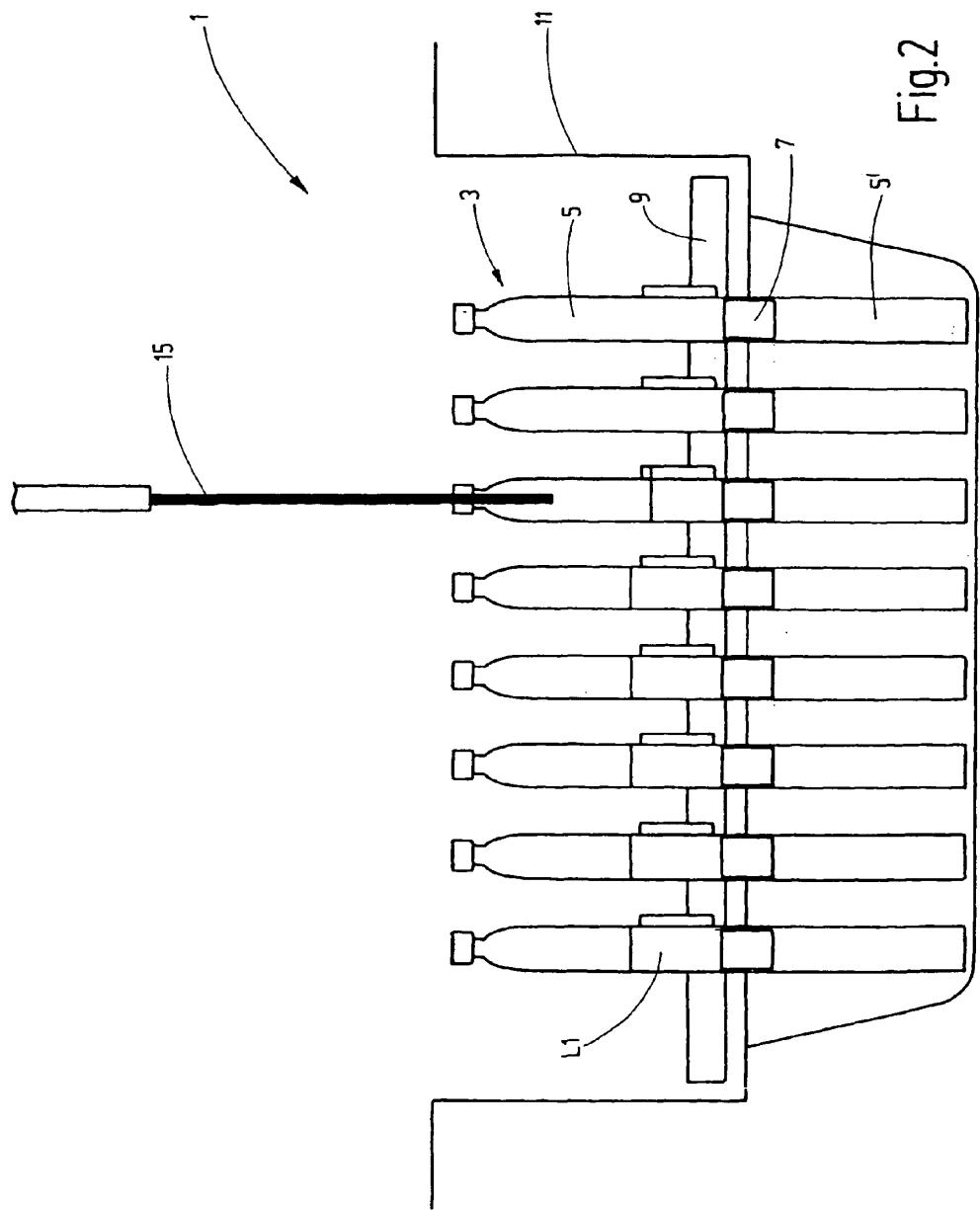
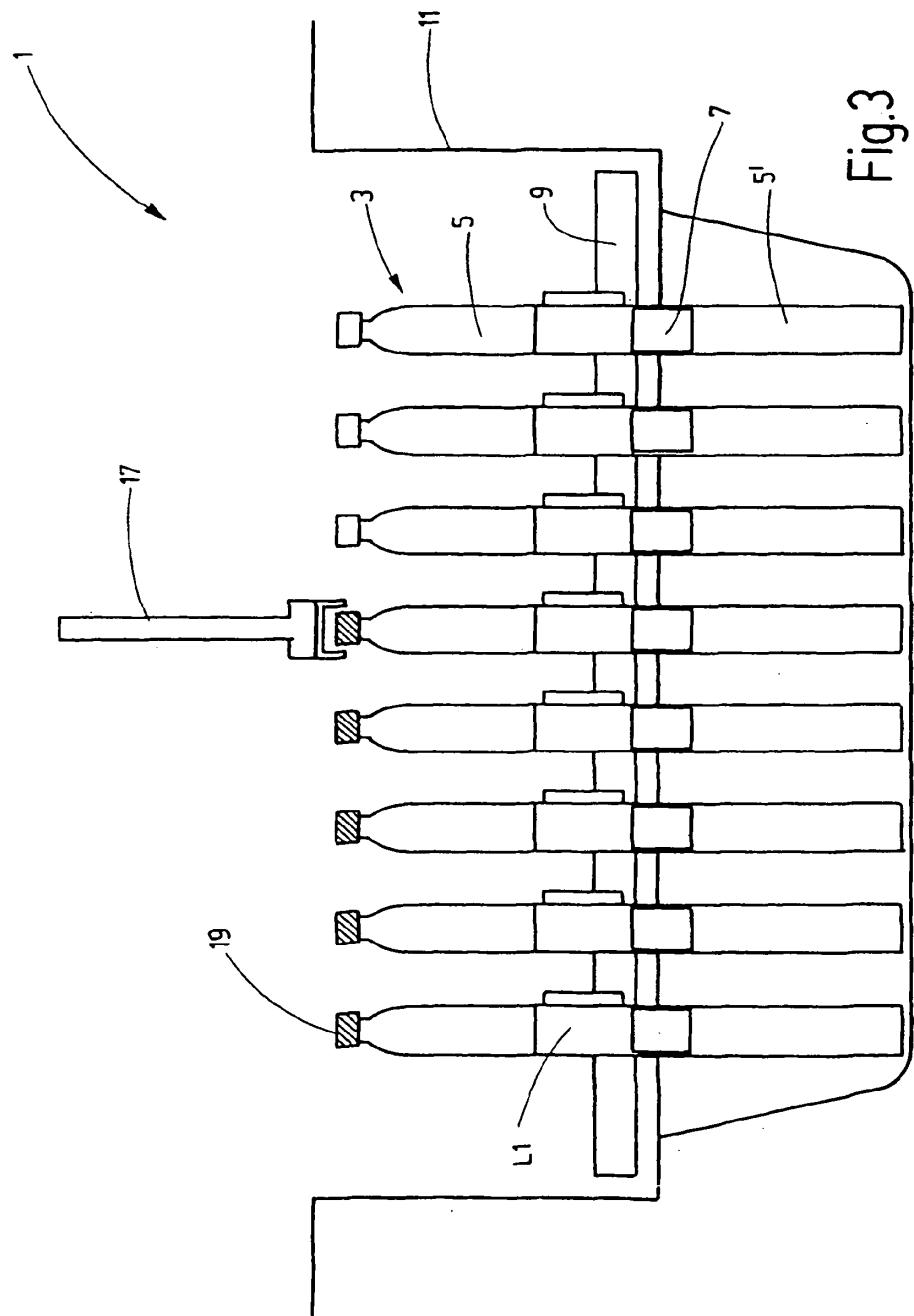


Fig.2



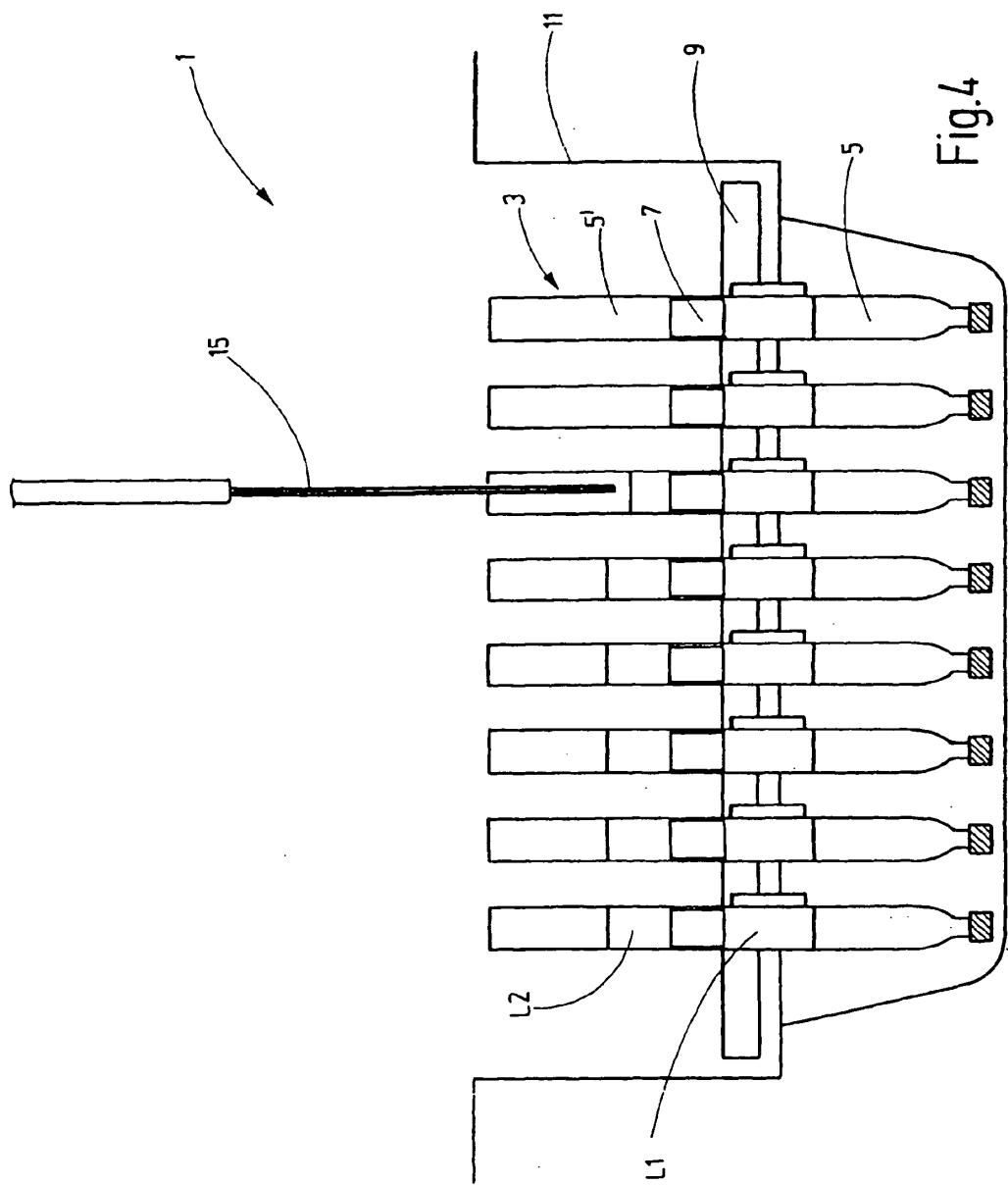


Fig. 4

