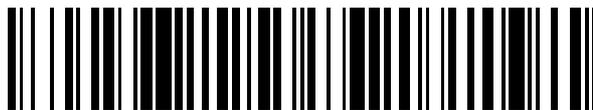


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 758 362**

21 Número de solicitud: 201831060

51 Int. Cl.:

**B65B 1/08** (2006.01)

**B65B 1/32** (2006.01)

**B65B 31/02** (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

**02.11.2018**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**05.05.2020**

Fecha de modificación de las reivindicaciones:

**09.12.2020**

Fecha de concesión:

**22.03.2021**

45 Fecha de publicación de la concesión:

**29.03.2021**

73 Titular/es:

**LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A.**

**(100.0%)**

**C/ Julián Camarillo, 35  
28037 Madrid (Madrid) ES**

72 Inventor/es:

**GUTIERRO ADURIZ, Ibón;  
GARCÍA AMO, María y  
CEBADERA MIRANDA, Elena**

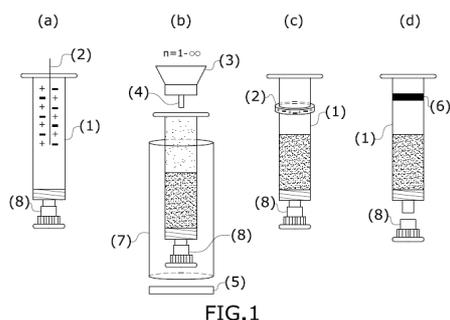
74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

54 Título: **Procedimiento para el llenado de sólidos en contenedores farmacéuticos y sellado de los mismos en condiciones estériles**

57 Resumen:

Procedimiento estéril para el llenado de sólidos en contenedores farmacéuticos y sellado de los mismos en condiciones estériles, entre los que se encuentran jeringas, viales, cápsulas, ampollas, dispositivos monodosis o cartuchos que han sido llenados con sustancias sólidas seleccionadas del grupo formado por polvo, gránulos, pellets, nanopartículas o micropartículas, obteniendo la estanqueidad de estos contenedores. Más particularmente, el procedimiento consigue evitar la adherencia de las citadas sustancias a los laterales de los contenedores farmacéuticos, garantizando así la estanqueidad del sellado del contenedor, así como la exactitud del peso de sólido dosificado al contenedor.



ES 2 758 362 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015.  
Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para el llenado de sólidos en contenedores farmacéuticos y sellado de los mismos en condiciones estériles

### **Campo de la invención**

- 5 La presente invención se encuadra en el campo del llenado y sellado en condiciones estériles de contenedores farmacéuticos entre los que se encuentran jeringas, viales, cápsulas, ampollas, dispositivos monodosis o cartuchos que han sido llenados con sustancias sólidas seleccionadas del grupo formado por polvo, gránulos, pellets, nanopartículas o micropartículas, obteniendo la estanqueidad de estas sustancias sólidas.
- 10 Más particularmente, el campo de la invención se trata de un procedimiento para el llenado y sellado de contenedores farmacéuticos que han sido llenados con una o más sustancias farmacéuticas sólidas estériles o excipientes estériles dosificados y preparados en un ambiente aséptico que consigue evitar la adherencia de las citadas sustancias a los laterales de los contenedores farmacéuticos, garantizando así la estanqueidad del sellado del
- 15 contenedor.

### **Estado del arte.**

- En la industria farmacéutica, el proceso de llenado de contenedores farmacéuticos suele realizarse con sustancias farmacéuticas líquidas y/o sólidos liofilizados, ya que son mucho más fáciles de manejar y entrañan menos problemas a la hora de proceder a su dosificación
- 20 que el uso de sólidos como pueden ser polvo, gránulos, pellets, nanopartículas o micropartículas entre otros. La utilización de sólidos como los citados anteriormente en el proceso de llenado de los contenedores cuenta con el gran inconveniente de que dichos sólidos tienden a adherirse a las paredes o al cuerpo de los contenedores, impidiendo o al menos dificultando la creación de la necesaria estanqueidad en el sellado del recipiente.
- 25 Esta adherencia a las paredes o al cuerpo, además de evitar la estanqueidad deseada, conlleva la contaminación de dichos contenedores y la pérdida de las dosis, ya que los contenedores en los que se observa tal adherencia a las paredes deben ser desechados, debido a que, al quedar parte del sólido en la zona de sellado de las paredes del contenedor, no se puede conocer con exactitud la cantidad de sólido que se va a suministrar
- 30 al paciente. Por otro lado, con respecto a la contaminación, al quedar adherido el sólido dosificado a las paredes de dicha zona de sellado, el tapón utilizado para proceder con el sellado del contenedor no cierra de manera hermética, por lo que no va a poder evitar la entrada de sustancias del ambiente al interior del contenedor y no va a asegurar la

integridad del producto, pudiendo variar sus propiedades físico-químicas y microbiológicas afectando a la calidad del medicamento. Éste es el mayor de los inconvenientes con el que se puede encontrar la industria farmacéutica en este campo debido a las estrictas condiciones que imponen las normativas de dicha industria, que además debe cumplir con las normas conocidas como Normas Correctas de Fabricación (NCF) o en inglés *Good Manufacturing Practices* (GMPs).

Otra preocupación para la industria farmacéutica consiste en asegurar la integridad del cierre, lo cual también afecta a nivel de seguridad, pues pequeñas pérdidas del medicamento pueden afectar a la seguridad del personal sanitario que lo manipula. Se entiende por integridad la capacidad de un sistema de cierre de un envase para mantener la esterilidad y la calidad del producto de productos farmacéuticos, biológicos y de vacunas estériles finales a lo largo de su propia vida. Así mismo, se entiende por producto estéril aquel libre de microorganismos cuya composición es uno o más de los elementos expuestos a condiciones asépticas y, que finalmente, componen el producto farmacéutico terminado estéril. Estos elementos incluyen los contenedores, cierres y componentes del producto farmacéutico terminado.

En la dosificación del polvo en los contenedores farmacéuticos hay que tener en cuenta varios factores que afectan a la limpieza de las paredes interiores de éstos, ya que la falta de esta limpieza tiene como consecuencia su contaminación. Estos factores son los mencionados a continuación:

- La carga estática de las paredes de los contenedores farmacéuticos utilizados para el llenado, así como la carga estática del sólido que es dosificado en ellos: Si se da el caso de que las cargas de las paredes y del sólido son opuestas, el sólido dosificado se adherirá a las paredes de los contenedores.
- La energía cinética que tanto el sólido dosificado como los elementos que están en contacto el mismo adquieren cuando el sólido cae al interior de los contenedores: Cuanto mayor sea la altura a la que caiga el sólido a dosificar en caída libre hasta el fondo de los contenedores, mayor será la energía cinética que adquiera, el sólido y los elementos por rozamiento con el mismo
- La longitud de las agujas del dispensador (también llamado “nozzle”) que se utilicen para la dosificación, ya que cuanto más largo sea el dispensador y más se aproxime al nivel superior del sólido dosificado en el contenedor, menos energía cinética

tendrá. Además, el dispensador conduce el sólido dosificado a una zona alejada de la superficie de las paredes del contenedor utilizado. La distancia idónea entre el sólido dosificado y la punta del dispensador va a depender de la dosis de la velocidad de dosificación y de la densidad del sólido utilizado en la dosificación.

5

- La reconducción del aire desplazado en el interior de los contenedores. Este fenómeno está relacionado con la energía cinética del sólido dosificado al ser liberado en el interior del contenedor. Durante la dosificación, la irrupción del sólido en el interior del contenedor desplaza al aire del interior del contenedor hacia arriba. Este sólido desplazado es un sólido lleno de partículas en suspensión. Por ello, se puede considerar el dispensador como una "chimenea" que aleja dicha corriente de aire de las paredes interiores, preservándolas de esta contaminación.

10

- El uso de grandes corrientes de flujo de aire (unidireccional o de régimen turbulento) en las cabinas o lugares de llenado exigido por las Farmacopeas internacionales para asegurar la eliminación de cualquier partícula ajena al proceso de llenado y sellado aséptico que pueda contaminar el producto final. El uso de estas corrientes de flujo de aire hace que el llenado con sustancias sólidas sea bastante dificultoso, ya que se genera una perturbación que hace que el sólido se adhiera a las paredes del contenedor utilizado para el llenado.

15

20

Para poder eliminar la adherencia del sólido a las paredes del contenedor, una de las medidas a tomar es proceder a llevar a cabo un proceso de ionización tanto del contenedor como del sólido a rellenar en el mismo. En la presente invención, se utilizan indistintamente los términos "proceso", "etapa" y "fase", así como los términos "ionización" y "desionización" o "ionizador" y "desionizador".

25

La ionización es un fenómeno químico o físico mediante el cual se producen iones. Los iones son átomos o moléculas cargadas eléctricamente debido al exceso o falta de electrones respecto a un átomo o molécula neutra. A la especie química con más electrones que el átomo o molécula neutros se le llama anión, y posee una carga neta negativa, y a la que tiene menos electrones catión, teniendo una carga neta positiva.

30

El proceso de ionización empleado en la presente invención se utiliza tanto para neutralizar la carga electrostática del contenedor farmacéutico que va a ser llenado con el sólido farmacéutico, como para neutralizar la carga electrostática del sólido a dosificar; es decir,

tanto el continente como el contenido. Así mismo, esta ionización se utiliza también para neutralizar los elementos de los equipos de dosificación y taponado que entran en contacto con el contenedor y/o el polvo. Para ello, el ionizador genera iones de ambas polaridades que son proyectados a la superficie del objeto que se desea neutralizar, donde se recombinan los iones de signos opuestos y se rechazan los del mismo signo. A lo largo del presente documento, por “ionizador” se entenderá cualquier elemento o dispositivo que sea capaz de ionizar las moléculas de aire circundante, para que a continuación sean proyectadas sobre una superficie que tiene cargas eléctricas estáticas con objeto de neutralizar dichas cargas, y en consecuencia ionizar dicha superficie.

5 Sin embargo, únicamente con este proceso de ionización no es posible evitar el grave problema de adherencia a los laterales del contenedor que se produce durante el proceso de llenado de los contenedores con los sólidos, ya que cuando tiene lugar el llenado del sólido a través del nozzle, la energía cinética que lleva el sólido genera unas turbulencias dentro del recipiente que finalmente causan de nuevo que parte del sólido se adhiera a las paredes o al cuerpo del contenedor.

15 En cuanto al estado del arte, los documentos citados a continuación describen la técnica de la ionización que provoca una neutralización de cargas eléctricas aplicada a diversas situaciones:

Así encontramos, la publicación de patente estadounidense US 2016/0200461 A1 solicitada por VANRX Pharmasystems INC., que describe un método para el llenado volumétrico y sellado aséptico de contenedores tales como viales, botellas, jeringas y ampollas con un producto farmacéutico líquido (que puede liofilizarse posteriormente) en un recinto de ambiente controlado. En dicha publicación hacen referencia a la preocupación de los materiales con los que se fabrican los contenedores, ya sea vidrio o materiales poliméricos, ya que los contenedores de vidrio sufren roturas, arañazos, y emisión de partículas debido a las colisiones entre ellos. Por otro lado, los contenedores de materiales poliméricos son más resistentes que los de vidrio, aunque sufren defectos cosméticos como arañazos, siendo potenciales defectos que pueden perjudicar a la calidad del producto farmacéutico debido a colisiones.

30 Una diferencia sustancial que presenta la presente invención con respecto al documento indicado es que los compuestos que se manejan son sustancias sólidas que son mucho más difíciles de dosificar puesto que están muy cargadas y tienen una superficie específica mayor. Además, en el documento citado anteriormente el proceso de sellado consta de dos

etapas, una parcial y una segunda íntegra debido a la necesidad de liofilizar tras el primer sellado parcial, mientras que en la presente invención el proceso de sellado se realiza en una sola etapa con un sellado íntegro, sin necesidad de recurrir a etapas posteriores de sellado.

5

Adicionalmente, hay que señalar que, el proceso de llenado de sustancias sólidas es mucho más complejo debido a que las sustancias sólidas se quedan adheridas a las paredes de los contenedores farmacéuticos, perjudicando la precisión en la dosificación siendo más relevante en contenedores de pequeño calibre donde es necesario dosificar pequeñas cantidades de medicamentos de forma muy precisa. Este aspecto se soluciona con el procedimiento propuesto en la presente invención, ya que hay que tener en cuenta que, para la industria farmacéutica, un error en el llenado del principio activo puede provocar que los pacientes perciban una dosis inadecuada de producto.

10

15

Esto supone un grave inconveniente en el llenado de contenedores con sólidos debido al problema de la adherencia de citado sólido al cuerpo de los contenedores. Por este motivo, en la mayoría de los procedimientos utilizados a día de hoy en la industria farmacéutica es obligatoria la cualificación del equipo donde nos asegure que la cantidad dosificada es la adecuada. Además, se incorporan durante el envasado diversos controles en proceso para verificar la cantidad efectiva de llenado de todos los contenedores farmacéuticos. Un control habitual es mediante la pesada de los contenedores que permite rectificar o desechar aquellos en los que la cantidad de sustancia farmacéutica, ya sea medicamento o principio activo, no cumpla con la precisión de pesada requerida. Los controles en proceso pueden ser 100% o estadísticos; estos últimos se realizan cada cierto tiempo para comprobar la dosificación. Estos controles suponen un elevado coste productivo y económico necesario para controlar la precisión de la dosificación de los productos.

20

25

30

En cuanto a la eliminación de la carga electrostática, se encuentran varios tipos de ionizadores para acabar con este problema. Estos ionizadores tienen diversas formas, como pueden ser en anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador, entre otros. Para el objeto de esta invención, estos ionizadores se pueden instalar en la maquinaria utilizada para el proceso de llenado produciendo iones de ambas polaridades para neutralizar la superficie de los contenedores o productos, o también se pueden colocar en las áreas de envasado, sala o aisladores, concretamente en el techo de

35

éstos para que así se produzca una ionización que neutralice tanto el medio ambiente como el flujo de aire del área eliminando el problema de las cargas estáticas.

5 Con respecto a la eliminación de la carga estática de sólidos mediante ionizadores, encontramos varios documentos citados a continuación:

10 El documento de patente europea EP 2711096 A2 solicitada por TRINC Corporation trata de un dispositivo para la eliminación de la carga electroestática y suciedad de objetos como una película, hoja, vidrio, ropa, papel o similares. Dicho dispositivo comprende un contenedor grande con una abertura en la parte superior y otra en la parte inferior para aspirar y descargar el polvo y un contenedor pequeño de forma cilíndrica o cónica dentro del contenedor grande. Este pequeño contenedor está construido para generar una corriente ciclón y corriente tornado dentro de él, y consta de al menos un generador de iones mediante descarga en corona. Este generador de iones consiste en unas agujas de 15 descarga eléctrica que están dispuestas o bien encima o bien dentro del pequeño contenedor. El pequeño contenedor consta de aberturas de inyección de aire a través de las cuales se inyecta aire comprimido, así como de unos generadores ultrasónicos dentro o fuera del pequeño contenedor para que el polvo vibre y poder separarlo del objeto deseado una vez que ha sido neutralizado por el generador de iones. Este polvo puede ser recogido 20 mediante succión a vacío dentro del contenedor grande.

La presente invención, en cambio, trata de la desionización tanto del contenedor como del polvo previo al envasado para evitar la adherencia del polvo a las paredes del contenedor durante el proceso de llenado y así realizar un sellado íntegro. Además, como factor de 25 seguridad se realiza una desionización sobre y/o en el interior del contenedor para despegar el posible remanente de polvo adherido a las paredes de la zona de sellado.

La presente invención, además, utiliza también un ionizador, ya sea en anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador, para eliminar la 30 electricidad estática pero lo hace tanto del sólido en polvo como del contenedor a utilizar, cosa que no realiza la patente europea EP 2711096 A2, ya que ésta únicamente se centra en la ionización del polvo y no ioniza el contenedor. Otra diferencia sustancial de la presente invención con esta publicación se basa en que esta patente europea EP 2711096 utiliza aire comprimido para facilitar la succión mientras que la presente invención no necesita corriente 35 de aire y, si la requiere, debería ser un gas portador estéril. Dentro de los gases portadores

estériles, la corriente de nitrógeno ionizada presenta ventajas que se comentarán más adelante.

Un hándicap caracterizador de la presente invención es la necesidad de realizar la desionización en ambientes estériles, por lo que es obligatoria la utilización de gases portadores estériles. Cabe destacar que esta condición de esterilidad del gas portador, no afecta al proceso de desionización.

Por otro lado, la patente europea EP 2711096 A2 se diferencia de la presente invención en que, aunque para ambas es importante eliminar la carga electrostática del sólido, esta publicación no menciona detalladamente el método con el que lo lleva a cabo, mencionando únicamente el uso de un generador de iones como son unas agujas de descarga para desionizar, sin mencionar el problema que provocan las agujas de descarga eléctrica cuando se acercan a cualquier sólido, como es que se produce un fenómeno de combustión que quema el producto generando impurezas y alterando la composición fisicoquímica del producto.

El documento de patente japonesa JP 2005001818 A solicitada por YMS KK hace referencia a un dispositivo de suministro de polvo y un dispositivo de transporte de aire capaz de alimentar el polvo cargado fluido y el polvo cargado. Este dispositivo comprende una tolva equipada con medios de aireación equipados a su vez con un diafragma microporoso para airear el polvo en la tolva. El aire para la aireación es pre-ionizado por un dispositivo de ionización tal como puede ser un dispositivo de descarga de corona. Para la aireación se utiliza aire comprimido proporcionado a través de un compresor de aire. Este aire comprimido se ioniza mediante un dispositivo de ionización de aire que comprende un dispositivo de descarga de corona o similar. Cuando la aireación es realizada por el aire ionizado, el aire ionizado neutraliza o elimina la carga superficial del polvo, de modo que la carga superficial del polvo cargado desaparece. Además, cuando la aireación hace que el polvo en la tolva infle aire y se forma una capa de aire entre el polvo y la pared interna de la tolva, se impide que el polvo se recargue de nuevo. Por otro lado, este documento hace referencia a un nozzle o aguja de succión hecha de material conductor que forma parte del dispositivo de transporte de aire. El nozzle nunca es de dosificación.

En la presente invención, por el contrario, se procede a la ionización por un lado de la sustancia sólida y por otro lado del contenedor farmacéutico, para lo cual se utiliza una corriente de gas portador estéril, como gas ionizado; generalmente una corriente de nitrógeno estéril. Otra diferencia de la presente invención con esta patente japonesa se

encuentra en el nozzle o aguja: en el caso de esta patente japonesa, hace referencia a un nozzle de succión hecho con material conductor, mientras que, en la presente invención, el nozzle es una aguja dispensadora y no está formada por material conductor. Por el contrario a esta patente japonesa, la presente invención utiliza también un ionizador, ya sea en anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador o de cualquier otro tipo, para neutralizar la carga electrostática tanto del contenedor que va a ser llenado como del sólido a dosificar, mientras que la patente japonesa únicamente menciona el uso de un dispositivo para ionizar de descarga de corona o similar.

10

El modelo de utilidad chino CN 203265193U a nombre de Meech Static Eliminators Shanghai Co LTD hace referencia al campo técnico de la electricidad estática y la eliminación de polvo de la pared interna de unas botellas, previo al llenado como limpieza del contenedor, para ello utiliza una aguja de iones con aire comprimido para eliminar la electricidad estática y quitar el polvo adherido a las paredes de la botella. El dispositivo descrito en este modelo de utilidad consiste en una aguja, un primer tubo que conecta la aguja y un segundo tubo para conectar el cable eléctrico, cuyos dos extremos tienen un hilo interno o un hilo externo respectivamente. La punta de la aguja y el segundo tubo están atornillados y fijados entre sí, teniendo la punta de la aguja, el primer tubo y el segundo tubo un paso interior interconectado para el paso de aire, y el segundo tubo tiene además al menos dos hilos, de modo que el hilo de paso está también comunicado con el taladro interno del primer tubo. El tubo presenta uniformemente agujeros de alambre entre la pared interior y la exterior, cada uno de estos agujeros forma un extremo generador de iones en un extremo del segundo tubo que se ajusta en el primer miembro del tubo. Los iones se pueden introducir en la superficie del objeto propuesto a través de la aguja de iones y con la ayuda del aire comprimido.

15

20

25

30

35

En la presente invención, por el contrario, el ionizador puede ser de cualquier tipo, en anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o incluso un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador, no siendo necesario que sea en aguja como comenta específicamente el modelo de utilidad chino. Además este modelo de utilidad cuenta con la ayuda de aire comprimido para realizar el desplazamiento de los iones, mientras que la presente invención puede utilizar o no una corriente de gas portador estéril pudiendo ser nitrógeno o aire comprimidos estériles no sólo para facilitar el proceso de ionización al ayudar a la dosificación del sólido sino también para mantenerlas condiciones de esterilidad necesarias que se requieren en

estos procedimientos de la industria farmacéutica al generar una atmósfera inerte en el interior de los contenedores. Por otro lado, el modelo de utilidad habla de la limpieza de botellas con polvo previo al llenado, por el contrario, en la presente invención se habla de desionización y limpieza de paredes tras el llenado y aplica a contenedores más pequeños que las botellas como son jeringas, viales, cápsulas, ampollas, dispositivos mono dosis o cartuchos, siendo éstos más difíciles de llenar con un sólido como el polvo.

La publicación de patente internacional WO 2016/185230 A2 solicitada por 3P Innovation Limited describe un aparato y método para el llenado de contenedores farmacéuticos como son jeringas, viales, cápsulas, cartuchos y blisters con material farmacéutico en polvo mediante vibración. Este aparato cuenta con un soporte para el contenedor farmacéutico, un depósito para contener sustancia farmacéutica en polvo, este depósito está en contacto con un nozzle o aguja de llenado encargada de llenar el contenedor farmacéutico con la sustancia farmacéutica en polvo, y un dispositivo de vibración piezo-eléctrico. Esta publicación hace referencia a la ventaja que presenta el uso de un cilindro que comprenda un material eléctricamente conductor, que puede estar conectado a tierra a través de la célula de pesada, lo cual puede ayudar a disipar la carga estática de los recipientes farmacéuticos de plástico para conseguir un mejor proceso de llenado del polvo sin comprometer la limpieza. Sin embargo, la invención descrita en ese documento no sería necesario que el material fuera eléctricamente conductor, ya que se trata de un procedimiento de llenado a través de la boca del contenedor por lo que no se produciría el problema de la estanqueidad que sí se da cuando se procede al llenado por la parte trasera de dicho contenedor.

La presente invención, en cambio, se refiere a un procedimiento para el sellado de contenedores farmacéuticos que son llenados con sustancias sólidas farmacéuticas, y dicho llenado se realiza en condiciones asépticas sin necesidad de esterilización terminal, mientras que la publicación internacional WO 2016/185230 A2 se describe un llenado a través de la boca del contenedor según se puede observar en la figura número 2. Por otro lado, esta publicación internacional menciona únicamente el llenado de recipientes farmacéuticos de plástico como contenedores, mientras que la presente invención abarca todo tipo de materiales, como materiales poliméricos o vidrio, que componen el contenedor. Además, la publicación internacional menciona un cilindro o puck con un material eléctricamente conductor para disipar la carga estática de los recipientes farmacéuticos a utilizar, mientras que, en la presente invención, la existencia de un cilindro que actúe como

soporte del contenedor es un elemento opcional, no relacionado con el problema que se pretende resolver, y que además está dirigido a otras diversas funciones, tales como:

- El uso de dicho elemento para la manipulación del contenedor sin que haya contacto con él.

5

- El cilindro protege el proceso de las corrientes de aire al formar parte de la “campana de exclusión”.

10

- Se trata de un elemento de sustentación vertical del contenedor sobre la célula de pesada para realizar una pesada precisa.

Además, en la presente invención es posible utilizar cualquier ionizador, sea de la forma que sea, es decir: anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador que se puede instalar en el equipo de envasado previo a su llenado, durante el llenado y posterior al llenado usando o no un gas portador estéril, mientras que la invención descrita en la citada publicación internacional únicamente trata de un cilindro (puck) con material eléctricamente conductivo que puede disipar la carga estática del contenedor plástico usado durante su llenado.

15

## 20 **Resumen de la invención**

En consecuencia, el problema a ser resuelto en la presente invención es el de proporcionar un procedimiento para el llenado de contenedores farmacéuticos que pueden adoptar la forma de viales, cápsulas, ampollas, dispositivos monodosis, inhaladores, botellas, cartuchos blíster, sobres, bolsas, tubos de ensayo, tubos de tipo Eppendorf® y jeringas. Las jeringas de la presente invención pueden ser con aguja o con cono tipo catéter, o cono Luer tipo Luer lock, es decir con boquilla sin rosca o con boquilla tipo rosca hembra o macho, respectivamente. Para el objeto de la presente invención se entiende por “cono Luer” a la boquilla tipo cono inventada por Wülfing Luer con una conicidad típica del 6% que puede ser tipo macho o hembra en función del acople. Asimismo, se entiende por “cono Luer lock” a la boquilla tipo cono inventada por el alemán Wülfing Luer con cierre roscado de ajuste hermético.

25

30

Los compuestos de los contenedores de la presente invención son materiales como plásticos de distinta composición, tales como poliolefinas y ciclopolefinas, polipropileno,

polibutadieno, polietileno, poliestireno, policloruro de vinilo, poliacrilonitrilo, poliamidas, etc., poliésteres (que contienen el grupo funcional éster en su cadena principal: poli(tereftalato de etileno), policarbonato), polímeros acrílicos (polo(metacrilato de metilo), poliacrilonitrilo), resinas termopásticas (poliacetales y polihaloestilenos), poliuretanos, resinas formaldehido  
 5 (resina fenol, resina urea), fenoplastos, aminoplastos, tioplastos, resinas duroplásticas (poliéster insaturado, poliuretanos), siliconas polivinildénicos, derivados de la celulosa, policarbonatos, y mezclas de todos ellos, etc. Alternativamente, el recipiente también puede ser metálico, por ejemplo, de acero o titanio apto para la administración de fármacos, de  
 10 vidrio, cristal, etc., con sólidos en condiciones estériles que supere los problemas existentes en el estado de la técnica, y en particular que eviten la adherencia del sólido a las paredes del contenedor, asegurando al mismo tiempo el sellado hermético del mismo.

A su vez, tanto el cilindro o puck, como la tolva y el nozzle o aguja, estarán preferiblemente compuestos de materiales diversos no conductores tales como distintos plásticos, como por ejemplo polieteretercetona (PEEK), vidrio, piedra, resina, cristal, aunque también pueden  
 15 estar compuestos de materiales conductores conectados a tierra como acero o titanio, etc.

Tantos los materiales utilizados para el contenedor como los materiales del cilindro deben ser estancos, inertes, poco permeables o impermeables, que no absorban y/o adsorban el producto contenido, no rugosos y libres de partículas.

La solución al problema expuesto en la presente invención se basa en que los inventores  
 20 han encontrado que tal problema puede ser solucionado satisfactoriamente mediante las siguientes técnicas, que pueden ser aplicadas independientemente o en cualquier combinación:

Por un lado, ionizando tanto el sólido como del contenedor farmacéutico donde va a ser depositado, además de ionizar los elementos de los equipos de dosificación y taponado que  
 25 entra en contacto con el contenedor y/o el polvo. en una o más etapas del procedimiento de llenado, con objeto de evitar que el sólido tienda a adherirse a las paredes del contenedor, así como que las paredes del contenedor tiendan a atraer a las partículas de sólido, de manera que la única tendencia del sólido sea la de caer hacia al fondo del contenedor y no se deposite en sus paredes. Esta técnica de desionización se puede aplicar tanto al  
 30 contenedor y al sólido por separado, como al contenedor con producto en su interior. Esta última forma de desionización se puede aplicar tantas veces como pasos de envasado y taponado tenga el proceso.;

Por otro lado, controlando el potencial aplicado a los ionizadores, que debe ser tal que la carga electrostática resultante en las paredes del contenedor y/o el sólido dispensado debe ser preferiblemente inferior a 2.000 V, más preferiblemente inferior a 500 V, y lo más preferiblemente inferior a 200 V.

- 5 Y por otro lado, de forma preferida el llenado del contenedor farmacéutico con el sólido se realiza utilizando una aguja dispensadora cuya punta o extremo dosificador se encuentra, a lo largo de toda la etapa de llenado, a una altura comprendida entre 1 a 3 mm por encima de la superficie del sólido depositado en el fondo del recipiente, de manera que se eviten turbulencias que pudieran elevar el sólido depositado hacia las paredes. Y aunque este
- 10 fenómeno de turbulencias se llegara a dar en alguna medida, la ionización tanto del sólido como de las paredes interiores del contenedor hará que tales partículas elevadas vuelvan a depositarse en el fondo del recipiente, sin pérdidas sustanciales del producto en las paredes del contenedor.

En consecuencia, en un primer aspecto la invención se dirige a un procedimiento para el

15 llenado en condiciones estériles de contenedores farmacéuticos con sólidos que comprende las etapas de:

- a) proporcionar un contenedor farmacéutico (1) que tiene unas paredes y un fondo,
- b) dispensar el sólido en el contenedor farmacéutico (1) mediante una aguja dispensadora (4), controlando gravimétricamente el peso de sólido dispensado en el
- 20 contenedor (1); y
- c) sellar el contenedor farmacéutico mediante un tapón (6),

caracterizado porque, en al menos una de las etapas a), b) y c), o una pluralidad de las mismas en cualquier combinación, las cargas eléctricas estáticas existentes en las paredes interiores del contenedor (1) y/o en el sólido dispensado son neutralizadas mediante un

25 ionizador (2) para evitar que el sólido tienda a adherirse a las paredes interiores del contenedor (1), y también caracterizado porque el potencial de ionización aplicado por el ionizador (2) es tal que la carga electrostática de las paredes interiores del contenedor (1) y/o del sólido dispensado tras cada ionización es inferior a 2.000 voltios.

En un segundo aspecto, la invención se dirige a un contenedor (1) que contiene un producto

30 sólido, en el que el producto sólido ha sido dispensado en el contenedor utilizando el método descrito.

Para el caso de la ionización en el caso de barra/anillo, preferiblemente se volverá a ionizar con aguja con o sin corriente de gas.

De manera general, a lo largo de la presente descripción, el llenado se realiza preferiblemente mediante una aguja dispensadora cuya punta o extremo dosificador se encuentra, a lo largo de toda la etapa de llenado, a una altura de 1 a 3 mm por encima de la superficie del sólido depositado en el fondo del contenedor, con objeto de evitar la generación de turbulencias que pudieran elevar el sólido hacia las paredes del contenedor.

Este procedimiento presenta dos ventajas. Por un lado, la ventaja de conseguir precisión en el llenado de sustancias en un único contenedor incluso en el caso de que se utilicen dos o más estaciones de llenado, al evitar la adherencia de dichas sustancias sólidas a los laterales del contenedor. Por otro lado, la ventaja de asegurar la integridad de sellado del contenedor farmacéutico, hecho especialmente importante en el caso de los medicamentos ya que evita tanto la entrada de agentes extraños al contenedor que contaminarían el producto como la salida de producto al exterior afectando a la dosis efectiva de producto.

Adicionalmente, la presente invención soluciona también el problema de las cargas estáticas producidas por las colisiones generadas por los contenedores utilizados para el llenado, ya sean de vidrio o de material polimérico, en un ambiente estéril que generalmente está sometido a flujos laminares o turbulentos lo que aumenta el movimiento y dispersión de cargas electrostáticas.

Si bien la invención es aplicable en general a compuestos sólidos pulverulentos de cualquier naturaleza, sin embargo, este procedimiento es particularmente aplicable a sólidos que tengan la siguiente distribución de tamaños de partícula:

$$D_{10} \geq 20 \text{ micras}$$

$$70 \text{ micras} \leq D_{50} \leq 110 \text{ micras}$$

$$150 \text{ micras} \leq D_{90} \leq 215 \text{ micras}$$

donde  $D_{10}$  indica el valor medio del tamaño de partícula que divide a la población exactamente en dos mitades iguales, estando un 50% de la distribución por encima de este valor, y un 50% por debajo. En general, a lo largo de la presente memoria descriptiva, un valor denominado "d<sub>0,X</sub>" o "D<sub>x</sub>" representa la fracción en masa del fármaco con tamaños de partícula por debajo del valor especificado, teniendo un rango de 0,0 a 1,0. Según esta definición, un valor de d<sub>0,1</sub> o D<sub>10</sub> significa que el 10% de la masa total de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula igual o inferior a 10 micras.

35

Y óptimamente es aplicable a sólidos que tengan la siguiente distribución de tamaños de partícula:

$D_{10} \geq 25$  micras

$100 \text{ micras} \leq D_{50} \leq 155 \text{ micras}$

5  $245 \text{ micras} \leq D_{90} \leq 325 \text{ micras}$

Ejemplos de este tipo de compuestos son la risperidona, paliperidona, fentanilo, olanzaprona, letrozol, aripiprazol, anastrozol, asenaprona, brexiprazol, caripracina, clozaprona, iloperidona, lurasidona, quetiaprona, ziprasidona, entre otros incluyendo cualquier derivado, metabolito o sal (como pamoato o palmitato) solos o en combinación.

Otros ejemplos de este tipo de compuestos también son polímeros biocompatibles del tipo poliácido láctico, (PLA), poliácido glicólico (PGA) y sus copolímeros poliácido láctico-co-glicólico (PLGA) incluyendo cualquier derivado o copolímero, solos o en combinación.

15

### Breve descripción de las figuras

Las figuras que acompaña a la presente invención, sirven para ilustrar la naturaleza de la misma. Estas figuras se incluyen solamente con fines ilustrativos y no han de ser interpretadas como limitaciones a la invención que aquí se reivindica. Con respecto al fenómeno de ionización, la presente invención propone distintos métodos a llevar a cabo, mostrando algunos de ellos en las figuras 1 a 7 que se describen a continuación. Con el objeto de interpretar adecuadamente las figuras, el fenómeno de ionización se representa por los signos alternos positivos (+) y negativos (-) teniendo en cuenta que esta corriente de iones de diferente signo, pueden ir acompañados o no de una corriente de gas portador estéril, a pesar de que este último punto no esté representado como tal en las figuras.

Figura 1: La figura 1 ilustra una realización particular del procedimiento de llenado y sellado aséptico de acuerdo con la presente invención, en el que el contenedor farmacéutico representado es, en este caso, una jeringa macho (1) que permanece taponada con una tapa de la boquilla (8) durante todo el proceso. La jeringa (1) se somete a una primera etapa de ionización (a) con la ayuda de un ionizador (2), que puede ser en anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador, si bien en este

caso se representa uno en aguja. A continuación, la jeringa macho (1) pasa a la estación de llenado (b), pudiendo existir en el procedimiento de la invención múltiples estaciones de llenado, en particular si existen múltiples sólidos a ser llenados en la jeringa. En dicha estación, la jeringa, que puede estar opcionalmente insertada en un cilindro (7), se pesa con una célula de pesada (5) durante el llenado, el cual tiene lugar gracias a una tolva (3) y a un nozzle o aguja dispensadora (4). Tras el llenado, la jeringa macho (1) es sometida a otra etapa de ionización (c) mediante un ionizador (2) provisto en dicha etapa ya sea anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador, si bien en este caso se representa uno en anillo. Por último, la jeringa macho (1), es trasladada a una estación de sellado (d) donde se cerrará herméticamente por su parte superior con un tapón (6).

Figura 2: Otra realización particular del procedimiento de la presente invención, en la que se ha sustituido como contenedor farmacéutico (1) la jeringa macho de la Figura 1 por una jeringa hembra.

Figura 3: Realización particular del procedimiento de la presente invención, que se ha sustituido como contenedor farmacéutico (1) la jeringa por un tubo de tipo Eppendorf®, es sometido a una etapa de ionización (a) gracias a la presencia en dicha etapa de un ionizador (2) ya sea anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador, en este caso se trata de un ionizador en aguja. Posteriormente se traslada a la estación de llenado (b), pudiendo existir múltiples estaciones de llenado, en la que se cuenta con la presencia de un ionizador (2) en anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador, siendo en esta ocasión un filtro ionizador. Además del ionizador, en esta etapa se encuentran una célula de pesada (5), una tolva (3) y un nozzle o aguja dispensadora (4). Por último, tras el llenado el tubo de tipo Eppendorf® es sometido a un proceso de ionización mediante anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador, siendo en este caso un ionizador en barra (2).

Figura 4: Realización particular del procedimiento de la presente invención en el que el contenedor representado es, en este caso, una jeringa con aguja (1) pretaponada con la tapa de la boquilla (8) durante todo el proceso de sellado, que se somete a un primer

proceso de ionización (a) con la ayuda de un ionizador (2) que puede ser en anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador, si bien en este caso se representa uno en aguja. A continuación, la jeringa con aguja (1) pasa a la estación de llenado (b), pudiendo existir en el procedimiento descrito en la presente invención múltiples estaciones de llenado, en particular si existen múltiples sólidos a ser llenados en la jeringa. En dicha estación, la jeringa con aguja, que puede estar opcionalmente insertada en un cilindro (7), se pesa con una célula de pesada (5) durante el llenado, el cual tiene lugar gracias a una tolva (3) y a un nozzle o aguja dispensadora (4).

Tras el llenado, la jeringa con aguja (1) es sometida a otra etapa de ionización (c) mediante un ionizador (2), que puede ser en anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador, si bien en este caso se representa uno en anillo. Por último, la jeringa con aguja (1), es trasladada a una estación de sellado (d) donde se cerrará herméticamente por su parte superior con un tapón (6), mientras es sometida a una fase de ionización adicional mediante un ionizador (2) provisto en dicha etapa, que puede ser en anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador, siendo en esta ocasión una ionizador en barra.

Figura 5: Otra realización particular del procedimiento de la presente invención en el que el contenedor representado es, en este caso, una jeringa hembra (1) taponada durante todo el proceso con una tapa de la boquilla (8), se somete a un primer proceso de ionización (a) con la ayuda de un ionizador (2) que puede ser en anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador, si bien en este caso se representa uno en anillo. A continuación, la jeringa hembra (1) pasa a la estación de llenado (b), pudiendo existir en el procedimiento descrito en la presente invención múltiples estaciones de llenado, en particular si existen múltiples sólidos a ser llenados en la jeringa. En dicha estación la jeringa, que puede estar opcionalmente insertada en un cilindro (7), se pesa con una célula de pesada (5) durante el llenado, el cual tiene lugar gracias a una tolva (3) y a un nozzle o aguja dispensadora (4). Tras producirse el llenado, la jeringa pasa a un proceso de ionización (c) gracias a un ionizador (2) ya sea en anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador, si bien en este caso se representa uno en aguja. Por último, la jeringa hembra (1), es trasladada a una estación de sellado (d)

donde se cerrará herméticamente por su parte superior con un tapón (6) mientras es sometida a una fase de desionización adicional mediante un ionizador (2), provisto en dicha etapa, que puede ser en anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador, en este caso, se trata de un ionizador en barra.

Figura 6: Otra realización particular del procedimiento de la presente invención en el que el contenedor representado es, en esta ocasión, un cartucho (1), se somete a un primer proceso de ionización (a) con la ayuda de un ionizador (2) que puede ser en anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador, si bien en el presente caso se representa uno en aguja. El cartucho (1) pasa a continuación a la estación de llenado (b), pudiendo existir en el procedimiento descrito en la presente invención múltiples estaciones de llenado, en particular si existen múltiples sólidos a ser llenados en el cartucho. En dicha estación, el cartucho se pesa con una célula de pesada (5) durante el llenado, el cual tiene lugar gracias a una tolva (3) y a un nozzle o aguja dispensadora (4). Por último, el cartucho (1), que puede estar opcionalmente insertado en un cilindro (7), es trasladado a una estación ionización donde actuará un ionizador (2) provisto en dicha etapa, que puede ser en anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador, si bien en este caso se presenta uno en barra.

Figura 7: Realización particular del procedimiento de la presente invención en el que el contenedor representado es, en este caso, una jeringa hembra pretaponada (1) que es sometida primeramente a un proceso de ionización (a) con la ayuda de un ionizador (2) en anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador, si bien en el presente caso se representa uno en anillo. Tras esto la jeringa que se llena por su extremo roscado, se encuentra en la estación de llenado (b), pudiendo existir en el procedimiento descrito en la presente invención múltiples estaciones de llenado, en particular si existen múltiples sólidos a ser llenados en la jeringa. En dicha estación, la jeringa, que puede estar opcionalmente insertada en un cilindro (7), se pesa con una célula de pesada (5) durante el llenado, el cual tiene lugar gracias a una tolva (3) y a un nozzle o aguja dispensadora (4). Tras el llenado, la jeringa hembra (1) es sometida a otra fase de ionización (c) mediante un ionizador (2) ya sea anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar

aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador, tratándose en este caso de un ionizador en barra).

### **Descripción detallada de la invención.**

- 5 El llenado de sustancias sólidas ya sea mediante llenado volumétrico o gravimétrico como pueden ser polvo, gránulos, pellets, nanopartículas o micropartículas en contenedores farmacéuticos de pequeño tamaño como son viales, cápsulas, ampollas, dispositivos monodosis, inhaladores, botellas, cartuchos blíster, sobres, bolsas, tubos de ensayo, tubos de tipo Eppendorf® y jeringas (con boquilla tipo rosca hembra o macho, o sin rosca) y de
- 10 distinto material, como plásticos de distinta composición, tales como poliolefinas y ciclopolefinas, polipropileno, polibutadieno, polietileno, poliestireno, policloruro de vinilo, poliacrilonitrilo, poliamidas, etc., poliésteres (que contienen el grupo funcional éster en su cadena principal: poli(tereftalato de etileno), policarbonato), polímeros acrílicos (polo(metacrilato de metilo), poliacrilonitrilo), resinas termopásticas (poliacetales y
- 15 polihaloestilenos), poliuretanos, resinas formaldehído (resina fenol, resina urea), fenoplastos, aminoplastos, tioplastos, resinas duroplásticas (poliéster insaturado, poliuretanos), siliconas polivinildénicos, derivados de la celulosa, policarbonatos, y mezclas de todos ellos, etc., alternativamente, el recipiente también puede ser metálico, por ejemplo, de acero o titanio apto para la administración de fármacos, de vidrio, cristal, entre otros, supone en la
- 20 actualidad un serio problema para la industria farmacéutica debido al gran inconveniente que presenta la adherencia de dichas sustancias a las paredes de la zona de sellado de los contenedores utilizados. Esta adherencia implica importantes inconvenientes para citada industria ya que debe cumplir con la normativa indicada en las diferentes Farmacopeas internacionales, además de cumplir con las normas de correcta fabricación (conocidas por
- 25 las siglas NCF). La presente invención se centra en solucionar los problemas relacionados con la adherencia de dichas sustancias sólidas a las paredes de los contenedores utilizados para el llenado, ya que esta adherencia dificulta tanto el proceso de llenado como de sellado aséptico. Para el proceso de llenado y sellado aséptico al que hace referencia la presente invención se utilizan únicamente sustancias sólidas como las citadas anteriormente.
- 30 Las Farmacopeas internacionales exigen para los llenados y sellados asépticos la presencia de grandes corrientes de flujo de aire (unidireccional o de régimen turbulento) que aseguren la eliminación de cualquier partícula ajena al proceso que pueda contaminar el producto final. El uso de estas corrientes de flujo de aire hace que el llenado con sustancias sólidas

sea bastante dificultoso, ya que se genera una perturbación que hace que el sólido se adhiera a las paredes del contenedor utilizado para el llenado.

5 Al adherirse las sustancias sólidas dosificadas a las paredes de la zona de sellado de los contenedores, éstas no son capaces de unirse en la zona de la boca del contenedor evitando así el fenómeno de estanqueidad necesario. La falta de estanqueidad conlleva dos graves problemas como son la pérdida de dosis de la sustancia sólida dosificada y la contaminación del contenedor utilizado en el llenado.

10 La pérdida de dosis hace que haya una imprecisión en la administración del producto farmacéutico, ya que al quedar las sustancias sólidas adheridas a las paredes de la zona de sellado del contenedor éstas serán medidas por la célula de pesada indicando la cantidad precisa de producto que debe administrarse al paciente, pero a la hora de producirse la administración a dicho paciente, éste recibirá una menor dosis de la indicada ya que las  
15 sustancias sólidas adheridas a los laterales del contenedor no serán administradas al paciente, quedando pegadas a dichos laterales.

Con respecto a la contaminación del contenedor que se ha utilizado para el llenado, este es, quizás, el más grave de los inconvenientes que puede obtenerse de la falta de estanqueidad  
20 producida por la adherencia a las paredes de la zona de sellado ya que afecta a la integridad del medicamento y al impacto sobre la salud del paciente que recibe el producto farmacéutico. Al sellar el contenedor con el tapón, si las paredes del contenedor tienen en la zona de sellado sustancias sólidas adheridas, éstas seguirán en dicha zona una vez sellado el contenedor, lo que hace que el tapón no pueda asegurar la integridad del producto sellado  
25 ya que podría entrar cualquier tipo de sustancia del medio ajeno al producto tras la etapa de taponado. La contaminación microbiana es un tema muy serio para las empresas farmacéuticas ya que sus productos son campos ideales para la proliferación de microorganismos como bacterias, hongos o levaduras.. Un producto teóricamente estéril pero contaminado, puede derivar en el deterioro de dicho producto, en la pérdida del  
30 potencial de éste producto, pueden producirse reacciones pirogénicas después de ser administrados al paciente, particularmente en parenterales, infección y colonización de microorganismos en el paciente, teniendo el riesgo de sufrir una infección secundaria. Cualquier microorganismo, ya sea patógeno o no patógeno, que se encuentre en un producto farmacéutico supuestamente estéril es un peligro.

35

Observando los importantes problemas que origina la falta de estanqueidad, la presente invención ofrece una solución a la adherencia de las sustancias sólidas a los laterales de la zona de sellado del contenedor farmacéutico al obtener la estanqueidad de dicha sustancia. Para favorecer la estanqueidad de las sustancias sólidas, se procede a la utilización de dos métodos, como son el control de la altura de la aguja de dispensación y la ionización tanto del contenedor farmacéutico utilizado para el llenado como de la sustancia sólida a dosificar, así como la ionización de los elementos de los equipos de dosificación y taponado que entra en contacto con la jeringa y/o el polvo.

10 Como se ha mencionado en el estado del arte, hay una serie de factores que afectan a la adherencia de sólidos a las paredes interiores del contenedor, entre estos factores se encuentra la longitud del nozzle. Cuanto más largo sea el nozzle y más se aproxime al nivel superior del polvo en el contenedor, menor energía cinética tendrá. Además, el nozzle conduce el polvo a una zona alejada a la superficie de las paredes de sellado. Los inventores de la presente invención han encontrado que la distancia idónea entre el polvo y la punta del nozzle depende de las dosis, velocidad de dosificación y densidad del polvo, aunque típicamente es de entre 1 y 3 mm, más preferiblemente alrededor de 2mm. La presente invención propone varias opciones en cuanto a la altura del nozzle:

20 - La primera de ellas se basa en contar con un nozzle con una altura (h) exacta de éste con respecto al fondo del contenedor. En este caso el proceso de llenado se realiza por la parte trasera de éste, es decir, cuando el contenedor se trata de una jeringa, en la boca o extremo de mayor diámetro. Siempre se debe respetar una altura h mínima entre el sólido que se dosifica y el nozzle, siendo esta altura (h) de 2mm.

25 - La segunda opción se trata de mantener siempre el nozzle a una distancia mínima de  $h = 2$  mm con respecto a la sustancia sólida que se va dosificando en el contenedor. Este método supondría que el nozzle no fuera un elemento fijo, sino que fuera móvil pudiendo subir y bajar a medida que se produce el llenado, manteniendo siempre la distancia de 2 mm con la sustancia sólida.

30 - Una alternativa a lo anterior podría consistir en que el nozzle contara con un elemento de contención para evitar que, durante el llenado, el polvo se dispersara por encima de la zona que se está llenando.

35

En cuanto a la ionización, se basa en la solución para evitar las cargas electrostáticas que contienen tanto el contenedor farmacéutico que va a ser llenado como la sustancia sólida con la que se va a llenar. Las paredes del contenedor y el sólido tienen carga estática, en el caso de que estas cargas sean de signos opuestos, el sólido se adherirá a las paredes internas del contenedor. Es por este motivo por el cual se lleva a cabo la ionización tanto del contenedor como del sólido.

Hay dos tipos de cargas electrostáticas, las negativas que son electrones de los átomos de los elementos químicos, y las positivas que equivalen a la acción de los protones del núcleo atómico privados de los electrones de la última capa. Los electrones que se encuentran en la superficie de un material aislante no pueden disiparse fácilmente mientras no tengan una vía conductora a tierra, es por este motivo por el cual el cilindro es un elemento conductor como se ha comentado anteriormente. Al no poder circular con facilidad dan lugar a la denominada electricidad estática. Los electrones tienen libertad de movimientos de una molécula a otra en los conductores, pero los protones son inseparables del átomo y no pueden moverse a menos que lo haga el propio átomo. La magnitud de la carga electrostática está relacionada con la posición o distancia relativa entre sí de los materiales en la serie y su signo está determinado por la propensión de un material a ceder o ganar electrones que es lo que en realidad indica tal serie.

La presente invención utiliza cualquier tipo de ionizador, como puede ser en anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador. Por ejemplo, puede utilizarse una barra, para ionizar y que se neutralice tanto el medio ambiente como el flujo de aire eliminando así las cargas estáticas. El ionizador puede implementarse en la práctica mediante una corriente de gas portador estéril como puede ser de aire comprimido o de nitrógeno  $N_2$ , utilizando preferiblemente una corriente de nitrógeno, la cual tiene las siguientes funciones y/o ventajas:

- Esta corriente de nitrógeno sirve como vehículo de desplazamiento de los iones generados en los electrodos de los elementos de ionización que ionizan el aire circundante, produciendo iones que son arrastrados por la corriente de  $N_2$ . Estos iones positivos y negativos son generados mediante la alimentación de corriente alterna que, a través de un transformador, se eleva a valores de hasta 8.000 voltios con una corriente casi despreciable (4mA). Las superficies tratadas de esta manera acaban teniendo una carga neutra, debido a la recombinación de cargas de diferente signo y repulsión de cargas de igual signo.

- Generador de una atmósfera inerte en el interior de los contenedores al desplazar el oxígeno de su interior y preservando así al producto del efecto oxidativo del mismo. La introducción de un gas inerte en un recipiente, conocido como inertización, se basa en la reducción del porcentaje de oxígeno por debajo de la concentración límite de oxígeno (C. L. O).
- Medio de arrastre en el efecto barrido en el interior de los contenedores. La generación de iones de forma alterna elimina las fuerzas de estática que adhieren el polvo a las paredes del contenedor. Esto provoca que el sólido se mantenga en la posición en la que se encuentra, pero sin ninguna adhesión al contenedor o entre el mismo sólido. Es entonces cuando una leve corriente de aire (0,1-0,8 l/min) realiza un efecto barrido con ese sólido ahora disgregado.

Con respecto al fenómeno de ionización, la presente invención propone distintos métodos a llevar a cabo, mostrados en las figuras 1 - 7 adjuntas, en el que el contenedor farmacéutico está representado de forma no limitativa como una jeringa de tipo macho o hembra, una jeringa con aguja, un cartucho o carpule o un tubo de tipo Eppendorf®. El uso de ionizadores se puede realizar con cualquier tipo de ionizador (acompañado o no de una corriente de gas portador estéril), como puede ser en anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador, como por ejemplo una barra, para ionizar y que se neutralice tanto el medio ambiente como el flujo de aire eliminando así las cargas estáticas. En el caso de aisladores, y de acuerdo con una realización preferida, antes de la operación de dosificación expuesta en la presente invención, se requiere una esterilización con peróxido de hidrógeno nebulizado o vaporizado o mezcla de peróxido de hidrógeno con ácido peracético.

En cuanto se extrae de la bandeja el contenedor farmacéutico, éste tiene una carga electrostática altísima (más de 30.000 Voltios). Esto es debido al continuo roce entre el contenedor y la bandeja. Es por ello que, como se muestra en las diversas figuras, tanto antes de introducir el contenedor dentro del cilindro, como una vez que ha sido introducido, los contenedores son preferiblemente expuestos a un ionizador sin importar de qué tipo sea y a una corriente de gas portador estéril. Como puede ser de nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas o de aire comprimido que incide tanto en el interior del contenedor como en la zona de sellado para poder suprimir la carga electrostática que éstos tienen.

La Figura 1 muestra un procedimiento general de llenado aséptico de un contenedor que consta de diversos pasos:

5 El contenedor (1), opcionalmente introducido en un cilindro (7) soporte y taponado con una tapa de la boquilla (8), es sometido a una etapa de ionización (a) mediante un ionizador (2), sea del tipo que sea, por ejemplo, en anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador, o cualquier otro tipo de ionizador. El ionizador (2) sirve para poder eliminar la carga electrostática del contenedor tanto en las paredes interiores como en la zona de sellado. Este ionizador puede aplicarse o no junto con una corriente de gas portador estéril tal como nitrógeno, que lleva moléculas de aire ionizadas o de aire comprimido que porta moléculas de aire ionizadas, aunque más preferiblemente se utiliza la corriente de nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas. La corriente de nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas utilizada alcanza tanto el interior del contenedor como la zona de sellado; con estos dos procesos de ionización (la ionización con ionizador y la aplicación opcional de corriente de gas estéril) se consigue eliminar las cargas electrostáticas del contenedor para poder proceder así a su llenado.

10 Tras el proceso de ionización (a), la jeringa (1) pasa a la estación de llenado aséptico (b). En esta etapa se lleva a cabo el llenado aséptico del contenedor (1) con la sustancia sólida. Para este proceso se requiere del uso de una tolva (3) donde se encuentra la sustancia sólida a dosificar y de una aguja dispensadora o nozzle (4) por el cual se dosifica dicha sustancia sólida. También se necesita una célula de pesada (5) para medir la cantidad de sustancia sólida que se dosifica con exactitud. En esta estación se puede encontrar o no una corriente de gas portador estéril como aire comprimido o de nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas, preferiblemente nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas para que sirva de vehículo a los iones. Habrá tantas estaciones de llenado como productos deseen llenarse o combinaciones de los mismos.

25 Tras producirse el llenado del contenedor (1) con el sólido, éste es sometido a una etapa de desionización (c) mediante un desionizador (2) pudiendo ser en anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador. Junto con el ionizador, se puede o no aplicar una corriente de gas portador estéril como puede ser aire comprimido o nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas; preferiblemente se utiliza nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas y evitar de este modo la adherencia del sólido a las paredes de la zona de sellado del contenedor (1).

Finalmente, se encuentra la estación de sellado aséptico (d), en la que se introduce el tapón (6) para sellar el contenedor. En esta última estación se puede utilizar o no una corriente de gas portador estéril como aire comprimido o una corriente de nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas preferiblemente.

5 La Figura 2 muestra otra realización del proceso de ionización que consta de cuatro etapas:

La primera etapa trata de un proceso de ionización (a) semejante al de la figura 1, en el que se puede introducir o no una corriente de gas portador estéril como puede ser nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas o aire comprimido que lleva moléculas de aire ionizadas en el contenedor (1), la jeringa ha sido previamente taponada con la tapa de la boquilla (8) y  
10 opcionalmente puede ser introducido en el cilindro (7) portador. Esta corriente de gas portador estéril se emplea junto con un ionizador (2), ya sea en anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador. La corriente y el ionizador (2) alcanzan tanto el interior del contenedor (1) como la zona de sellado; en la  
15 presente figura, la corriente de gas portador estéril utilizada es preferiblemente una corriente de nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas. Tras el uso de esta corriente, el contenedor queda libre de cargas electrostáticas para comenzar con su llenado.

Para la segunda etapa del proceso descrito, el contenedor (1) pasa a la estación de llenado aséptico (b) donde se procede al llenado aséptico con el sólido. En esta estación se  
20 encuentran varios elementos como son: una tolva (3) donde se encuentra la sustancia sólida a dosificar, una aguja dispensadora o nozzle o boquilla dispensadora (4) encargada de dispensar el sólido, una célula de pesada (5) para controlar la cantidad exacta de sólido que es dispensado. Habrá tantas estaciones de llenado como productos deseen llenarse o combinaciones de los mismos. Para poder asegurar la limpieza de la zona de sellado se  
25 utiliza una tercera etapa, que se trata de una etapa de ionización (c) en la que se utiliza un ionizador (2) que puede ser en anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador, pudiendo aplicarse o no conjuntamente una corriente de gas portador estéril como puede ser de nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas o  
30 de aire comprimido para así poder acabar con la adherencia del sólido a los laterales del contenedor en la zona de sellado. Se utiliza preferiblemente una corriente de nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas para que sirva como vehículo de desplazamiento de los iones y como medio de arrastre en el efecto barrido, obteniendo en esta estación el

fenómeno de estanqueidad deseado. Habrá diferente número de estaciones de ionización en función de las necesidades de cada producto.

Y con esto, se pasa a la última etapa, se trata de una etapa de sellado (d) en la que se produce el sellado del contenedor con un tapón (6). En esta etapa se emplea o no una corriente de gas portador estéril como nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas preferiblemente, ya que, aunque la zona de sellado se encuentra limpia de sustancias sólidas, es necesario asegurar la limpieza total del contenedor y de que ninguna de las sustancias sólidas dosificadas se adhieren al tapón utilizado para el sellado y a las paredes del contenedor debido a las cargas electrostáticas que se crean por el roce al colocar el contenedor en la selladora.

La Figura 3 muestra otra realización particular del procedimiento de ionización, que consta de las siguientes etapas:

El contenedor (1) es sometido a un proceso de ionización (a), mediante un ionizador (2) sea del tipo que sea en anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador. Este ionizador puede trabajar o no junto con una corriente de gas portador estéril como nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizado o como aire comprimido que porta moléculas de aire ionizadas, aunque más preferiblemente se utiliza la corriente de nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas. El ionizador (2) sirve para poder eliminar la carga electrostática del contenedor tanto en las paredes interiores como en la zona de sellado. Por otro lado, la corriente de nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas utilizada alcanza tanto el interior del contenedor como la zona de sellado; con estos dos procesos de ionización se consigue eliminar las cargas electrostáticas del contenedor para poder proceder así a su llenado.

Posteriormente, tras esta fase de ionización (a), el contenedor (1) pasa a la estación de llenado aséptico (b) donde se procede al llenado aséptico con el sólido. En esta estación se encuentran varios elementos como son, una tolva (3) donde se encuentra la sustancia sólida a dosificar, una aguja dispensadora o nozzle (4) encargado de dispensar el sólido, una célula de pesada (5) para controlar la cantidad exacta de sólido que es dispensado y un ionizador (2) pudiendo ser en anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador. En esta estación se puede encontrar o no una corriente de gas portador estéril como aire comprimido o nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas, preferiblemente nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas para que

sirva de vehículo a los iones. Con esto se asegura que el sólido dosificado no se queda en la zona de sellado. Habrá tantas estaciones de llenado como productos deseen llenarse o combinaciones de los mismos, del mismo modo habrá tantas fases de ionización como sean necesarias.

- 5 Tras ser llenado el contenedor (1) con el sólido en la estación de llenado (b), para poder asegurar la limpieza de la zona de sellado de éste, se lleva a cabo la última etapa, que se trata de un proceso de ionización (c) en el que se utiliza un ionizador (2) ya sea en anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador que  
 10 puede actuar o no junto con una corriente de gas portador estéril como puede ser de nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas o de aire comprimido para así poder acabar con la adherencia del sólido a los laterales del contenedor en la zona de sellado. Se utiliza preferiblemente una corriente de nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas para que sirva como vehículo de desplazamiento de los iones y como medio de arrastre en el efecto  
 15 barrido, obteniendo en esta estación el fenómeno de estanqueidad deseado. Habrá diferente número de estaciones de ionización en función de las necesidades de cada producto.

La Figura 4 muestra otra realización particular del procedimiento descrito en la presente invención:

- El contenedor (1) opcionalmente introducido en un cilindro (7) soporte y previamente  
 20 taponado con la tapa de la boquilla (8), es sometido a un proceso de ionización (a), mediante un ionizador (2) sea del tipo que sea en anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador. Este ionizador puede encontrarse o no junto con una corriente de gas portador estéril como nitrógeno que lleva moléculas de  
 25 aire ionizado o como aire comprimido que porta moléculas de aire ionizadas, aunque más preferiblemente se utiliza la corriente de nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas. El ionizador (2) sirve para poder eliminar la carga electrostática del contenedor tanto en las paredes interiores como en la zona de sellado. Por otro lado, la corriente de nitrógeno que  
 30 lleva moléculas de aire ionizadas utilizada alcanza tanto el interior del contenedor como la zona de sellado; con estos dos procesos de ionización se consigue eliminar las cargas electrostáticas del contenedor para poder proceder así a su llenado.

A continuación de esta fase de ionización (a), el contenedor (1) pasa a la estación de llenado aséptico (b) donde se procede al llenado aséptico con el sólido. Para este proceso se requiere del uso de una tolva (3) donde se encuentra la sustancia sólida a dosificar y de

una aguja dispensadora o nozzle (4) por el cual se dosifica dicha sustancia sólida. También se necesita una célula de pesada (5) para medir la cantidad de sustancia sólida que se dosifica con exactitud. En esta estación se puede encontrar o no una corriente de gas portador estéril como aire comprimido o de nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas, preferiblemente nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas para que sirva de vehículo a los iones. Habrá tantas estaciones de llenado como productos deseen llenarse o combinaciones de los mismos.

Tras ser llenado el contenedor (1) con el sólido en la estación de llenado (b), para poder asegurar la limpieza de la zona de sellado de éste, se realiza una tercera etapa, que se trata de un proceso de ionización (c) en el que se utiliza un ionizador (2) ya sea en anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador. Dicho ionizador puede actuar o no junto con una corriente de gas portador estéril como puede ser de nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas o de aire comprimido para así poder acabar con la adherencia del sólido a los laterales del contenedor en la zona de sellado. Se utiliza preferiblemente una corriente de nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas para que sirva como vehículo de desplazamiento de los iones y como medio de arrastre en el efecto barrido, obteniendo en esta estación el fenómeno de estanqueidad deseado. Habrá diferente número de estaciones de ionización en función de las necesidades de cada producto.

Por último, el contenedor (1), , pasa a la estación de sellado (d) donde tiene lugar su cierre con un tapón (6). En esta etapa se emplea un ionizador (2) que puede ser en anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador que puede actuar o no junto con una corriente de gas portador estéril como nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas preferiblemente, ya que, aunque la zona de sellado se encuentra limpia de sustancias sólidas, es necesario asegurar la limpieza total del contenedor y de que ninguna de las sustancias sólidas dosificadas se adhieren al tapón utilizado para el sellado y a las paredes del contenedor debido a las cargas electrostáticas que se crean por el roce al colocar el contenedor en la selladora.

La Figura 5 expone otra realización particular del procedimiento descrito en la presente invención.

El contenedor (1) que ha sido taponado con la tapa de la boquilla (8) y opcionalmente introducido en un cilindro soporte (7) es sometido a un proceso de ionización (a), mediante

un ionizador (2) sea del tipo que sea en anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador, que se puede encontrar o no junto con una corriente de gas portador estéril como nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizado o como aire comprimido que porta moléculas de aire ionizadas, aunque más preferiblemente se utiliza la corriente de nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas. El ionizador (2) sirve para poder eliminar la carga electrostática del contenedor tanto en las paredes interiores como en la zona de sellado. Por otro lado, la corriente de nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas utilizada alcanza tanto el interior del contenedor como la zona de sellado; con estos dos procesos de ionización se consigue eliminar las cargas electrostáticas del contenedor para poder proceder así a su llenado.

A continuación de este proceso de ionización (a), el contenedor (1) pasa a la estación de llenado aséptico (b) donde se procede al llenado aséptico con el sólido. En esta estación es necesaria la utilización de varios elementos como son, una tolva (3) donde se encuentra la sustancia sólida a dosificar, una aguja dispensadora o nozzle (4) encargado de dispensar el sólido, una célula de pesada (5) para controlar la cantidad exacta de sólido que es dispensado. En esta estación se puede encontrar o no una corriente de gas portador estéril como aire comprimido o de nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas, preferiblemente nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas para que sirva de vehículo a los iones. Con esto se asegura que el sólido dosificado no se queda en la zona de sellado. Habrá tantas estaciones de llenado como productos deseen llenarse o combinaciones de los mismos.

Tras esta etapa de llenado (b), el contenedor es sometido a una etapa de ionización (c) en la que el ionizador (2) se puede encontrar en forma de anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador, que se puede encontrar o no junto con una corriente de gas portador estéril como nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizado o como aire comprimido que porta moléculas de aire ionizadas, aunque más preferiblemente se utiliza la corriente de nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas.

Por último, el contenedor (1) pasa a la estación de sellado (d) donde tiene lugar su cierre con un tapón (6). En esta etapa se emplea también un ionizador (2) que puede ser en anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador que puede actuar o no junto con una corriente de gas portador estéril como aire comprimido o preferiblemente nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas, ya que, aunque la zona de

sellado se encuentra limpia de sustancias sólidas, es necesario asegurar la limpieza total del contenedor y de que ninguna de las sustancias sólidas dosificadas se adhieren al tapón utilizado para el sellado y a las paredes del contenedor debido a las cargas electrostáticas que se crean por el roce al colocar el contenedor en la selladora.

5 La Figura 6 consta de tres etapas:

En el primer proceso, se produce la ionización del contenedor (1) es sometido a un proceso de ionización (a), mediante un ionizador (2) sea del tipo que sea en anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador, junto o no a una  
10 corriente de gas portador estéril como nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizado o como aire comprimido que porta moléculas de aire ionizadas, aunque más preferiblemente se utiliza la corriente de nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas. El ionizador (2) sirve para poder eliminar la carga electrostática del contenedor tanto en las paredes interiores como en la zona de sellado. Por otro lado, la corriente de nitrógeno que lleva moléculas de  
15 aire ionizadas utilizada alcanza tanto el interior del contenedor como la zona de sellado; con estos dos procesos de ionización se consigue eliminar las cargas electrostáticas del contenedor para poder proceder así a su llenado.

Después de este proceso de ionización (a), el contenedor (1) es trasladado a la estación de llenado aséptico (b) donde se procede al llenado aséptico con el sólido. Para este proceso  
20 se requiere del uso de una tolva (3) donde se encuentra la sustancia sólida a dosificar y de una aguja dispensadora o nozzle (4) por el cual se dosifica dicha sustancia sólida. También se necesita una célula de pesada (5) para medir la cantidad de sustancia sólida que se dosifica con exactitud. En esta estación se puede encontrar o no una corriente de gas portador estéril como aire comprimido o de nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas,  
25 preferiblemente nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas para que sirva de vehículo a los iones. Habrá tantas estaciones de llenado como productos deseen llenarse o combinaciones de los mismos.

Por último, el contenedor (1) pasa a la estación de ionización. En esta etapa se emplea un ionizador (2) que puede ser en anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o  
30 nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador que puede actuar o no junto con una corriente de gas portador estéril como nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas preferiblemente, ya que, aunque la zona de sellado se encuentra limpia de sustancias sólidas, es necesario asegurar la limpieza total del contenedor y de que ninguna de las sustancias sólidas

dosificadas se adhieren a las paredes del contenedor debido a las cargas electrostáticas que se crean por el roce al colocar el contenedor en la selladora.

La Figura 7 muestra una realización particular del procedimiento descrito en la presente invención.

5 El contenedor (1) previamente taponado con un tapón (6) y opcionalmente introducido en un cilindro (7) es ionizado en una fase de ionización (a) mediante un ionizador (2) pudiendo ser en anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador. En esta estación se puede encontrar o no una corriente de gas portador estéril  
10 como aire comprimido o nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas, preferiblemente nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas para que sirva de vehículo a los iones.

A continuación, el contenedor se encuentra en la estación de llenado aséptico (b) donde se procede a su llenado aséptico con el sólido deseado mediante la parte de la boquilla. En esta estación es necesaria la utilización de diversos elementos como son, una tolva (3)  
15 donde se encuentra la sustancia sólida a dosificar, una aguja dispensadora o nozzle (4) encargado de dispensar el sólido, una célula de pesada (5) para controlar la cantidad exacta de sólido que es dispensado. Se puede encontrar o no una corriente de gas portador estéril como aire comprimido o nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas, preferiblemente nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas para que sirva de vehículo a los iones. Con  
20 esto se asegura que el sólido dosificado no se queda en la zona de sellado. Habrá tantas estaciones de llenado como productos deseen llenarse o combinaciones de los mismos.

Tras ser llenado el contenedor (1) con el sólido en la estación de llenado (b), para poder asegurar la limpieza de la zona de sellado de éste, se realiza una última etapa, que se trata de un proceso de ionización (c) en el que se utiliza un ionizador (2) ya sea en anillo, barra,  
25 pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador. Pudiéndose encontrarse o no junto a una corriente de gas portador estéril como puede ser de nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas o de aire comprimido para así poder acabar con la adherencia del sólido a los laterales del contenedor en la zona de sellado. Se  
30 utiliza preferiblemente una corriente de nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas para que sirva como vehículo de desplazamiento de los iones y como medio de arrastre en el efecto barrido, obteniendo en esta estación el fenómeno de estanqueidad deseado. Habrá diferente número de estaciones de ionización en función de las necesidades de cada producto.

En las realizaciones preferidas mostradas en las Figuras, se puede llevar a cabo una etapa de ionización adicional del contenedor tras el llenado con la sustancia sólida y justo antes de su sellado con el tapón. Preferiblemente, la ionización se debe realizar también cuando el contenedor se encuentra vacío, antes de su llenado con la sustancia sólida, y más preferiblemente en cada estación del proceso de llenado y sellado debe haber ionizadores para ionizar tanto el contenedor como la sustancia sólida y así evitar su adherencia a las paredes interiores y asegurar la limpieza del contenedor. Estos ionizadores pueden ser de cualquier tipo, ya sea en anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o nozzle, o un filtro ionizador, entre los que también se pueden encontrar aisladores con un ionizador en el techo de dicho aislador. Para facilitar la dosificación se puede utilizar una corriente de gas portador estéril como aire comprimido o de nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas, preferiblemente, la corriente es de nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas ya que éste sirve de vehículo para el desplazamiento de los iones, genera una atmósfera inerte y sirve como medio de arrastre en el efecto barrido. Esta corriente de nitrógeno que lleva moléculas de aire ionizadas se utiliza en las estaciones de ionización, junto con un ionizador, más preferiblemente, se utiliza en todas las estaciones del proceso de llenado y sellado aséptico.

### **Ejemplos**

Los siguientes ejemplos específicos que se proporcionan aquí sirven para ilustrar la naturaleza de la presente invención. Estos ejemplos se incluyen solamente con fines ilustrativos y no han de ser interpretados como limitaciones a la invención que aquí se reivindica.

En dichos ejemplos se han utilizado como contenedores cartuchos o carpules, jeringas tanto con aguja, como con cono tipo catéter, cono tipo Luer o cono tipo Luer lock; todas ellas con boquilla tipo macho o con boquilla tipo hembra y tubos de tipo Eppendorf®, como excipientes polímeros biocompatibles del tipo PLGA (ácido láctico o glicólico) y PLA (ácido poliláctico), y como compuestos activos Risperidona y Letrozol respectivamente.

Ejemplo 1: Llenado de una dosis de 50 mg de Letrozol en jeringa con boquilla tipo macho o jeringa macho.

En este ejemplo se desean llenar dos productos en un contenedor farmacéutico, concretamente una jeringa con boquilla tipo macho de vidrio que ha sido pretaponada con la

tapa de la boquilla (8). Los productos con los que se pretende llenar son el excipiente PLA y el compuesto activo Letrozol, particularmente una dosis de 50 mg. Cabe destacar, que el proceso de llenado tiene lugar dentro de un aislador aséptico de paredes rígidas. Antes de comenzar con el proceso de llenado, todo el equipo debe estar limpio y estéril. Para ello, primeramente, se procede a realizar una esterilización de todo el equipo con peróxido de hidrógeno nebulizado o vaporizado o mezcla de peróxido de hidrógeno con ácido peracético.

El aislador consta de dos secciones principales: (i) la primera es la cámara de transferencia (TC), que se trata de una cámara que facilita la carga de materiales estériles hacia y desde la cámara de trabajo del aislador ya que todos los materiales y herramientas que se cargan en el aislador estéril deben esterilizarse previamente y (ii) la segunda es la cámara de trabajo (MC) que contiene equipos de llenado para el excipiente y para el compuesto activo y una unidad taponadora o selladora de jeringas.

Para iniciar el llenado se comienza cogiendo las jeringas tipo macho (1) y los tapones (6), ambos estériles, entregando dichos tapones al operador que se encuentre en la estación taponadora o de sellado (d) para que los incorpore a la máquina de sellado de jeringas. Habrá tantas estaciones de llenado como productos deseen llenarse o combinaciones de los mismos.

Tanto el PLA utilizado como excipiente como el Letrozol utilizado como compuesto activo se entregan a los operadores que se encuentran en la estación de llenado (b) y éstos los cargan en sus respectivas tolvas (3). Las jeringas tipo macho (1) que se van a utilizar para el llenado se someten a un proceso de ionización por la parte posterior de las jeringas o por la parte del collarín de las jeringas gracias a un ionizador (2) en aguja. De esta manera se procede a la ionización (a) de las jeringas tipo macho (1) para conseguir la eliminación de la carga electrostática en su interior y en la zona de sellado del propio cuerpo de la jeringa. A continuación, se coloca boca abajo la jeringa macho (1) dentro de un cilindro (7).

El cilindro (7) que contiene la jeringa macho (1) ionizada se dirige hacia la estación de llenado (b) para llenar con el PLA. La jeringa macho (1) se coloca en la célula de pesada (5), tarando su peso a cero. Tras esto, se comienza con el llenado de la jeringa macho (1) por el extremo proximal al collarín con una cantidad de  $90 \text{ mg} \pm 30\%$  de PLA, este llenado se realiza mediante un nozzle (4) o aguja dispensadora ambos fabricados de un material no conductor. La jeringa macho (1) se pesa continuamente durante el llenado, de forma que el sistema pueda controlarse para detener el llenado al alcanzar el peso deseado de forma precisa, en este caso entre  $90 \text{ mg} \pm 30\%$ .

Tras este proceso se mide la carga electrostática del interior de las paredes interiores del contenedor (1) y la medida obtenida es de 1075 voltios.

5 Tras la estación de llenado (b) con el excipiente PLA, se somete a la jeringa macho (1) a un proceso de ionización (c) utilizando un ionizador en anillo situado en el exterior de la jeringa para facilitar la estanqueidad al impedir que el PLA quede adherido a las paredes de la jeringa macho (1). Mientras se realiza este proceso es necesaria la presencia de una corriente de nitrógeno o gas portador estéril con moléculas de aire ionizadas para que así desplace los iones y sirva de arrastre en el efecto de barrido de polvo.

10 Tras este proceso se mide la carga electrostática del interior de las paredes interiores del contenedor (1) y la medida obtenida es de 775 voltios.

Una vez que se ha procedido al llenado del excipiente y su posterior ionización, el cilindro (7) con la jeringa macho (1) llena de PLA se ubica en la estación de llenado (b) con el objeto de llenarla con 50 mg  $\pm$  30% de Letrozol. El cilindro con la jeringa macho (1) se coloca en la célula de pesada (5) donde se tara antes de proceder al llenado del producto activo. La 15 jeringa macho (1) se pesa continuamente durante el llenado, de forma que el llenado se pueda detener una vez alcanzado el peso deseado.

Tras este proceso de llenado de la jeringa macho (1), ésta es sometida a otro proceso de ionización (c) con la ayuda de un ionizador en anillo (2) para evitar que tanto el excipiente como el principio activo con los que la jeringa macho (1) ha sido llenada queden adheridos a 20 las paredes de dicha jeringa (1). Para poder realizar este proceso es necesaria la presencia de una corriente de nitrógeno o gas portador estéril con moléculas de aire ionizadas para que así desplace los iones y sirva de arrastre en el efecto de barrido de polvo.

Tras este proceso se mide la carga electrostática del interior de las paredes interiores del contenedor (1) y la medida obtenida es de 645 voltios.

25 Una vez realizado el llenado con el compuesto activo y posterior ionización, el cilindro (7) con la jeringa macho (1) pasa a la estación de sellado (d) en la que se le coloca el tapón (6). Para realizar este proceso es necesaria la presencia de una corriente de nitrógeno o gas portador estéril que lleva moléculas de aire ionizadas para que desplace los iones y sirva de arrastre.

30 Tras este proceso se mide la carga electrostática del interior de las paredes interiores del contenedor (1) y la medida obtenida es de 375 voltios.

Mediante este medio se logra el fenómeno de estanqueidad deseado y se asegura la limpieza de la zona de sellado del interior del propio cuerpo de la jeringa en su extremo distal a la boquilla de ésta, además se consigue evitar que tanto el PLA como el Letrozol se adhieran al tapón (6) utilizado para el sellado y a las paredes del contenedor debido a las cargas electrostáticas que se crean por el roce al colocar el contenedor en la selladora.

Finalizado el procedimiento de llenado de la jeringa macho, y habiendo procedido a su sellado, ésta puede ubicarse en una bandeja con el resto de jeringas llenadas y selladas.

10 Ejemplo 2: Llenado de una dosis de 400 mg de Letrozol en jeringa con boquilla tipo hembra o jeringa hembra de material plástico.

En este segundo ejemplo se utiliza también como excipiente PLA y como compuesto activo Letrozol, para una dosis de 400 mg y el proceso de llenado tiene lugar también dentro de un aislador aséptico de paredes rígidas del mismo modo que el ejemplo 1.

15 Tanto el PLA utilizado como excipiente, como el Letrozol utilizado como compuesto activo se entregan a los operadores que se encuentran en la estación de llenado (b) y éstos los cargan en sus respectivas tolvas (3), en este caso sin ser tolvas de material aislante. Las jeringas hembra (1) pretaponadas con la tapa de la boquilla (8), que se van a utilizar para el llenado se ordenan debajo de una corriente de nitrógeno o gas portador estéril que lleva moléculas de aire ionizadas, a este proceso se le añade un ionizador (2) en aguja, y de esta  
20 manera se procede a la ionización de las jeringas hembra (a) para conseguir la eliminación de la carga electrostática en su interior y en la zona de sellado.

El cilindro (7) que contiene la jeringa hembra (1) ionizada se dirige hacia la estación de llenado (b) con PLA. La jeringa hembra (1) se coloca en la célula de pesada (5), tarando su peso a cero. Tras esto, se comienza con el llenado de la jeringa (1) por la parte posterior de  
25 las jeringas o por la parte del collarín de las jeringas, con una cantidad de 500 mg  $\pm$  30% de PLA, este llenado se realiza mediante un nozzle (4) o aguja dispensadora, que no está fabricada de material aislante. La jeringa (1) se pesa continuamente durante el llenado, de forma que el sistema pueda controlarse para detener el llenado al alcanzar el peso deseado, en este caso entre 500 mg  $\pm$  30%. Mientras se realiza este proceso es necesaria la  
30 presencia de una corriente de nitrógeno o gas portador estéril con moléculas de aire ionizadas para que así desplace los iones y sirva de arrastre en el efecto barrido.

Tras este proceso se mide la carga electrostática del interior de las paredes interiores del contenedor (1) y la medida obtenida es de 1770 voltios.

5 Posteriormente, el cilindro (7) con la jeringa hembra (1) llena con PLA se somete a un proceso de ionización (c) antes de llenarse en una segunda estación de llenado (b) con el compuesto activo Letrozol. Para la ionización se utiliza un ionizador en anillo (2) ionizando el PLA adherido a las paredes de la zona de sellado de la jeringa (1). También se utiliza una corriente de nitrógeno o gas portador estéril que lleva moléculas de aire ionizadas para que sirva como vehículo de desplazamiento de los iones y como medio de arrastre en el efecto barrido, obteniendo en este proceso de ionización el fenómeno de estanqueidad deseado.

10 Tras este proceso se mide la carga electrostática del interior de las paredes interiores del contenedor (1) y la medida obtenida es de 975 voltios.

Una vez que se ha procedido a la ionización, el cilindro (7) con la jeringa hembra (1) llena de PLA se ubica en la estación de llenado (b) con 400 mg  $\pm$  30% del compuesto activo Letrozol. El cilindro (7) con la jeringa hembra (1) se coloca en la célula de pesada (5) donde se tara  
15 antes de proceder al llenado con dicho compuesto activo, iniciándose tras esto el llenado con Letrozol. La jeringa (1) se pesa continuamente durante el llenado, de forma que el llenado se pueda detener una vez alcanzado el peso deseado.

A continuación, se le traslada a una estación de ionización (c) en la que se utiliza un ionizador en anillo (2) para evitar la adherencia tanto del excipiente como del principio activo  
20 a sus paredes.

Tras este proceso se mide la carga electrostática del interior de las paredes interiores del contenedor (1) y la medida obtenida es de 895 voltios, ya que tanto la aguja dispensadora como la tolva no son materiales aislantes.

Una vez realizado el llenado con el compuesto activo y su posterior ionización, el cilindro (7)  
25 con la jeringa hembra (1) (d) donde se le introduce un tapón (6). Para realizar este proceso es necesaria la presencia de una corriente de nitrógeno o gas portador estéril que lleva moléculas de aire ionizadas para que desplace los iones y sirva de arrastre del polvo. Mediante este medio se logra el fenómeno de estanqueidad deseado y se asegura la limpieza de la zona de sellado en el interior del cuerpo de la jeringa para dejar la zona limpia  
30 en la que se inserta el tapón, además se consigue evitar que tanto el PLA como el Letrozol se adhieran al tapón (6) utilizado para el sellado y a las paredes del contenedor debido a las cargas electrostáticas que se crean por el roce al colocar el contenedor en la selladora.

Llegados a este punto se mide la carga electrostática del interior de las paredes interiores del contenedor (1) y la medida obtenida es de 495 voltios.

Finalizado el procedimiento de llenado de la jeringa, y habiendo procedido a su sellado, ésta puede ubicarse en una bandeja con el resto de jeringas llenadas y selladas.

5 Ejemplo 3: Llenado de una dosis de 50 mg de Letrozol en tubos de tipo Eppendorf®.

En este ejemplo se utiliza como excipiente PLA y como compuesto activo Letrozol, para una dosis de 50 mg. Cabe destacar que el proceso de llenado tiene lugar dentro de un aislador aséptico de paredes rígidas, igual que en los ejemplos anteriores.

10 Tanto el PLA utilizado como excipiente, como el Letrozol utilizado como compuesto activo se entregan a los operadores que se encuentran en la estación de llenado (b) y éstos los cargan en sus respectivas tolvas (3). Los tubos de tipo Eppendorf® (1) que se van a utilizar para el llenado se ordenan debajo de una corriente de nitrógeno o gas portador estéril que lleva moléculas de aire ionizadas, a este proceso se le añade un ionizador (2) en aguja y de esta manera se procede a la ionización de los tubos de tipo Eppendorf® (1) para conseguir la  
15 eliminación de la carga electrostática en su interior y en la zona de sellado.

En este punto se mide la carga electrostática del interior de las paredes interiores del contenedor (1) y la medida obtenida es de 695 voltios, ya que el tubo es de material aislante y las dimensiones del mismo son significativamente diferentes a las jeringas, ya que son más anchos y cortos que las jeringas de los ejemplos 1 y 2.

20 El tubo de tipo Eppendorf® (1) ionizado se dirige hacia la estación de llenado con 50 mg  $\pm$  30% de Letrozol. El tubo de tipo Eppendorf® (1) se coloca en la célula de pesada (5), tarando su peso a cero. Tras esto, se comienza con el llenado del tubo de tipo Eppendorf® (1) con el compuesto activo mediante un nozzle (4) de material aislante. El tubo de tipo Eppendorf® (1) se pesa continuamente durante el llenado, de forma que el sistema pueda  
25 controlarse para detener el llenado al alcanzar el peso deseado. Mientras se procede al llenado con Letrozol es necesario el uso de un filtro de ionización (2) para evitar la adherencia de éste a las paredes de la zona de sellado.

Tras la etapa del llenado (b), se somete nuevamente al tubo de tipo Eppendorf® (1) a un proceso de ionización (c) con la ayuda de un ionizador en barra (2), para de esta forma,  
30 asegurar que no quedan restos de compuesto activo adherido a las paredes del contenedor (1).

Nuevamente se mide la carga electrostática del interior de las paredes interiores del contenedor (1) y la medida obtenida es de 700 voltios.

Una vez realizado el llenado con el compuesto activo, el tubo de tipo Eppendorf® (1) lleno de Letrozol se ubica en la segunda estación de llenado (b), esta vez con  $90 \pm 30\%$  del excipiente PLA. El tubo de tipo Eppendorf® (1) se coloca en la célula de pesada (5) donde se tara antes de proceder al llenado con dicho excipiente, iniciándose tras esto el llenado con PLA. El tubo de tipo Eppendorf® (1) se pesa continuamente durante el llenado, de forma que el llenado se pueda detener una vez alcanzado el peso deseado. Durante este proceso es necesario el uso de un filtro de ionización (2), para evitar que tanto el Letrozol como el PLA se adhieran a la zona de sellado.

Tras este proceso de llenado del tubo de tipo Eppendorf® (1), éste es sometido a otro proceso de ionización (c) con la ayuda de un ionizador en barra (2) para evitar que tanto el excipiente como el principio activo con los que el tubo de tipo Eppendorf® (1) ha sido llenado queden adheridos a las paredes de dicho contenedor (1). También es necesaria la presencia de una corriente de nitrógeno o gas portador estéril que lleva moléculas de aire ionizadas para que desplace los iones y sirva de arrastre. Mediante estos dos medios se logra que la carga electrostática del interior de las paredes interiores del contenedor (1) sea de unos 595 voltios consiguiendo el fenómeno de estanqueidad deseado y se asegura la limpieza de la zona de sellado, además se consigue evitar que tanto el PLA como el Letrozol se adhieran al tapón (6) utilizado para el sellado y a las paredes del contenedor debido a las cargas electrostáticas que se crean por el roce al colocar el contenedor en la selladora.

Ejemplo 4. Llenado de una dosis de 75 mg de Risperidona en jeringa con aguja o jeringa con aguja de material plástico.

En este ejemplo se utiliza como excipiente PLGA y como compuesto activo Risperidona, para una dosis de 75 mg. El proceso de llenado también tiene lugar dentro de un aislador aséptico de paredes rígidas empleando la misma operativa de esterilización de materiales que en los ejemplos anteriores.

Las jeringas con aguja (1) que se van a utilizar para el llenado se encuentran taponadas mediante la tapa de la boquilla (8) y se someten a un proceso de ionización gracias a un ionizador (2) en aguja, y de esta manera se procede a la ionización (a) de las jeringas (1) para conseguir la eliminación de la carga electrostática en su interior y en la zona de sellado. El cilindro (7) que contiene la jeringa con aguja (1) ionizada en este caso está fabricado de un material aislante. La jeringa (1) se coloca en la célula de pesada (5), tarando su peso a

5 cero. Tras esto, se comienza con el llenado de la jeringa macho (1) con una cantidad de 75 mg  $\pm$  30% de PLGA, este llenado se realiza mediante un nozzle (4) de material aislante. La jeringa (1) se pesa continuamente durante el llenado, de forma que el sistema pueda controlarse para detener el llenado al alcanzar el peso deseado, en este caso entre 75 mg  $\pm$  30%.

Tras este proceso se mide la carga electrostática del interior de las paredes interiores del contenedor (1) y la medida obtenida es de 775 voltios.

10 Tras el llenado de la jeringa con aguja (1) con el excipiente, ésta es sometida a un proceso de ionización (c) gracias a un ionizador en anillo (2) evitando así la adherencia del PLGA a las paredes de la zona de sellado del contenedor (1).

Tras este proceso se mide la carga electrostática del interior de las paredes interiores del contenedor (1) y la medida obtenida es de 550 voltios.

15 Una vez llevado a cabo el llenado con el excipiente y la posterior ionización, el cilindro (7) con la jeringa (1) llena de PLGA se ubica en la siguiente estación de llenado (b) con el compuesto activo Risperidona. El cilindro (7) con la jeringa (1) se coloca en la célula de pesada (5) donde se tara antes de proceder al llenado con dicho compuesto activo, iniciándose tras esto el llenado con Risperidona. La jeringa (1) se pesa continuamente durante el llenado, de forma que el llenado se pueda detener una vez alcanzado el peso deseado.

20 Una vez realizado el llenado con el compuesto activo, el cilindro (7) con la jeringa con aguja (1) es sometido nuevamente a un proceso de ionización, donde con la ayuda de un ionizador en anillo (2), se evita la adherencia a las paredes de la zona de sellado de la jeringa macho (1) tanto del compuesto activo como del excipiente. Tras este proceso se mide la carga electrostática del interior de las paredes interiores del contenedor (1) y la  
25 medida obtenida es de 470 voltios.

Tras este proceso de ionización, la jeringa macho (1) pasa a la estación de sellado (d) en la que se le coloca un tapón (6) y donde se le somete a un proceso de ionización nuevamente. Para realizar este proceso es necesario un ionizador en barra (2) ionizando el PLGA y la Risperidona que se encuentran adheridos a las paredes de la zona de sellado.

30 Tras este proceso se mide la carga electrostática del interior de las paredes interiores del contenedor (1) y la medida obtenida es de 199 voltios.

Mediante el proceso de ionización se logra el fenómeno de estanqueidad óptimo y se asegura la limpieza total de la zona de sellado, además se consigue evitar que tanto el PLGA como la Risperidona se adhieran al tapón (6) utilizado para el sellado y a las paredes del contenedor debido a las cargas electrostáticas que se crean por el roce al colocar el contenedor en la selladora.

Ejemplo 5: Llenado de una dosis de 100 mg de Risperidona en jeringa con boquilla tipo hembra o jeringa hembra de material plástico.

En este ejemplo se utiliza como excipiente PLGA y como compuesto activo Risperidona, para una dosis de 100 mg. El proceso de llenado también tiene lugar dentro de un aislador aséptico de paredes rígidas empleando la misma operativa de esterilización de materiales que en los ejemplos anteriores.

Las jeringas tipo hembra (1) pretaponas con la tapa de la boquilla (8) que se van a utilizar para el llenado se someten a un proceso de ionización gracias a un ionizador (2) en anillo, y de esta manera se procede a la ionización (a) de las jeringas (1) para conseguir la eliminación de la carga electrostática en su interior y en la zona de sellado. El cilindro (7) que contiene la jeringa (1) ionizada en este caso está fabricado de un material aislante. La jeringa (1) se coloca en la célula de pesada (5), tarando su peso a cero. Tras esto, se comienza con el llenado de la jeringa (1) con una cantidad de  $100 \text{ mg} \pm 30\%$  de PLGA, este llenado se realiza mediante un nozzle (4) de material aislante. La jeringa (1) se pesa continuamente durante el llenado, de forma que el sistema pueda controlarse para detener el llenado al alcanzar el peso deseado, en este caso entre  $100 \text{ mg} \pm 30\%$ .

Tras este proceso se mide la carga electrostática del interior de las paredes interiores del contenedor (1) y la medida obtenida es de 785 voltios.

Tras el llenado de la jeringa hembra (1) con el excipiente, ésta es sometida a un proceso de ionización (c) gracias a un ionizador en aguja (2) evitando así la adherencia del PLGA a las paredes de la zona de sellado del contenedor (1).

Tras este proceso se mide la carga electrostática del interior de las paredes interiores del contenedor (1) y la medida obtenida es de 580 voltios.

Una vez llevado a cabo el llenado con el excipiente y la posterior ionización, el cilindro (7) con la jeringa (1) llena de PLGA se ubica en la siguiente estación de llenado (b) con el compuesto activo Risperidona. El cilindro (7) con la jeringa (1) se coloca en la célula de pesada (5) donde se tara antes de proceder al llenado con dicho compuesto activo,

iniciándose tras esto el llenado con Risperidona. La jeringa (1) se pesa continuamente durante el llenado, de forma que el llenado se pueda detener una vez alcanzado el peso deseado.

5 Una vez realizado el llenado con el compuesto activo, el cilindro (7) con la jeringa (1) es sometido nuevamente a un proceso de ionización, donde con la ayuda de un ionizador en aguja (2), se evita la adherencia a las paredes de la zona de sellado de la jeringa (1) tanto del compuesto activo como del excipiente. Tras este proceso se mide la carga electrostática del interior de las paredes interiores del contenedor (1) y la medida obtenida es de 440 voltios.

10 Tras este proceso de ionización, la jeringa (1) pasa a la estación de sellado (d) para que se le coloque el tapón (6) y donde se le somete a un proceso de ionización nuevamente. Para realizar este proceso es necesario un ionizador en barra (2) ionizando el PLGA y la Risperidona que se encuentran adheridos a las paredes de la zona de sellado. Tras este proceso se mide la carga electrostática del interior de las paredes interiores del contenedor  
15 (1) y la medida obtenida es de 197 voltios.

Mediante el proceso de ionización se logra el fenómeno de estanqueidad óptimo y se asegura la limpieza total de la zona de sellado, además se consigue evitar que tanto el PLGA como la Risperidona se adhieran al tapón (6) utilizado para el sellado y a las paredes del contenedor debido a las cargas electrostáticas que se crean por el roce al colocar el  
20 contenedor en la selladora.

#### Ejemplo 6: Llenado de una dosis de 75 mg de Risperidona en cartuchos o carpules.

En este otro ejemplo se utiliza como excipiente PLGA y como compuesto activo Risperidona, para una dosis de 75 mg. El proceso de llenado también tiene lugar dentro de  
25 un aislador aséptico de paredes rígidas empleando la misma operativa de esterilización de materiales que en los ejemplos anteriores.

Tanto el PLGA utilizado como excipiente, como la Risperidona utilizada como compuesto activo como los cartuchos se entregan a los operadores que se encuentran en la estación de llenado (b) y éstos los cargan en sus respectivas tolvas (3). Los cartuchos o carpules (1) que  
30 se van a utilizar para el llenado se ordenan debajo de una corriente de nitrógeno o gas portador estéril que lleva moléculas de aire ionizadas, a este proceso se le añade un

ionizador en aguja (2), y de esta manera se procede a la ionización de los cartuchos o carpules (1) para conseguir la eliminación de la carga electrostática en su interior.

Tras este proceso se mide la carga electrostática del interior de las paredes interiores del contenedor (1) y la medida obtenida es de 1285 voltios.

- 5 El cartucho o carpule (1) ionizado se dirige hacia la estación de llenado (b) con 75 mg  $\pm$  30% Risperidona. El cartucho (1) se coloca en la célula de pesada (5) boca arriba, tarando su peso a cero. Tras esto, se comienza con el llenado del cartucho (1) con Risperidona por la boquilla del cartucho, este llenado se realiza mediante un nozzle (4) o aguja dispensadora de material aislante. El cartucho (1) se pesa continuamente durante el llenado, de forma que  
10 el sistema pueda controlarse para detener el llenado al alcanzar el peso deseado.

Una vez efectuado el llenado del cartucho (1) con el principio activo, se le ubica en la segunda estación de llenado (b), esta vez con 100 mg  $\pm$  30% del excipiente PLGA, el cartucho (1) se coloca en la célula de pesada (5) donde se tara antes de proceder al llenado con dicho compuesto activo, iniciándose tras esto el llenado con PLGA también por la parte  
15 de la boquilla. El cartucho (1) se pesa continuamente durante el llenado, de forma que el llenado se pueda detener una vez alcanzado el peso deseado.

Una vez se ha procedido al llenado con el excipiente PLGA, el cartucho (1) se somete a un proceso de ionización nuevamente mediante un ionizador en barra (2), además de contar con la presencia de una corriente de nitrógeno o gas portador estéril que lleva moléculas de  
20 aire ionizadas para que desplace los iones y sirva de arrastre para poder insertar la cubierta de la boquilla del cartucho. Mediante ambos procesos, se evita que tanto el excipiente como el compuesto activo queden adheridos a sus paredes, logrando de esta manera el fenómeno de estanqueidad.

Tras este proceso se mide la carga electrostática del interior de las paredes interiores del contenedor (1) y la medida obtenida es de 1085 voltios.  
25

#### Ejemplo 7. Llenado de una dosis de 400 mg de Risperidona en jeringa hembra pretaponada.

En este ejemplo se utiliza como excipiente PLGA y como compuesto activo Risperidona, para una dosis de 400 mg. El proceso de llenado también tiene lugar dentro de un aislador  
30 aséptico de paredes rígidas empleando la misma operativa de esterilización de materiales que en los ejemplos anteriores.

Las jeringas tipo hembra (1) que se van a utilizar para el llenado se someten a un proceso de ionización gracias a un ionizador (2) en anillo, y de esta manera se procede a la

- ionización (a) de las jeringas (1) para conseguir la eliminación de la carga electrostática en su interior y en la zona de sellado. El cilindro (7) que contiene la jeringa (1) ionizada en este caso está fabricado de un material aislante. La jeringa (1) se coloca en la célula de pesada (5) boca arriba puesto que previamente está taponada con un tapón (6), tarando su peso a
- 5      cero. Tras esto, se comienza con el llenado de la jeringa (1) por la boquilla con una cantidad de 100 mg  $\pm$  30% de PLGA, este llenado se realiza mediante un nozzle (4) de material aislante. La jeringa (1) se pesa continuamente durante el llenado, de forma que el sistema pueda controlarse para detener el llenado al alcanzar el peso deseado, en este caso entre 100 mg  $\pm$  30%.
- 10     Tras este proceso se mide la carga electrostática del interior de las paredes interiores del contenedor (1) y la medida obtenida es de 735 voltios.
- Tras el llenado de la jeringa hembra (1) con el excipiente, ésta es sometida a un proceso de ionización (c) gracias a un ionizador en barra (2) evitando así la adherencia del PLGA a las paredes del contenedor (1) cerca de la boquilla.
- 15     Tras este proceso se mide la carga electrostática del interior de las paredes interiores del contenedor (1) y la medida obtenida es de 530 voltios.
- Una vez llevado a cabo el llenado con el excipiente y la posterior ionización, el cilindro (7) con la jeringa (1) llena de PLGA se ubica en la siguiente estación de llenado (b) con el compuesto activo Risperidona. El cilindro (7) con la jeringa (1) se coloca en la célula de
- 20     pesada (5) donde se tara antes de proceder al llenado con dicho compuesto activo, iniciándose tras esto el llenado con Risperidona. La jeringa (1) se pesa continuamente durante el llenado, de forma que el llenado se pueda detener una vez alcanzado el peso deseado.
- Una vez realizado el llenado con el compuesto activo, el cilindro con la jeringa (1) es
- 25     sometido nuevamente a un proceso de ionización, donde con la ayuda de un ionizador en barra (2), se evita la adherencia a las paredes de la jeringa (1) tanto del compuesto activo como del excipiente. Tras este proceso se mide la carga electrostática del interior de las paredes interiores del contenedor (1) y la medida obtenida es de 215 voltios.
- Mediante el proceso de ionización se logra el fenómeno de estanqueidad óptimo y la dosis
- 30     precisa que se requiere.

**REIVINDICACIONES**

1.Procedimiento para el llenado de contenedores farmacéuticos (1) con al menos un sólido y sellado de los mismos en condiciones estériles, que comprende las etapas de:

5 a) proporcionar un contenedor farmacéutico (1) que tiene unas paredes y un fondo,

b) dispensar el sólido en el interior del contenedor farmacéutico (1) mediante una aguja dispensadora (4), controlando gravimétricamente el peso de sólido dispensado en el contenedor (1); y

c) sellar el contenedor farmacéutico mediante un tapón (6),

10 en el que, en al menos una de las etapas a), b) y c), o una pluralidad de las mismas en cualquier combinación, las cargas eléctricas estáticas existentes en las paredes interiores del contenedor (1), en el sólido dispensado en el interior del contenedor, y/o en cualquier pieza en contacto con las paredes del contenedor o con el sólido dispensado en el interior del contenedor, son neutralizadas mediante un ionizador (2) al que se aplica un potencial de ionización tal que la carga electrostática en el interior del contenedor (1) tras cada ionización es inferior a 2000 voltios,

15

caracterizado porque, entre la etapa b) y la etapa c), se lleva a cabo en el interior del contenedor farmacéutico (1) una ionización de cargas eléctricas estáticas adicional.

20

2.Procedimiento según la reivindicación 1, en el que, en la etapa a), la ionización se lleva a cabo con el contenedor farmacéutico (1) vacío.

3.Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, en el que el o los ionizadores (2) están ubicados en el exterior del contenedor farmacéutico (1).

25

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el o los ionizadores (2) están ubicados en el interior del contenedor farmacéutico (1).

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que, en la etapa c), la ionización se lleva a cabo antes y/o durante el sellado

30

- 6.Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado porque las cargas eléctricas estáticas son inferiores a 1000 voltios.
- 5 7.Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado porque las cargas eléctricas estáticas son inferiores a 500 voltios.
- 8.Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado porque las cargas eléctricas estáticas son inferiores a 200 voltios.
- 10 9.Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa b) se lleva a cabo bajo vibración de la aguja dispensadora (4) para asistir a la dosificación homogénea del sólido.
- 10.Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa b) se ejecuta más de una vez.
- 15 11.Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que, en la etapa b), la punta del extremo dosificador de la aguja dispensadora (4) está a una altura  $h$  de 1 a 3 mm por encima de la superficie del sólido depositado en el fondo del contenedor (1).
- 20 12.Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, en la etapa b), el contenedor (1) está en una posición fija durante toda la etapa de llenado mientras que la aguja dispensadora (4) es un elemento móvil que se desplaza hacia arriba conforme avanza la etapa de llenado, con el fin de mantener la distancia  $h$  entre el extremo dosificador de la aguja dispensadora y la superficie del sólido depositado en el fondo del contenedor (1).
- 25 13.Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que, en la etapa b), la aguja dispensadora (4) está en una posición fija durante toda la etapa de llenado mientras que el contenedor (1) es un elemento móvil que se desplaza hacia abajo conforme avanza la etapa de llenado, con el fin de mantener la distancia  $h$  entre el extremo dosificador de la aguja dispensadora y la superficie del sólido depositado en el fondo del contenedor (1).
- 30 14.Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que, en la etapa b), tanto la aguja dispensadora (4) como el contenedor (1) son elementos móviles que se desplazan de manera sincronizada uno con respecto del otro

durante la etapa de llenado, con el fin de mantener la distancia  $h$  entre el extremo dosificador de la aguja dispensadora (4) y la superficie del sólido depositado en el fondo del contenedor (1).

- 5 15.Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, en la etapa b), el contenedor (1) se llena por la parte distal al collarín del contenedor cuando el contenedor es una jeringa o cartucho.
- 10 16.Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa c) se realiza bajo vacío.
- 15 17.Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, en al menos una de las etapas a), b) y c) o en una pluralidad de las mismas en cualquier combinación, se aplica en el interior del contenedor farmacéutico (1) una corriente de gas portador estéril tal como  $N_2$  o aire comprimido estéril.
- 20 18.Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el ionizador (2) se selecciona del grupo que consiste en ionizadores de anillo, barra, pistola, cortina, cuchillas, cañones, aguja o un filtro ionizador, y aisladores con un ionizador en el techo del mismo.
- 25 19.Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que aguja dispensadora (d) dispensa el sólido contenido en una tolva (c), y tanto la tolva (c) como la aguja dosificadora (d) son de un material no conductor.
- 30 20.Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el contenedor farmacéutico (1) está insertado en un cilindro de un material eléctricamente conductor y que está conectado a tierra, para ayudar a disipar la carga estática del recipiente farmacéutico.
- 21.Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el contenedor farmacéutico (1) es de un material eléctricamente no conductor.

- 5 22.Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el contenedor farmacéutico (1) se selecciona del grupo que consiste en una jeringa macho, una jeringa hembra, jeringa con aguja, un vial, una cápsula, una ampolla, un dispositivo monodosis, un cartucho, un inhalador, una botella, un blíster, un sobre, una bolsa, un tubo de ensayo, y un tubo de tipo Eppendorf®.
- 10 23.Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el contenedor farmacéutico (1) está compuesto por vidrio, cristal, metal tal como acero o titanio aptos para la administración de fármacos, o materiales de tipo plástico.
- 15 24.Procedimiento según la reivindicación 25, en el que los materiales de tipo plástico se seleccionan de poliolefinas, ciclopoliolefinas, polipropileno, polibutadieno, polietileno, polieteretercetona, poliestireno, policloruro de vinilo, poliacrilonitrilo, poliamidas, poliésteres tales como poli(tereftalato de etileno, policarbonato, polímeros acrílicos tal como el poli(metacrilato de metilo), poliacrilonitrilo, resinas termoplásticas tales como poliacetales y polihaloestilenos, poliuretanos, resinas formaldehido tales como resina fenol y resina urea, fenoplastos, aminoplastos, tioplastos, resinas duroplásticas tales como poliésteres insaturados y poliuretanos, siliconas polivinildénicas, derivados de la celulosa, policarbonatos, y sus combinaciones.
- 20 25.Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el contenedor farmacéutico (1) tiene un diámetro entre 9 y 80 mm.
- 25 26.Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la aguja dispensadora (4) está provista de un elemento de contención para evitar que, durante el llenado, el polvo se disperse por encima del nivel de la punta o extremo dosificador de la misma.
- 30 27.Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el producto sólido a ser dispensado en el contenedor (1) tiene la siguiente distribución de tamaños de partícula:
- no más del 10% del volumen total de partículas es menor o igual a 20 micras,
  - no más del 10% del volumen total de partículas es mayor o igual a 230 micras ni menor o igual a 140 micras,

-un valor  $d_{0,5}$  en el rango de 60-160 micras,  
donde  $d_{0,5}$  indica el valor medio del tamaño de partícula que divide a la población exactamente en dos mitades iguales, estando un 50% de la distribución por encima de este valor, y un 50% por debajo.

5

28.Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 anteriores, en el que el producto sólido a ser dispensado en el contenedor (1) tiene la siguiente distribución de tamaños de partícula:

10

-no más del 10% del volumen total de partículas es menor o igual a 20 micras,  
-no más del 10% del volumen total de partículas es mayor o igual a 325 micras  
ni menor o igual a 245 micras,  
-un valor  $d_{0,5}$  en el rango de 100-155 micras,

15

29.Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el producto sólido a ser dispensado en el contenedor (1) se selecciona del grupo que consiste en risperidona, paliperidona, fentanilo, olanzapina, letrozol, aripiprazol, anastrozol, asenapina, brexiprazol, caripracina, clozapina, iloperidona, lurasidona, quetiapina, ziprasidona, incluyendo cualquier derivado, metabolito o sal de los mismos, solos o en combinación.

20

30.Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el producto sólido a ser dispensado en el contenedor (1) se selecciona del grupo que consiste en polímeros biocompatibles del tipo poliácido láctico, (PLA), poliácido glicólico (PGA) y sus copolímeros poliácido láctico-co-glicólico (PLGA) incluyendo cualquier derivado o copolímero, solos o en combinación.

25

31.Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado porque se lleva a cabo en ambiente aséptico en un área con flujo de aire unidireccional.

30

32.Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se lleva a cabo en un aislador.

33.Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado porque antes de la etapa b) se lleva a cabo una esterilización del

aislador con peróxido de hidrógeno nebulizado o vaporizado, o mezcla de peróxido de hidrógeno con ácido peracético.

- 5 34. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que es implementado en un software ejecutable por ordenador.

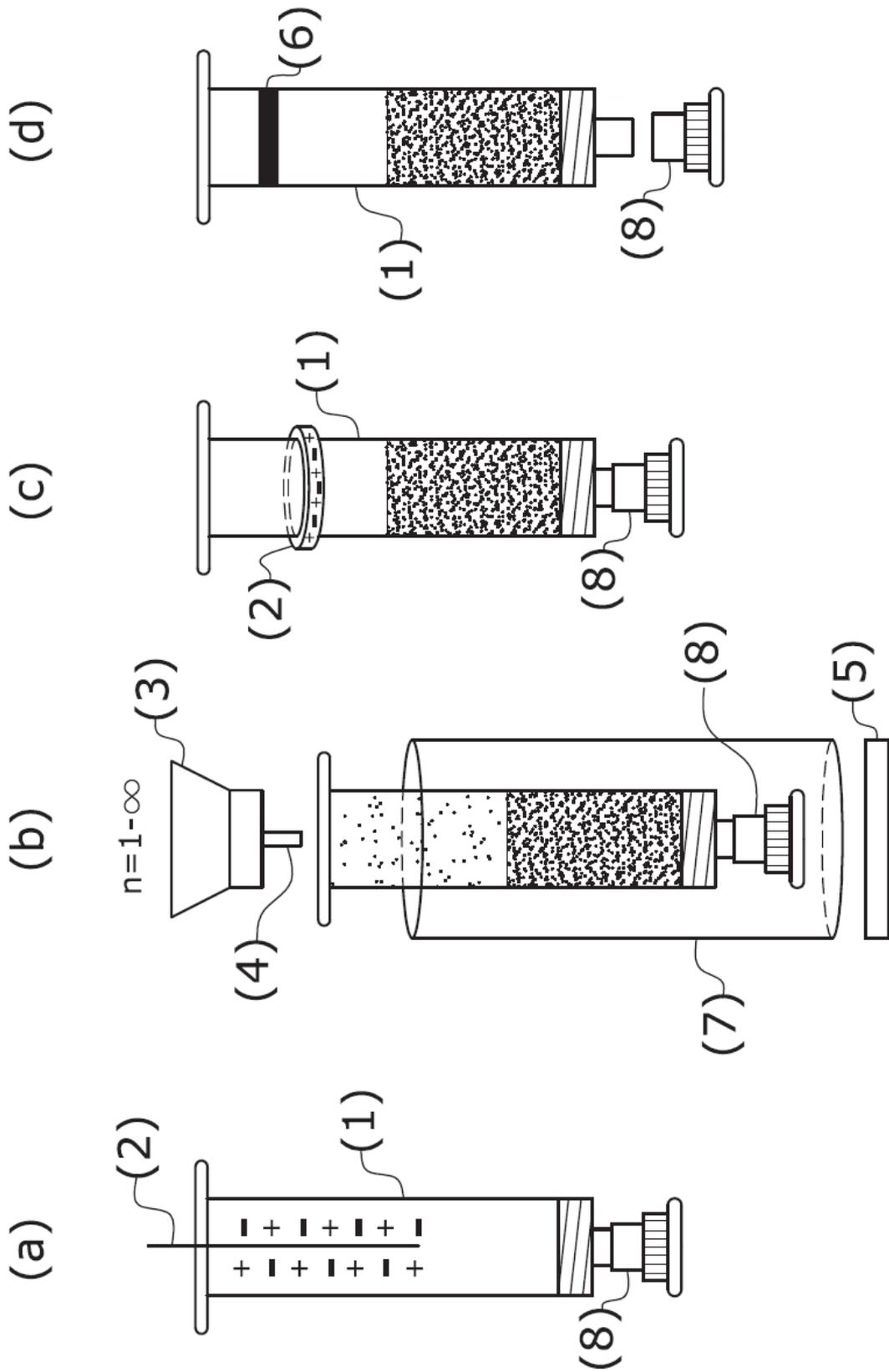


FIG. 1

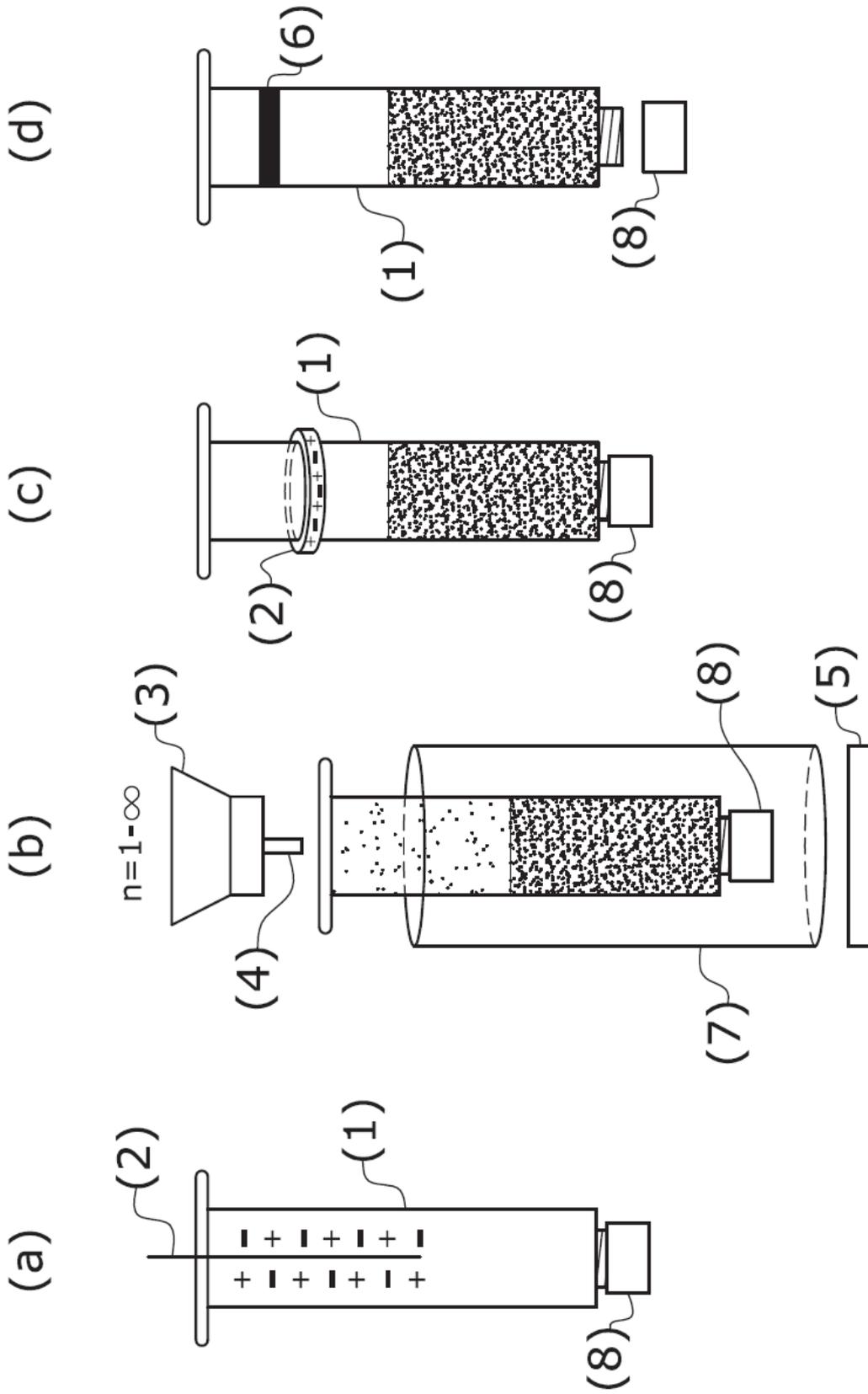


FIG. 2

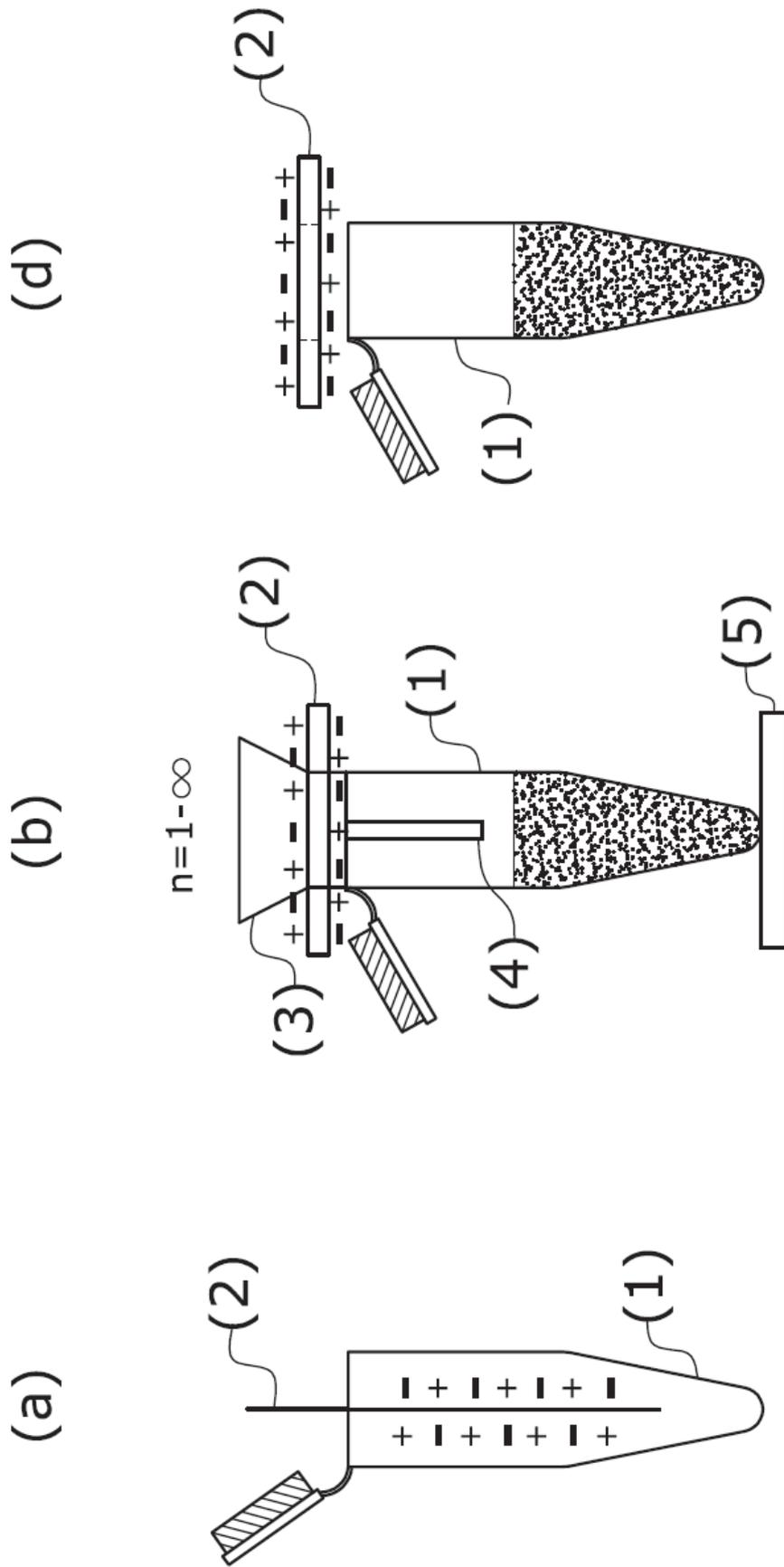


FIG. 3

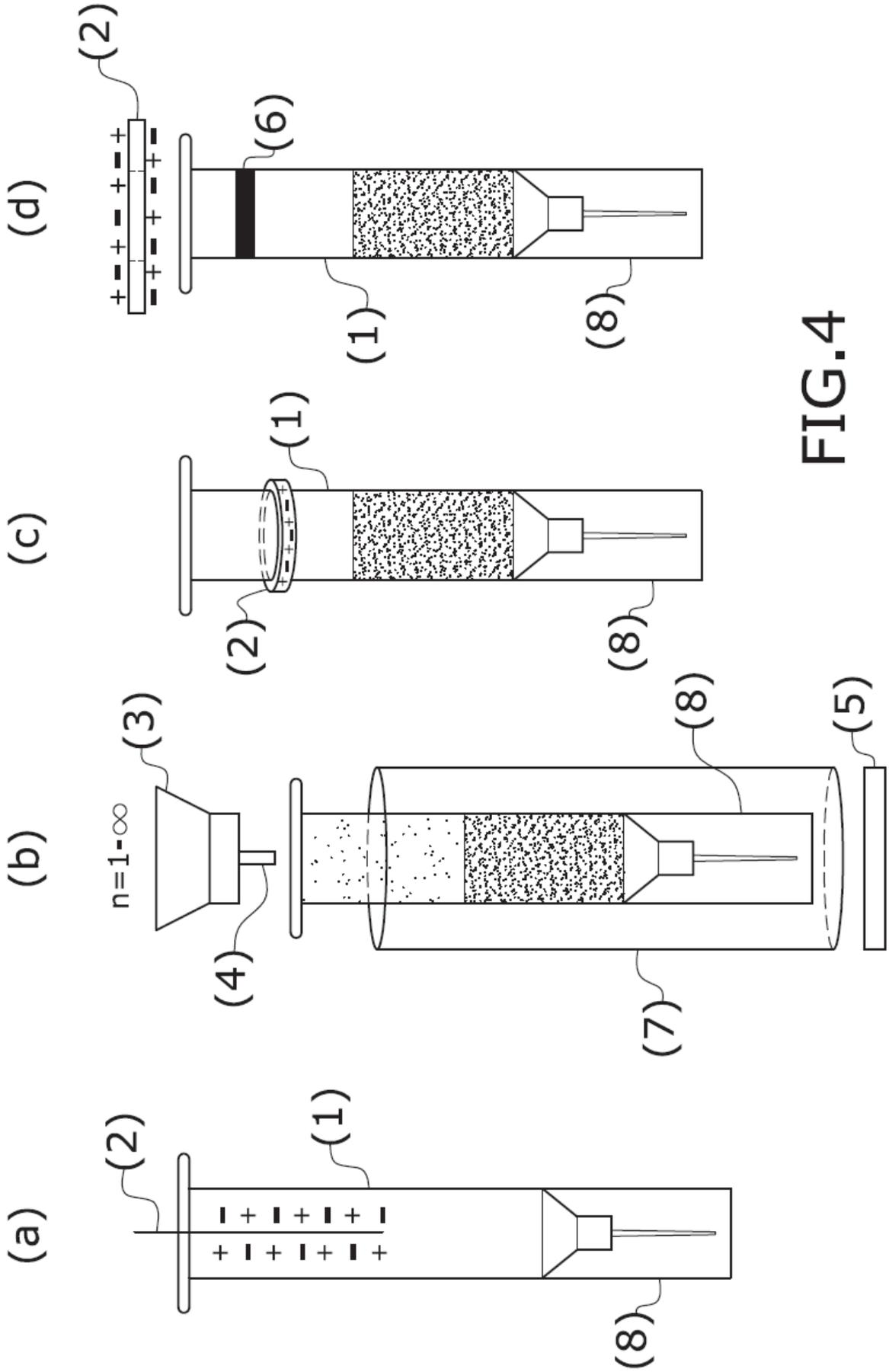


FIG. 4

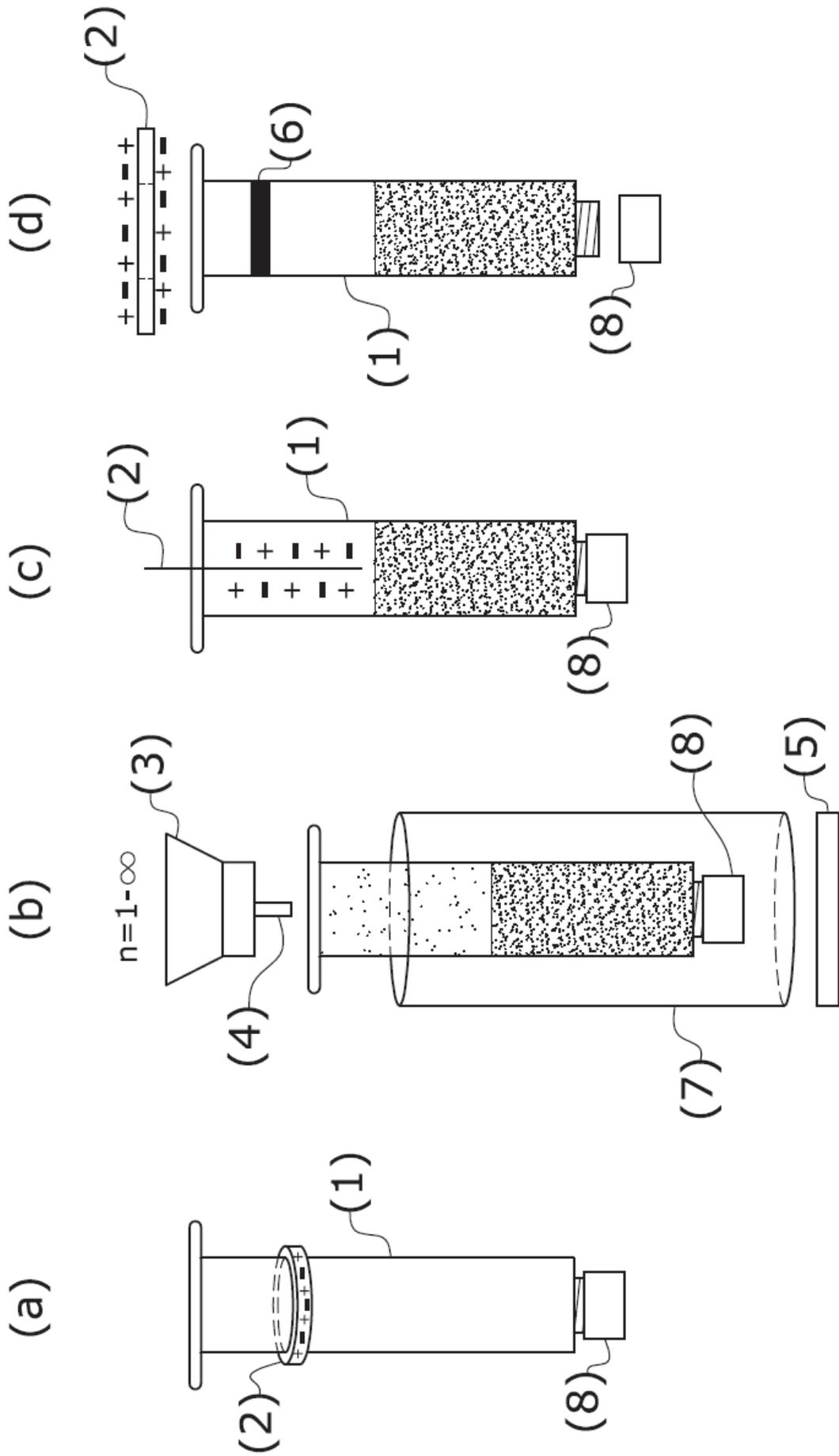


FIG. 5

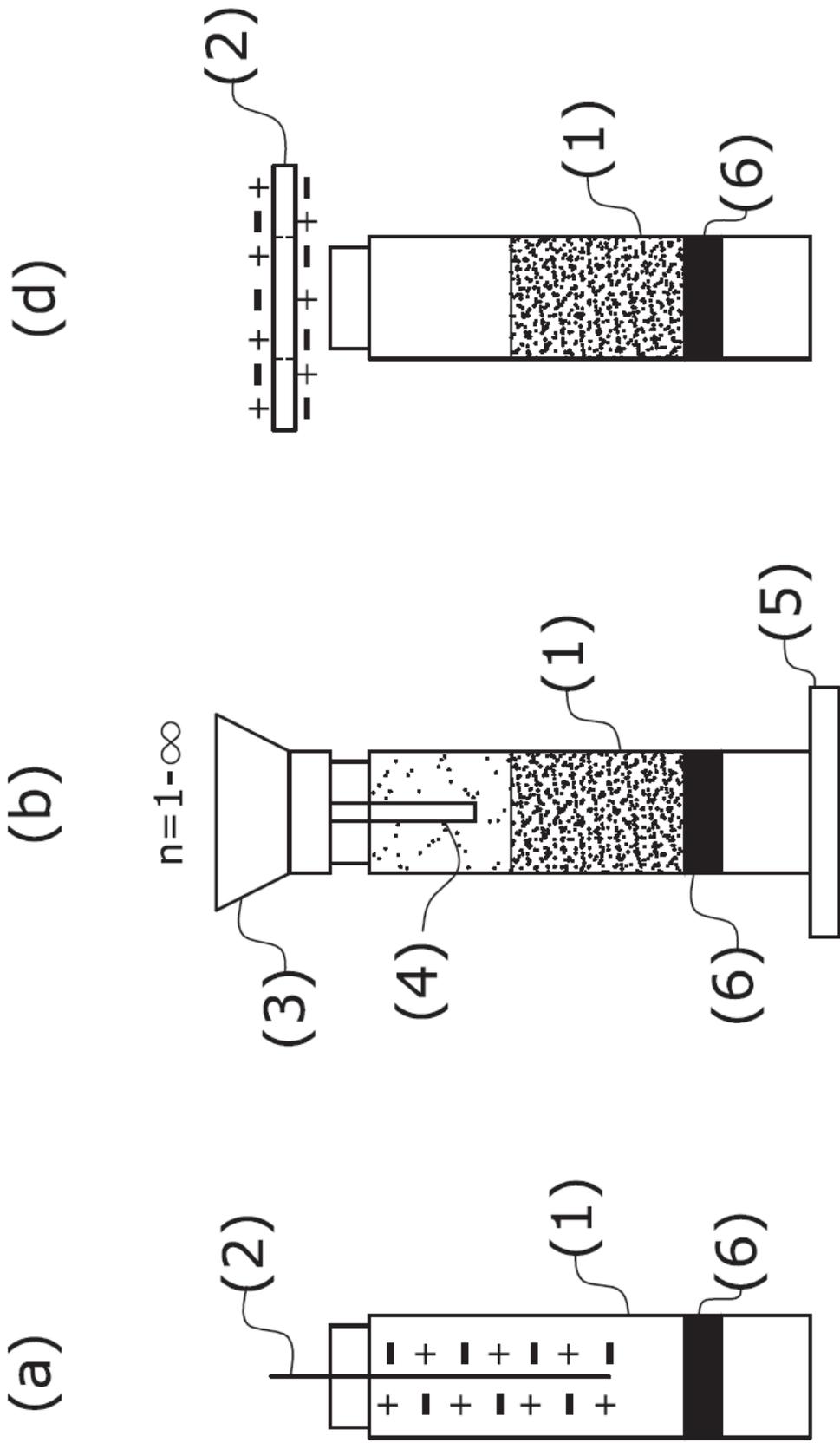


FIG.6

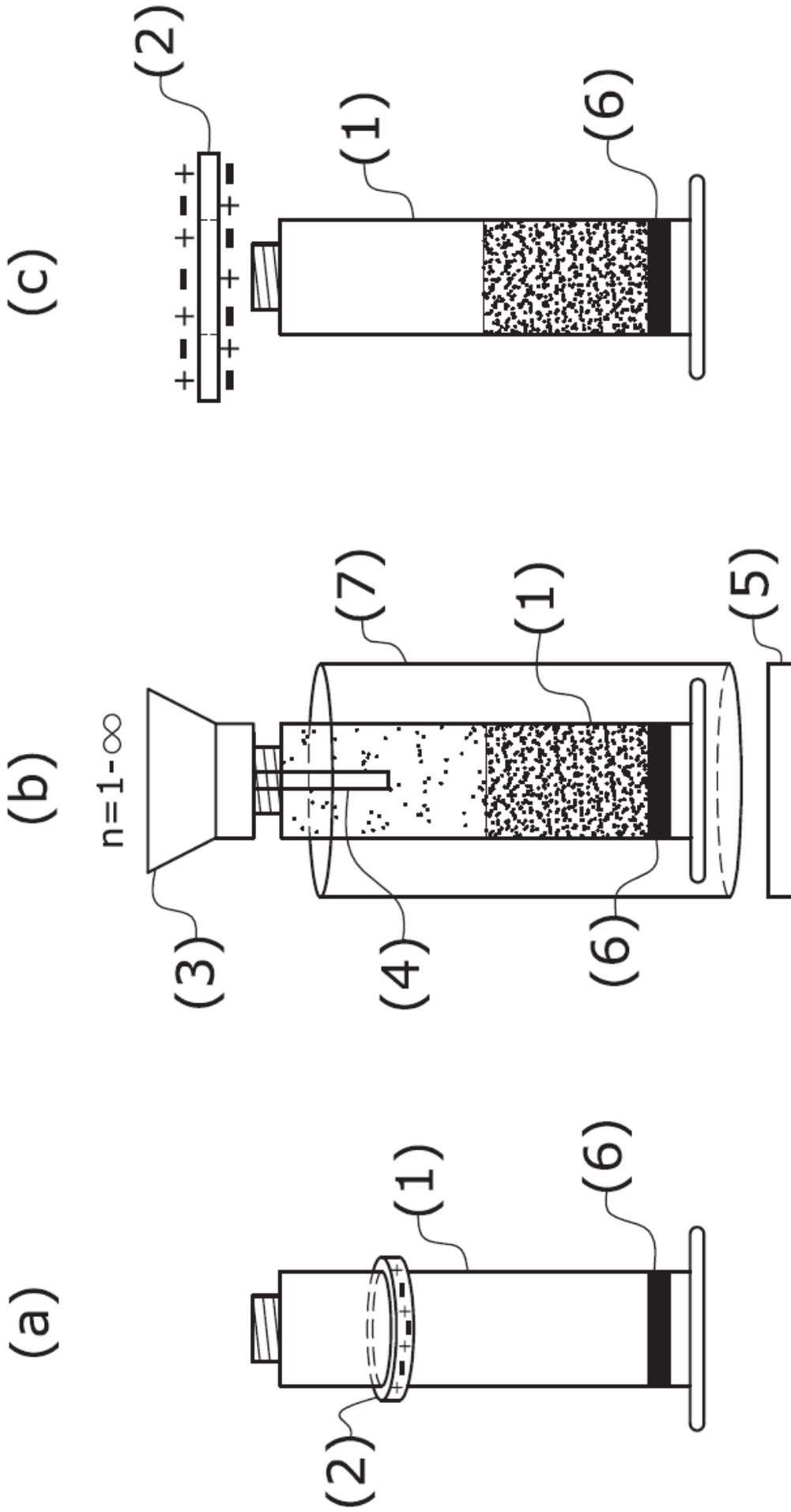


FIG. 7