

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202191172 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.11.23(51) Int. Cl. *B65B 1/08* (2006.01)
B65B 1/32 (2006.01)
B65B 31/02 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2019.10.30

(54) СПОСОБ НАПОЛНЕНИЯ ТВЕРДЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОНТЕЙНЕРОВ И ИХ УКУПОРКИ В СТЕРИЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ

(31) P201831060

(72) Изобретатель:

(32) 2018.11.02

Гутьерро Адуриз Ибон, Гарсиа Амо

(33) ES

Мария, Себадера Миранда Елена (ES)

(86) PCT/ES2019/070740

(74) Представитель:

(87) WO 2020/089503 2020.05.07

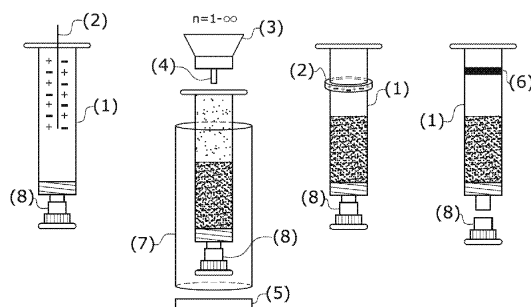
Черникова О.В. (RU)

(71) Заявитель:

ЛАБОРАТОРИОС

ФАРМАСЬЮТИКОС РОВИ, С.А. (ES)

(57) Способ стерильного наполнения твердыми веществами фармацевтических контейнеров и их укупорки в стерильных условиях; к таким контейнерам относятся шприцы, флаконы, капсулы, ампулы, одноразовые устройства или картриджи, заполненные твердыми веществами, выбранными из группы, образованной порошками, гранулами, пеллетами, наночастицами или микрочастицами, обеспечивающие герметизацию этих контейнеров. В частности, процедура позволяет добиться отсутствия прилипания вышеупомянутых веществ к стенкам фармацевтических контейнеров, обеспечивая тем самым герметичность контейнера, а также точность массы твердого вещества, которым заполняется контейнер.



A1

202191172

202191172

A1

СПОСОБ НАПОЛНЕНИЯ ТВЕРДЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОНТЕЙНЕРОВ И ИХ УКУПОРКИ В СТЕРИЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к области наполнения и запечатывания в стерильных условиях фармацевтических контейнеров, включая шприцы, флаконы, капсулы, ампулы, одноразовые устройства или картриджи, заполненных твердыми веществами, выбранными из группы, образованной порошками, гранулами, пеллетами, наночастицами или микрочастицами, обеспечивающих герметизацию этих твердых веществ. Более конкретно, область изобретения относится к способу наполнения и укупорки фармацевтических контейнеров, заполненных одним или несколькими стерильными твердыми фармацевтическими веществами или стерильными вспомогательными веществами, распределенными и приготовленными в асептической среде, которая предотвращает прилипание указанных веществ к стенкам фармацевтических контейнеров, тем самым обеспечивая герметичность укупорки контейнера.

Уровень техники

В фармацевтической отрасли процесс заполнения фармацевтических контейнеров часто осуществляется с использованием жидких фармацевтических веществ и/или лиофилизированных твердых веществ, поскольку с ними намного проще обращаться, и они вызывают меньше проблем при дозировании, чем твердые вещества, такие как порошки, гранулы, пеллеты, наночастицы, микрочастицы и т. д. Использование упомянутых выше твердых веществ в процессе заполнения контейнера имеет главный недостаток, заключающийся в том, что эти твердые частицы имеют тенденцию прилипать к стенкам или корпусу контейнера, предотвращая или, по крайней мере, препятствуя достижению необходимой герметичности контейнера. Это прилипание к стенкам или к корпусу, помимо препятствования желаемой герметичности, приводит к загрязнению контейнеров и потере точности дозировки, поэтому от контейнеров, в которых наблюдается такое прилипание к стенкам, следует отказаться, поскольку часть твердого вещества остается в области уплотнения стенок контейнера и невозможно установить точное количество твердого вещества, которое будет получено

пациентом. С другой стороны, что касается загрязнения, поскольку распределенное твердое вещество остается прилипшим к стенкам зоны укупорки, пробка, используемая для укупорки контейнера, герметично не закрывается и не сможет предотвратить попадание веществ из окружающей среды в контейнер и гарантировать целостность продукта, так что его физико-химические и микробиологические свойства могут измениться, влияя на качество лекарственного средства. Это самый большой недостаток в фармацевтике в этой области, в виду строгих условий, налагаемых отраслевыми правилами, которые также должны соответствовать стандартам, известным как надлежащая производственная практика (GMP).

Другой проблемой в фармацевтике является обеспечение целостности укупорки, что также влияет на безопасность, поскольку небольшие потери лекарственного препарата могут повлиять на безопасность медицинских работников, работающих с ними. Термин «целостность» здесь относится к физической способности системы укупорки контейнеров поддерживать стерильность продукта и качество конечных стерильных фармацевтических, биологических и вакцинных продуктов в течение всего срока годности. Стерильный продукт также определяется как продукт без микроорганизмов, состав которого представляет собой один или несколько элементов, находящихся в асептических условиях, и из которых, в конечном итоге, состоит стерильный готовый фармацевтический продукт. Эти элементы включают в себя контейнеры, укупорку и компоненты готового фармацевтического продукта.

При дозировании порошка в фармацевтические контейнеры необходимо учитывать несколько факторов, влияющих на чистоту внутренних стенок контейнеров, поскольку отсутствие чистоты приводит к загрязнению. Эти факторы перечислены ниже:

- статический заряд стенок фармацевтических контейнеров, используемых для наполнения, а также статический заряд помещаемого в них твердого вещества: если у стенок и твердых веществ заряды противоположны, помещаемое твердое вещество будет прилипать к стенкам контейнера;

- кинетическая энергия, которую получают как помещаемое в контейнер твердое вещество, так и элементы, контактирующие с ним, когда твердое вещество падает в контейнер: чем больше высота, с которой твердое вещество свободно падает на дно контейнеров, тем большая кинетическая энергия приобретает твердым телом и элементами за счет трения;
- длина игл дозатора (также называемых форсунками), используемых для дозирования, поскольку чем длиннее дозатор и чем ближе он находится к верху помещаемого в контейнер твердого вещества, тем меньше будет его кинетическая энергия. Кроме того, дозатор подает твердое вещество к области, удаленной от поверхностей стенок используемого контейнера. Идеальное расстояние между дозируемым твердым веществом и кончиком дозатора будет зависеть от скорости подачи и плотности дозируемого твердого вещества;
- изменение направления движения воздуха, вытесняемого из контейнера. Это явление связано с кинетической энергией дозируемого твердого вещества при попадании в контейнер. Во время дозирования твердое вещество, попадающее в контейнер, вытесняет воздух из контейнера вверх. Этот вытесненный воздух наполнен взвешенными частицами. Таким образом, дозатор можно рассматривать как «дымоход», который отводит воздушный поток от внутренних стенок, предохраняя их от загрязнения;
- использование значительных потоков воздуха (однонаправленный или турбулентный режим) в камерах для заполнения или на участках заполнения в соответствии с требованиями международных фармакопей для обеспечения удаления любых посторонних частиц, способных загрязнить конечный продукт в процессе асептического наполнения и укупорки. Использование этих потоков воздуха значительно затрудняет заполнение твердыми частицами, поскольку возникает возмущение, заставляющее твердое вещество прилипать к стенкам заполняемого контейнера.

Чтобы исключить прилипание твердого вещества к стенкам контейнера, одной из используемых мер является выполнение процесса ионизации как контейнера, так и

твердого вещества, которое должно быть заполнено. В настоящем изобретении термины «процесс», «стадия» и «фаза», а также термины «ионизация» и «деионизация» или «ионизатор» и «деионизатор» используются взаимозаменяемо.

Ионизация — это химическое или физическое явление, при котором образуются ионы. Ионы — это атомы или молекулы, электрически заряженные из-за избытка или недостатка электронов по сравнению с нейтральным атомом или молекулой. Химическая частица с более высоким количеством электронов, чем у нейтрального атома или молекулы, называется анионом, имеет суммарный отрицательный заряд, а частица с меньшим количеством электронов называется катионом, и имеет суммарный положительный заряд.

Процесс ионизации, используемый в настоящем изобретении, применяется как для нейтрализации электростатического заряда фармацевтического контейнера, заполняемого фармацевтическим твердым веществом, так и для нейтрализации электростатического заряда дозируемого твердого вещества, то есть как для контейнера, так и для его содержимого. Эта ионизация также используется для нейтрализации элементов дозирующего и укупорочного оборудования, контактирующих с контейнером и/или порошком. Для этого ионизатор генерирует ионы обеих полярностей, которые проецируются на поверхность нейтрализуемого объекта, где ионы противоположных знаков соединяются, а ионы одного знака отталкиваются. В этом документе «ионизатор» означает любой элемент или устройство, способное ионизировать молекулы окружающего воздуха, так чтобы их затем можно было проецировать на поверхность, имеющую статические электрические заряды, нейтрализующие эти заряды, тем самым ионизируя поверхность.

Однако с помощью только этого процесса ионизации невозможно избежать серьезной проблемы прилипания к стенкам контейнера во время заполнения контейнеров твердыми частицами, поскольку когда твердое вещество подается через форсунку, кинетическая энергия, переносимая твердым веществом создает турбулентность внутри контейнера, что в конечном итоге снова заставляет часть твердого вещества прилипать к стенкам или корпусу контейнера.

Что касается предпосылок для изобретения, документы, цитируемые ниже, описывают метод ионизации, который приводит к нейтрализации электрических зарядов, применяемых в различных ситуациях:

В связи с этим в патенте US 2016/0200461 A1, поданном VANRX Pharmsystems INC., описан способ объемного наполнения и асептической укупорки контейнеров, таких как флаконы, бутылки, шприцы и ампулы, жидким фармацевтическим продуктом (который впоследствии может быть лиофилизирован) в контролируемых условиях. В этой публикации упоминаются опасения по поводу материалов, из которых изготовлены контейнеры, будь то стекло или полимерные материалы. С одной стороны, стеклянные контейнеры могут быть разбиты, поцарапаны, и при ударе друг о друга выделяют частицы. С другой стороны, контейнеры из полимерных материалов более устойчивы, чем контейнеры из стекла, хотя могут иметь косметические дефекты, например, царапины, которые могут ухудшить качество фармацевтического продукта при ударе.

Существенное отличие настоящего изобретения от указанного документа состоит в том, что используемые соединения представляют собой твердые вещества, которые гораздо труднее дозировать, поскольку они сильно заряжены и имеют большую удельную площадь поверхности. Кроме того, в вышеупомянутом документе процесс укупорки включает в себя две стадии: частичную и вторую полную стадию из-за необходимости сублимационной сушки после первой частичной укупорки, тогда как в настоящем изобретении процесс герметизации выполняется в одну стадию с полной укупоркой, без необходимости прибегать к последующим этапам укупорки.

Кроме того, следует отметить, что процесс заполнения твердыми веществами намного сложнее из-за того, что твердые вещества остаются прилипшими к стенкам фармацевтических контейнеров, ухудшая точность дозировки, что более актуально для контейнеров малого размера, в которые необходимо очень точно дозировать небольшие количества препаратов. Этот недостаток решается с помощью способа, предложенного в настоящем изобретении, поскольку

необходимо учитывать, что в фармацевтической промышленности ошибка при фасовке активного ингредиента может означать, что пациенты получают ошибочную дозу препарата.

Это серьезный недостаток при заполнении контейнеров твердыми частицами, вызванный проблемой прилипания твердого вещества к корпусу контейнеров. По этой причине в большинстве процедур, используемых сегодня в фармацевтической отрасли, сертификация оборудования обязательна, и должна гарантировать, что дозируемое количество является верным. Кроме того, во время упаковки используются различные производственные средства контроля для проверки фактического количества заполнения всех фармацевтических контейнеров. Обычным средством контроля является взвешивание контейнеров, что позволяет исправить или отбраковать контейнеры, в которых количество фармацевтического вещества, будь то лекарство или активный ингредиент, не соответствует требуемой точности взвешивания. Контроль в процессе производства может быть полным (100%) или статистическим; статистический контроль проводится время от времени для проверки правильности дозировки. Эти меры контроля связаны с высокими производственными и экономическими затратами, необходимыми для контроля точности дозировки продукта.

Что касается устранения электростатического заряда, для решения этой проблемы доступны несколько типов ионизаторов. Эти ионизаторы имеют различную форму, например, кольцевые, стержневые, пушечные, шторные, ножевые, цилиндрические, игольчатые ионизаторы или ионизаторы с фильтром, включая, среди прочего, изоляторы с ионизатором в верхней части. Для целей настоящего изобретения эти ионизаторы могут быть установлены на оборудовании, используемом для заполнения, для производства ионов обеих полярностей, которые нейтрализуют поверхность контейнеров или препаратов, или их можно разместить в зонах упаковки, в помещениях или изоляторах, в частности, на потолке изоляторов, для обеспечения ионизации, которая нейтрализует как окружающую среду, так и воздушный поток в помещении, тем самым устраняя проблему статических зарядов.

Что касается снятия статического заряда твердых тел ионизаторами, ниже цитируется несколько документов.

Европейский патент EP 2711096 A2, на который подана заявка компанией TRINC Corporation, относится к устройству для снятия электростатического заряда и грязи с таких предметов, как пленка, фольга, стекло, одежда, бумага и т.п. Устройство включает в себя большой контейнер с отверстиями сверху и внизу для всасывания и выгрузки порошка, а также небольшой цилиндрический или конический контейнер внутри большого контейнера. Этот небольшой контейнер предназначен для генерации в нем циклонного тока и тока торнадо и содержит по крайней мере один ионный генератор коронного разряда. Этот ионный генератор состоит из электрических разрядных игл, которые помещаются либо сверху, либо внутри небольшого контейнера. Небольшой контейнер содержит отверстия для впрыска воздуха, через которые нагнетается сжатый воздух, а также генераторы ультразвука внутри или снаружи небольшого контейнера, предназначенные для того, чтобы заставить порошок вибрировать, чтобы его можно было отделить от объекта после его нейтрализации с помощью генератора ионов. Этот порошок можно собрать с помощью вакуумного отсоса внутри большого контейнера.

Напротив, настоящее изобретение относится к деионизации как контейнера, так и порошка перед упаковкой с целью предотвратить прилипание порошка к стенкам контейнера во время процесса заполнения и, таким образом, обеспечить герметичную укупорку. Кроме того, в качестве фактора безопасности на контейнере и/или внутри контейнера проводится деионизация для удаления любого оставшегося порошка, приставшего к стенкам зоны уплотнения.

В настоящем изобретении также используется ионизатор в форме кольца, стержня, пушки, шторки, ножей, цилиндров, игл или форсунок, или ионизирующего фильтра, включая изоляторы с ионизатором в верхней части, для устранения статического заряда, но это происходит как с порошкообразным твердым телом, так и с заполняемым контейнером, чего нет в европейском патенте EP 2711096 A2, поскольку там ионизируется только порошок, а контейнер не ионизируется. Другое существенное отличие настоящего изобретения от

указанного документа состоит в том, что в указанном европейском патенте EP 2711096 для облегчения всасывания используется сжатый воздух, тогда как настоящее изобретение не нуждается в воздушном потоке, а если нуждается, то это должен быть стерильный газ-носитель. Среди стерильных газов-носителей поток ионизированного азота имеет преимущества, которые будут рассмотрены ниже.

Характерным недостатком настоящего изобретения является необходимость проводить деионизацию в стерильных условиях, что делает необходимым использование стерильных газов-носителей. Следует отметить, что это стерильное состояние газа-носителя не влияет на процесс деионизации.

С другой стороны, европейский патент EP 2711096 A2 отличается от настоящего изобретения тем, что, хотя в обоих случаях важно устранить электростатический заряд твердого тела, в упомянутом документе подробно не обсуждается метод, с помощью которого это осуществляется, с указанием только использования генератора ионов, такого как разрядные иглы для деионизации, без упоминания проблемы, вызываемой электрическими разрядными иглами при приближении к любому твердому телу, а именно появления горения продукта, образования примесей и изменения физико-химического состава продукта.

Японский патент JP 2005001818 A, на который подана заявка компанией YMS KK, относится к устройству подачи порошка и устройству подачи воздуха, способному подавать легко заряженный порошок и заряженный порошок. Это устройство содержит бункер, оборудованный средствами аэрации, которые, в свою очередь, снабжены микропористой диафрагмой для аэрации порошка в бункере. Воздух для аэрации предварительно ионизируется с помощью ионизирующего устройства, напр., устройства коронного разряда. Для аэрации используется сжатый воздух, подаваемый воздушным компрессором. Этот сжатый воздух ионизируется с помощью ионизирующего устройства, содержащего устройство коронного разряда или аналог. При аэрации ионизированным воздухом, ионизированный воздух нейтрализует или удаляет поверхностный заряд порошка, и поверхностный заряд заряженного порошка исчезает. Кроме того, аэрация заставляет порошок в бункере заполнять воздух и между порошком и внутренней

стенкой бункера образуется слой воздуха, предотвращается повторный заряд порошка. Кроме того, в настоящем документе говорится о всасывающей форсунке или игле из проводящего материала, которые образуют часть устройства для подачи воздуха. Эта форсунка не является дозирующей форсункой.

В настоящем же изобретении, с одной стороны, ионизируется твердое вещество, а с другой — фармацевтический контейнер с использованием потока стерильного газа-носителя в качестве ионизированного газа (обычно — потока стерильного азота). Другое отличие настоящего изобретения от этого японского патента заключается в форсунке или игле; в случае с данным японским патентом эта всасывающая форсунка из проводящего материала, тогда как в настоящем изобретении форсунка представляет собой дозирующую иглу и не изготовлена из проводящего материала. В отличие от данного японского патента, в настоящем изобретении также используется ионизатор в форме кольца, стержня, пушки, шторы, ножа, цилиндра, иглы или форсунки, или ионизирующего фильтра, включая изоляторы с ионизатором сверху изолятора или любого другого типа, позволяющего нейтрализовать электростатический заряд как заполняемого контейнера, так и выдаваемого твердого вещества, тогда как в японском патенте упоминается только использование ионизирующего устройства коронного разряда и т. п.

Китайская полезная модель CN 203265193U от Meech Static Eliminators Shanghai Co LTD относится к технической области, касающейся удаления статического электричества и удаления порошка с внутренней стенки бутылок перед наполнением для очистки контейнеров, используя для этой цели ионную иглу со сжатым воздухом для устранения статического электричества и удаления порошка, приставшего к стенкам бутылки. Устройство, описанное в этой полезной модели, состоит из иглы, первой трубки, соединяющей иглу со второй трубкой для подключения электрического кабеля, два конца которого имеют внутреннюю или внешнюю резьбу соответственно. Наконечник иглы и вторая трубка свинчены и закреплены вместе, а наконечник иглы, первая трубка и вторая трубка имеют взаимосвязанный внутренний канал для прохождения воздуха, при этом вторая трубка также имеет по крайней мере две резьбы, так что проходная резьба также

соединена с внутренним отверстием первой трубки. Трубка имеет равномерно расположенные между внутренней и внешней стенками отверстия для проводов, каждое из которых образует генерирующий ионы конец на одном конце второй трубки, входящий в первый элемент трубки. Ионы можно подавать на поверхность объекта через ионную иглу и с помощью сжатого воздуха.

Вместо этого в настоящем изобретении ионизатор может быть любого типа, в виде кольца, стержня, пушки, шторки, ножа, цилиндра, иглы или форсунки, или даже ионизирующего фильтра, среди которых также могут быть изоляторы с ионизатором в верхней части, при этом не обязательно, чтобы это была игла, как это конкретно указано в полезной китайской модели. Кроме того, в этой полезной модели для вытеснения ионов требуется сжатый воздух, тогда как в настоящем изобретении можно использовать или не использовать поток стерильного газаносителя, который может состоять из стерильного сжатого азота или воздуха, не только для облегчения процесса ионизации за счет дозирования твердого вещества, а также для поддержания необходимых стерильных условий, требуемых для этих процедур в фармацевтической отрасли путем создания инертной атмосферы внутри контейнеров. С другой стороны, полезная модель относится к очистке бутылок порошком перед наполнением, тогда как настоящее изобретение относится к деионизации и очистке стенок после заполнения и применяется к контейнерам меньшего размера, чем бутылки, таким как шприцы, флаконы, капсулы, ампулы, одиночные дозирующие устройства или картриджи, которые труднее заполнять твердым веществом, например порошком.

Международная заявка WO 2016/185230 A2, поданная 3P Innovation Limited, описывает устройство и способ заполнения фармацевтических контейнеров, таких как шприцы, флаконы, капсулы, картриджи и блистерные упаковки, порошкообразным фармацевтическим материалом путем вибрации. Это устройство имеет опору для фармацевтического контейнера, резервуар, содержащий фармацевтический порошок, причем этот резервуар находится в контакте с форсункой или наполняющей иглой, отвечающей за заполнение фармацевтического контейнера фармацевтическим порошком, и пьезоэлектрическое вибрационное устройство. Этот документ относится к

преимуществу использования цилиндра, содержащего электропроводящий материал, который может быть заземлен через тензометрический датчик массы, тем самым помогая рассеивать статический заряд пластиковых фармацевтических контейнеров для улучшения процесса заполнения порошком без ухудшения чистоты. Однако в изобретении, описанном в этом документе, не требуется, чтобы материал был электропроводным, поскольку это процесс заполнения через горловину контейнера, поэтому проблема укупорки, возникающая при заполнении с задней стороны контейнера, не возникает.

С другой стороны, настоящее изобретение относится к способу укупорки фармацевтических контейнеров с твердыми фармацевтическими веществами, в котором заполнение осуществляется в асептических условиях без необходимости конечной стерилизации, тогда как в упомянутой международной заявке WO 2016/185230 A2 описано наполнение через горловину контейнера, как показано на фигуре 2. С другой стороны, в этой международной публикации упоминается только заполнение пластиковых фармацевтических контейнеров, тогда как настоящее изобретение включает все типы материалов контейнера, таких как полимерные материалы или стекло. Кроме того, в международной публикации упоминается цилиндр или шайба с электропроводящим материалом, предназначенный для рассеивания статического заряда используемых фармацевтических контейнеров, тогда как в настоящем изобретении наличие цилиндра, действующего в качестве опоры для контейнера, является необязательным элементом, не имеющим отношения к решаемой проблеме, и предназначенным для различных других функций, таких как:

- использование такого элемента для работы с контейнером без контакта с ним;
- цилиндр защищает процесс от воздушных потоков, являясь частью «вытяжного кожуха»;
- это элемент вертикальной опоры емкости на датчик массы для точного взвешивания.

Кроме того, в настоящем изобретении можно использовать любой ионизатор любой формы, например, кольцевой, стержневой, пушечный, со шторкой, ножевой, цилиндрический, игольчатый или форсуночный, или ионизирующий фильтр, включая изоляторы с ионизатором в верхней части, который можно установить на упаковочном оборудовании до, во время и после заполнения, с использованием или без использования стерильного газа-носителя, тогда как изобретение, описанное в указанной международной публикации, касается только цилиндра (шайбы) с электропроводящим материалом, способным рассеивать статический заряд пластиковой емкости, используемой во время заполнения.

Сущность изобретения

Соответственно, проблема, которая должна быть решена в настоящем изобретении, заключается в обеспечении способа заполнения фармацевтических контейнеров в форме флаконов, капсул, ампул, устройств для однократного дозирования, ингаляторов, бутылок, блистерных картриджей, саше, пакетов, пробирок Eppendorf® и шприцов. Шприцы по настоящему изобретению могут иметь иглу, конус катетерного типа или конус типа замка Люэра, то есть с наконечником без резьбы или с наконечником с внутренней или наружной резьбой, соответственно. Для целей настоящего изобретения «конус Люэра» относится к конусообразному наконечнику, изобретенному Вульфингом Люэром, с типичным конусом на 6°, который может быть как внутренним, так и внешним, в зависимости от соединения. Точно так же «конус с замком Люэра» относится к конусообразному наконечнику, изобретенному Германом Вульфингом Люэром, с воздухонепроницаемым резьбовым креплением.

Соединения контейнеров по настоящему изобретению представляют собой такие материалы как пластмассы различного состава, такие как полиолефины и циклополиолефины, полипропилен, полибутадиен, полиэтилен, полистирол, поливинилхлорид, полиакрилонитрил, полиамиды и т. д., полиэфиры (содержащие сложноэфирную функциональную группу в основной цепи: поли(этилентерефталат), поликарбонат), акриловые полимеры (поли(метилметакрилат), полиакрилонитрил), термопластические смолы (полиацетали и полигалоэтилены), полиуретаны, формальдегидные смолы

(феноловая смола, карбамидная смола), фенопласты, аминопласты, duroпластические смолы (ненасыщенные полиэфир, полиуретаны), поливинилиденные силиконы, производные целлюлозы, поликарбонаты и их смеси и т. д. В качестве альтернативы контейнер также может быть изготовлен из металла, например, стали или титана, подходящих для доставки лекарств, стекла и т. д., с твердыми частицами в стерильных условиях, которые устраняют проблемы, существующие в последних достижениях, и, в частности, которые предотвращают прилипание твердого вещества к стенкам контейнера, обеспечивая при этом герметичность укупорки контейнера.

В свою очередь, цилиндр или шайба, бункер и форсунка или игла предпочтительно будут состоять из различных непроводящих материалов, таких как различные пластмассы, например полиэфирэфиркетон (PEEK), стекло, камень, смола, стекло, но также может состоять из заземленных проводящих материалов, таких как сталь, титан и т. д.

Как материалы, используемые для контейнера, так и материалы цилиндра должны быть водонепроницаемыми, инертными, не очень проницаемыми или непроницаемыми, не абсорбирующими и / или не адсорбирующими содержащийся в них продукт, не должны быть грубыми и не иметь частиц.

Решение проблемы, описанной в настоящем изобретении, основано на том, что изобретатели обнаружили, что такую проблему можно удовлетворительно решить с помощью следующих методов, которые можно применять независимо или в любой комбинации:

- с одной стороны, ионизация как твердого вещества, так и фармацевтического контейнера, куда он должен быть помещен, а также ионизация элементов дозирующего и укупорочного оборудования, вступающих в контакт с контейнером и / или порошком, на одной или нескольких стадиях процедуры заполнения, для предотвращения прилипания твердого вещества к стенкам контейнера, а также для предотвращения притяжения твердых частиц к стенкам контейнера, так чтобы твердое вещество оседало только на дне контейнера, а не на его стенках. Этот метод

деионизации может применяться к контейнеру и твердому веществу по отдельности, или же к контейнеру с продуктом внутри. Эта деионизация может применяться столько раз, сколько имеется этапов заполнения и укупорки;

- другой стороны, путем управления приложенным к ионизаторам потенциалом, который должен быть таким, чтобы результирующий электростатический заряд на стенках контейнера и / или дозируемом твердом веществе был предпочтительно менее 2000 В, более предпочтительно менее 500 В и наиболее предпочтительно менее 200 В.

Кроме того, заполнение фармацевтического контейнера твердым веществом предпочтительно выполнять с помощью дозирующей иглы, наконечник или дозирующий конец которой расположен на всей стадии заполнения на высоте от 1 до 3 мм над поверхностью твердого вещества на дне контейнера во избежание турбулентности, которая может поднять осажденное твердое вещество к стенкам. Даже если это явление турбулентности произойдет в некоторой степени, ионизация как твердых тел, так и внутренних стенок контейнера заставит эти поднятые частицы осесть обратно на дно контейнера без существенной потери продукта на стенках контейнера.

Следовательно, в первом аспекте изобретение относится к способу заполнения фармацевтических контейнеров твердыми веществами в стерильных условиях, включающему стадии:

- а) предоставление фармацевтического контейнера (1) со стенками и дном;
- б) дозирование твердого вещества в фармацевтический контейнер (1) с помощью дозирующей иглы (4), гравиметрическая проверка массы твердого вещества, распределенного в контейнер (1); а также
- в) укупорка фармацевтического контейнера пробкой (6),

отличающийся тем, что, по меньшей мере, на одном из этапов а), б) и в) или на нескольких из них в любом сочетании статические электрические заряды на внутренних стенках контейнера (1) на твердом веществе, дозируемом внутрь

контейнера, и / или на любых частях, контактирующих со стенками контейнера или с твердым веществом, дозируемом внутри контейнера, нейтрализуются с помощью ионизатора (2), к которому прикладывается потенциал ионизации таким образом, чтобы электростатический заряд внутри контейнера (1) после каждой ионизации составлял менее 2000 вольт. Эта ионизация предотвращает прилипание твердого вещества, дозируемого в контейнер, к внутренним стенкам контейнера (1), что может исказить количество твердого вещества, дозируемого в контейнер, затруднить визуальную оценку уровня дозируемого продукта или даже вызвать неполное введение препарата пациенту.

Во втором аспекте изобретение относится к контейнеру (1), содержащему твердый продукт, при этом твердый продукт дозирован в контейнер с использованием описанного способа.

В случае ионизации в кожухе стержня/кольца, повторная ионизация выполняется предпочтительно с помощью иглы с потоком газа или без него.

Как правило, на протяжении всего настоящего описания наполнение предпочтительно выполняется с помощью дозирующей иглы, наконечник или дозирующий конец которой расположен на всей стадии наполнения на высоте от 1 до 3 мм над поверхностью твердого вещества, осажденного на дне контейнера для предотвращения турбулентности, которая может поднять твердое тело к стенкам контейнера.

Этот способ имеет два преимущества: с одной стороны, достижение точности заполнения контейнера веществами даже при использовании двух или более заправочных станций за счет предотвращения прилипания твердых веществ к стенкам контейнера. С другой стороны, обеспечение целостности укупорки фармацевтического контейнера, что особенно важно в случае лекарственных средств, поскольку оно предотвращает как попадание посторонних веществ, которые могут загрязнить продукт, в контейнер, так и утечку продукта наружу, что влияет на эффективную дозу препарата.

Кроме того, настоящее изобретение также решает проблему статических зарядов, возникающих в результате столкновений между контейнерами, используемыми для наполнения, независимо от того, сделаны они из стекла или полимерного материала, в стерильной среде, которая обычно подвержена ламинарным или турбулентным потокам, увеличивающим движение и рассеивание электростатических зарядов.

Хотя изобретение обычно применимо к порошкообразным твердым соединениям любой природы, эта процедура особенно применима к твердым веществам, имеющим следующий гранулометрический состав частиц:

$$D_{10} \geq 20 \text{ мкм}$$

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

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

где D_{10} - среднее значение размера частиц, делящее популяцию на две равные половины, причем 50% состава выше этого значения, а 50% — ниже. В общем, в данном описании значение, обозначенное как « $d_{0.X}$ » или « D_x », представляет массовую долю лекарственного средства с размером частиц ниже указанного значения, имеющую диапазон от 0,0 до 1,0. Согласно этому определению значение $d_{0,1}$ или D_{10} означает, что 10% от общей массы частиц лекарственного средства имеют размер 10 микрон или меньше.

В идеале это применимо к твердым веществам, имеющим следующий гранулометрический состав:

$$D_{10} \geq 25 \text{ мкм}$$

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

$$245 \text{ мкм} \leq D_{90} \leq 325 \text{ мкм}$$

Примерами таких соединений являются рисперидон, палиперидон, фентанил, активон оланзависимого соединения, летрозол, арипипразол, анастрозол, активон азеносоединения, брекспипразол, карипразин, активон клозосоединения,

илоперидон, луразидон, активон клозосоединения, зипрасидон, включая производные, метаболиты и соли (как памоат или пальмитат) отдельно или в сочетании.

Другими примерами таких соединений также являются биосовместимые полимеры типа полимолочной кислоты (PLA), полигликолевой кислоты (PGA) и их сополимеры, сополимеры полимолочной кислоты и гликолевой кислоты (PLGA), включая любые производные или сополимеры, по отдельности или в сочетании.

Краткое описание чертежей

Фигуры чертежей, приложенные к настоящему изобретению, служат для иллюстрации сути изобретения. Эти фигуры предназначены только для иллюстрации и не ограничивают заявленное изобретение. Что касается явления ионизации, настоящее изобретение предлагает различные способы, некоторые из которых показаны на фигурах 1–7 ниже. Для правильного понимания фигур явление ионизации представлено чередующимися знаками плюс (+) и минус (-). Имеется в виду, что этот поток ионов разных знаков может сопровождаться или не сопровождаться потоком стерильного газа-носителя, хотя последний на фигурах как таковой не показан.

Фигура 1: на фиг.1 показан конкретный вариант осуществления асептического наполнения и укупорки по настоящему изобретению, в котором изображенный фармацевтический контейнер представляет собой в данном случае шприц с внешним креплением (1), который остается с закрытым колпачком форсунки (8) на протяжении всего процесса. Шприц (1) подвергается первой стадии ионизации (а) с помощью ионизатора (2) с кольцом, стержнем, пушкой, шторкой, ножом, цилиндром, иглой или форсункой, либо ионизирующего фильтра, включая изоляторы с ионизатором в верхней части, хотя в данном случае показан игольчатый ионизатор. Затем шприц с внешним креплением (1) подается на заправочную станцию (б), где способ по настоящему изобретению может включать несколько заправочных станций, в частности, если в шприц необходимо дозировать несколько твердых веществ. На этой станции шприц, который может быть вставлен

в цилиндр (7), взвешивается датчиком массы (5) во время заполнения, которое происходит с помощью бункера (3) и форсунки или дозирующей иглы (4). После заполнения шприц с внешним креплением (1) подвергается другой стадии ионизации (в) с помощью ионизатора (2), предусмотренного на этом этапе с кольцом, стержнем, пушкой, шторкой, ножом, цилиндром, иглой или форсункой, либо ионизирующего фильтра, включая изоляторы с ионизатором в верхней части, хотя в данном случае показан кольцевой ионизатор. Наконец, шприц с внешним креплением (1) переносится на станцию укупорки (г), где его герметично укупоривают сверху пробкой (6).

Фигура 2: показан другой частный вариант способа по настоящему изобретению, где шприц с внешним креплением на фиг. 1 заменен шприцем с внутренним креплением в качестве фармацевтического контейнера (1).

Фигура 3: показан конкретный вариант процесса по настоящему изобретению, где шприц заменен в качестве фармацевтического контейнера (1) на пробирку Eppendorf®, прошедшую стадию ионизации (а) благодаря присутствию на указанной стадии ионизатора (2) с кольцом, стержнем, пушкой, шторкой, ножом, цилиндром, иглой или форсункой, либо ионизирующего фильтра, включая изоляторы с ионизатором в верхней части, хотя в данном случае показан игольчатый ионизатор. Затем он передается на заправочную станцию(б) (может быть несколько заправочных станций), где имеется ионизатор (2) с кольцом, стержнем, пушкой, шторкой, ножом, цилиндром, иглой или форсункой, либо ионизирующий фильтр, включая изоляторы с ионизатором в верхней части, в данном случае показан ионизирующий фильтр. Помимо ионизатора, эта стадия содержит датчик массы (5), бункер (3) и форсунку или дозирующую иглу (4). Наконец, после заполнения пробирка Eppendorf® подвергается процессу ионизации ионизатором с кольцом, стержнем, пушкой, шторкой, ножом, цилиндром, иглой или форсункой, либо ионизирующим фильтром, включая изоляторы с ионизатором в верхней части, в данном случае показан стержневой ионизатор (2).

Фигура 4: показывает конкретный вариант осуществления процедуры по

настоящему изобретению, в котором представленный контейнер в данном случае представляет собой шприц с иглой (1), предварительно закрытой колпачком (8) сопла на протяжении всего процесса укупорки, который проходит первой процесс ионизации (а) с помощью ионизатора (2) с кольцом, стержнем, пушкой, шторкой, ножом, цилиндром, иглой или форсункой, либо ионизирующего фильтра, включая изоляторы с ионизатором в верхней части, хотя в этом случае показан игольчатый ионизатор. Шприц с иглой (1) затем проходит на заправочную станцию (б), где в способе, описанном в настоящем изобретении, может быть несколько заправочных станций, в частности, если в шприц необходимо дозировать несколько твердых веществ. На этой станции шприц с иглой, который может быть вставлен в цилиндр (7), взвешивается датчиком массы (5) во время заполнения, которое происходит с помощью бункера (3) и форсунки или дозирующей иглы (4). После заполнения шприц с иглой (1) проходит дополнительную стадию ионизации (в) с помощью ионизатора (2) с кольцом, стержнем, пушкой, шторкой, ножом, цилиндром, иглой или форсункой, либо ионизирующего фильтра, включая изоляторы с ионизатором в верхней части, хотя в данном случае показан кольцевой ионизатор. Наконец, шприц с иглой (1) переносится на станцию укупорки (г), где он герметично закрывается сверху пробкой (6), при этом подвергается дополнительной стадии ионизации с помощью предусмотренного на этом этапе ионизатора (2) с кольцом, стержнем, пушкой, шторкой, ножом, цилиндром, иглой или форсункой, либо ионизирующего фильтра, включая изоляторы с ионизатором в верхней части, хотя в данном случае показан стержневой ионизатор.

Фигура 5: показан другой частный вариант осуществления способа по настоящему изобретению, в котором изображенный контейнер представляет собой, в данном случае, шприц с внутренним креплением (1), закрытый на протяжении всего процесса колпачком форсунки (8), проходящий первому процесс ионизации (а) с помощью ионизатора (2) с кольцом, стержнем, пушкой, шторкой, ножом, цилиндром, иглой или форсункой, либо ионизирующего фильтра. Затем шприц с внутренним креплением (1) проходит на заправочную станцию (б), где в способе, описанном в настоящем изобретении, может быть несколько заправочных станций, в частности, если в шприц необходимо дозировать несколько твердых веществ. На указанной станции шприц, который может быть вставлен в цилиндр (7),

взвешивается датчиком массы (5) во время заполнения, которое происходит с помощью бункера (3) и форсунки или дозирующей иглы (4). После заполнения шприц проходит стадию ионизации (в) с помощью ионизатора (2) с кольцом, стержнем, пушкой, шторкой, ножом, цилиндром, иглой или форсункой, либо ионизирующего фильтра, включая изоляторы с ионизатором в верхней части, хотя в данном случае показан игольчатый ионизатор. Наконец, шприц с внутренним креплением (1) переносится на станцию укупорки (г), где он герметично закрывается сверху пробкой (6), в то время как он подвергается дополнительной фазе деионизации с помощью предусмотренного на этом этапе ионизатора (2) с кольцом, стержнем, пушкой, шторкой, ножом, цилиндром, иглой или форсункой, либо ионизирующего фильтра, включая изоляторы с ионизатором в верхней части, хотя в данном случае показан стержневой ионизатор.

Фигура 6: показан другой частный вариант осуществления способа по настоящему изобретению, в котором представленный контейнер в данном случае представляет собой картридж (1), подвергнутый первому процессу ионизации (а) с помощью ионизатора (2) с кольцом, стержнем, пушкой, шторкой, ножом, цилиндром, иглой или форсункой, либо ионизирующего фильтра, включая изоляторы с ионизатором в верхней части, хотя в этом случае показан игольчатый ионизатор. Картридж (1) затем проходит на заправочную станцию (б), где в способе, описанном в настоящем изобретении, может быть несколько заправочных станций, особенно если в картридж необходимо дозировать несколько твердых веществ. На этой станции картридж взвешивается датчиком массы (5) во время заполнения, которое происходит с помощью бункера (3) и форсунки или дозирующей иглы (4). Наконец, картридж (1), который может быть вставлен в цилиндр (7), переносится на станцию ионизации, где действует ионизатор (2) с кольцом, стержнем, пушкой, шторкой, ножом, цилиндром, иглой или форсункой, либо ионизирующий фильтр, включая изоляторы с ионизатором в верхней части, хотя в данном случае показан стержневой ионизатор.

Фигура 7: показан конкретный вариант осуществления способа по настоящему изобретению, в котором представленный контейнер в данном случае представляет собой предварительно заполненный шприц с внутренним креплением (1), который

сначала подвергают процессу ионизации (а) с помощью ионизатора (2) с кольцом, стержнем, пушкой, шторкой, ножом, цилиндром, иглой или форсункой, либо ионизирующего фильтра, включая изоляторы с ионизатором в верхней части, хотя в этом случае показан кольцевой ионизатор. После этого шприц, который наполняется с резьбового конца, размещается на заправочной станции (б), где в способе, описанном в настоящем изобретении, может быть несколько заправочных станций, в частности, если в шприц необходимо дозировать несколько твердых веществ. На этой станции шприц, который может быть вставлен в цилиндр (7), взвешивается датчиком массы (5) во время заполнения, которое происходит с помощью бункера (3) и форсунки или дозирующей иглы (4). После заполнения шприц с внутренним креплением (1) подвергается дальнейшей фазе ионизации (в) с помощью ионизатора (2) с кольцом, стержнем, пушкой, шторкой, ножом, цилиндром, иглой или форсункой, либо ионизирующим фильтром, включая изоляторы с ионизатором в верхней части (в данном случае стержневой ионизатор).

Осуществление изобретения

Дозирование твердых веществ объемным или гравиметрическим способом, например порошков, гранул, пеллет, наночастиц или микрочастиц, в небольшие фармацевтические контейнеры, такие как флаконы, капсулы, ампулы, одноразовые устройства, ингаляторы, флаконы, блистерные картриджи, саше, пакеты, тест пробирки, пробирки типа Eppendorf® и шприцы (с внутренними или внешними, резьбовыми или безрезьбовыми форсунками) и из различных материалов, таких как пластмассы различного состава, например, полиолефины и циклополиолефины, полипропилен, полибутадиен, полиэтилен, полистирол, поливинилхлорид, полиакрилонитрил, полиамиды и т. д., полиэферы (содержащие сложноэфирную функциональную группу в основной цепи), поли (этилентерефталат), поликарбонат), акриловые полимеры (поли- метилметакрилат, полиакрилонитрил), термопластические смолы (полиацетали и полигалозэтилены), полиуретаны, формальдегидные смолы (фенольная смола, мочевиная смола), фенопласты, аминопласты, тиопласты, дуропласты (ненасыщенные полиэферы, полиуретаны), поливинилиденсиликоны, производные целлюлозы, поликарбонаты и их смеси и т. д., где также альтернативно контейнер может быть изготовлен из металла, например, стали или титана, подходящих для введения лекарств, или стекла, среди

прочего, в настоящее время представляет собой серьезную проблему для фармацевтической отрасли из-за большого недостатка, заключающегося в прилипании этих веществ к стенкам области укупорки используемых контейнеров. Это прилипание вызывает значительные неудобства в указанной отрасли, поскольку она должна соответствовать правилам, указанным в различных международных фармакопеях, в дополнение к соблюдению надлежащей производственной практики (GMP). Настоящее изобретение направлено на устранение недостатков, связанных с прилипанием указанных твердых веществ к стенкам контейнеров, используемых для заполнения, поскольку это прилипание препятствует процессам как наполнения, так и асептической укупорки. Для процесса асептического наполнения и укупорки, упомянутого в настоящем изобретении, используются только твердые вещества, упомянутые выше.

В международных фармакопеях для асептического наполнения и герметизации требуется наличие значительных потоков воздуха (однонаправленный или турбулентный режим), для обеспечения удаления любых посторонних частиц, способных загрязнить конечный продукт. Использование этих потоков воздуха значительно затрудняет заполнение твердыми частицами, поскольку возникает возмущение, заставляющее твердое вещество прилипать к стенкам заполняемого контейнера.

Поскольку дозируемые твердые вещества прилипают к стенкам в области укупорки контейнера, они не могут слиться в области горлышка контейнера, что препятствует достижению необходимой укупорки. Это отсутствие укупорки приводит к двум серьезным проблемам: потере дозированного твердого вещества и загрязнению заполняемого контейнера.

Потеря доз приводит к неточности введения фармацевтического препарата, поскольку твердые вещества, приставшие к стенкам в области укупорки контейнера, будут измеряться датчиком массы, указывающим точное количество продукта, которое должно быть введено пациенту, однако при введении пациенту, он получит более низкую дозу, чем указано, поскольку твердые вещества, прилипшие к стенкам контейнера, не будут введены и останутся прилипшими к

стенкам контейнера.

Что касается загрязнения контейнера, использованного для заполнения, это, пожалуй, самый серьезный из недостатков, который может возникнуть из-за отсутствия воздухопроницаемости, вызванной прилипанием вещества к стенкам в зоне укупорки, поскольку это влияет на целостность лекарственного средства и влияет на здоровье пациента, получающего фармацевтический препарат. При укупорке контейнера пробкой, если на стенках контейнера присутствуют твердые вещества, прилипшие в области укупорки, эти вещества останутся в этой зоне после укупорки контейнера, что означает, что пробка не может гарантировать целостность запечатанного продукта, так как вещества из окружающей среды могут попасть в препарат после укупорки. Микробное загрязнение - очень серьезная проблема для фармацевтических компаний, поскольку их продукция является идеальной средой для размножения таких микроорганизмов, как бактерии, грибки или дрожжи. Теоретически стерильный, но загрязненный препарат может привести к порче препарата, потере потенциала препарата, пирогенным реакциям после введения пациенту, особенно при парентеральном введении, инфицированию и колонизации микроорганизмов у пациента с риском вторичного инфицирования. Любой микроорганизм, патогенный или непатогенный, обнаруженный в предположительно стерильном фармацевтическом препарате, представляет опасность.

Ввиду значительных проблем, вызванных отсутствием герметичности, настоящее изобретение предлагает решение проблемы прилипания твердых веществ к стенкам в области укупорки фармацевтического контейнера путем обеспечения герметизации указанного вещества. Для обеспечения герметизации твердых веществ используются два метода, а именно контроль высоты дозирующей иглы и ионизация как заполняемого фармацевтического контейнера, так и дозируемого твердого вещества, а также ионизация элементов оборудования для дозирования и укупорки, контактирующих со шприцем и / или порошком.

Как упоминалось в разделе, посвященном предпосылкам, существует ряд факторов, влияющих на прилипание твердых частиц к внутренним стенкам

контейнера, включая длину форсунки. Чем длиннее форсунка и чем ближе она находится к верхнему уровню порошка в контейнере, тем меньше будет его кинетическая энергия. Кроме того, форсунка уносит порошок от поверхности стенок в зоне укупорки. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что идеальное расстояние между порошком и наконечником форсунки зависит от дозировки, скорости дозирования и плотности порошка, хотя обычно оно составляет 1–3 мм, более предпочтительно около 2 мм. В настоящем изобретении предлагается несколько вариантов высоты форсунки:

- первый из них основан на присутствии форсунки с точной высотой (h), измеренной от дна контейнера. В этом случае процесс заполнения осуществляется в задней части контейнера, т.е. когда контейнер представляет собой шприц, у горловины или конца с наибольшим диаметром. Всегда должна соблюдаться минимальная высота h между распределяемым твердым веществом и форсункой, в частности 2 мм;

- второй вариант - форсунка всегда удерживается на минимальном расстоянии $h = 2$ мм от твердого вещества, дозируемого в контейнер. Этот метод означает, что форсунка не является неподвижной, а может подниматься и опускаться во время заполнения, постоянно сохраняя расстояние 2 мм от твердого вещества;

- альтернативой вышеупомянутому может быть вариант, когда форсунка может быть снабжена удерживающим элементом для предотвращения диспергирования порошка во время заполнения над заполняемой областью.

Что касается ионизации, подход основан на решении для предотвращения возникновения электростатических зарядов, содержащихся как в заполняемом фармацевтическом контейнере, так и в дозируемом в него твердом веществе. Стенки контейнера и твердое вещество имеют статические заряды. Если эти заряды имеют противоположные знаки, твердое вещество будет прилипать к внутренним стенкам контейнера. По этой причине как контейнер, так и твердое вещество ионизируются.

Есть два типа электростатических зарядов: отрицательные заряды, представляющие собой электроны атомов химических элементов, и положительные заряды, эквивалентные действию протонов атомного ядра, лишённого электронов последней оболочки. Электроны на поверхности изолирующего материала не могут легко рассеиваться, если у них нет проводящего пути к земле, поэтому цилиндр является проводящим элементом, как упоминалось выше. Поскольку они не могут легко циркулировать, они вызывают так называемое статическое электричество. Электроны в проводниках могут свободно перемещаться от молекулы к молекуле, однако протоны неотделимы от атома и не могут двигаться, если сам атом не движется. Величина электростатического заряда зависит от положения или расстояния между соединёнными последовательно материалами, а его знак определяется склонностью материала отдавать или присоединять электроны, на что на самом деле и указывает последовательное соединение.

В настоящем изобретении используется ионизатор любого типа, например, с кольцом, стержнем, пушкой, шторкой, ножом, цилиндром, иглой или форсункой, либо ионизирующего фильтра, включая изоляторы с ионизатором в верхней части. Например, стержень можно использовать для ионизации и нейтрализации как окружающей среды, так и воздушного потока, тем самым устраняя статические заряды. Ионизатор на практике может быть реализован с помощью потока стерильного газа-носителя, такого как сжатый воздух или азот N_2 , предпочтительно с использованием потока азота, который имеет следующие функции и/или преимущества:

- этот поток азота служит средством перемещения ионов, генерируемых на электродах ионизационных элементов, которые ионизируют окружающий воздух, производя ионы, уносимые потоком N_2 . Эти положительные и отрицательные ионы генерируются путем подачи переменного тока, который через трансформатор достигает значений до 8000 вольт при почти незначительном токе (4 мА). Обработанные таким образом поверхности в конечном итоге имеют нейтральный заряд из-за рекомбинации зарядов разных знаков и отталкивания зарядов одного знака;

- создание инертной атмосферы внутри контейнеров за счет вытеснения кислорода внутри контейнеров, что предохраняет продукт от его окислительного эффекта. Введение инертного газа в сосуд, известное как инертирование, основано на снижении процентного содержания кислорода ниже предельной концентрации кислорода (ПКК);

- несущие средства с выметающим эффектом внутри контейнеров. Генерация попеременных ионов устраняет статические силы, которые заставляют порошок прилипать к стенкам контейнера. Это заставляет частицы твердого вещества оставаться на месте, не прилипая к контейнеру или друг к другу. Затем небольшой поток воздуха (0,1-0,8 л / мин) производит эффект «сметания» уже разбитым на частицы твердым веществом.

Что касается явления ионизации, настоящее изобретение предлагает различные способы его осуществления, показанные на сопроводительных фигурах 1–7, на которых фармацевтический контейнер представлен, кроме прочего, как шприц с внутренним или внешним креплением, шприц с иглой, картридж или капсула, или как пробирка Eppendorf®. Ионизаторы могут использоваться с любым типом ионизатора (независимо от того, сопровождается ли он потоком стерильного газаносителя или без него), например, с кольцом, стержнем, пушкой, шторкой, ножом, цилиндром, иглой или форсункой, либо ионизирующего фильтра, включая изоляторы с ионизатором в верхней части, например, стержневым, для ионизации и нейтрализации как окружающей среды, так и воздушного потока, тем самым устраняя статические заряды. В случае изоляторов и согласно предпочтительному варианту осуществления, перед дозированием, описанным в настоящем изобретении, требуется стерилизация распыленной или испаренной перекисью водорода или смесью перекиси водорода с надуксусной кислотой.

Когда фармацевтический контейнер вынимается из лотка, он имеет очень высокий электростатический заряд (более 30 000 вольт). Это вызвано постоянным трением контейнера о лоток. Поэтому, как показано на различных фигурах, как до, так и после того, как контейнеры вставляют в цилиндр, их предпочтительно

подвергают воздействию ионизатора любого типа и потока стерильного газа-носителя. Этим газом может быть азот, несущий в себе молекулы ионизированного воздуха, или сжатый воздух, попадающий внутрь контейнера, а также в зону укупорки, устраняя имеющийся электростатический заряд.

На фигуре 1 показан общий способ асептической укупорки контейнера, состоящий из нескольких этапов:

Контейнер (1), опционально вставленный в опорный цилиндр (7) и закрытый крышкой форсунки (8), подвергается ионизации (а) с помощью ионизатора (2) любого типа, например с кольцом, стержнем, пушкой, шторкой, ножом, цилиндром, иглой или форсункой, либо ионизирующим фильтром, включая изоляторы с ионизатором в верхней части или ионизатором любого другого типа. Ионизатор (2) используется для снятия электростатического заряда с контейнера как на внутренних стенках, так и в зоне укупорки. Этот ионизатор может применяться или не применяться вместе с потоком стерильного газа-носителя, например, азота, несущего молекулы ионизированного воздуха, или сжатого воздуха, несущего молекулы ионизированного воздуха, хотя более предпочтительно использовать поток азота, несущий молекулы ионизированного воздуха. Используемый поток азота, несущий молекулы ионизированного воздуха, достигает как на внутренней части контейнера, так и области укупорки. Эти два процесса ионизации (ионизация с ионизатором и дополнительное применение потока стерильного газа) снимают электростатические заряды в контейнере, таким образом, контейнер можно заполнять.

После процесса ионизации (а) шприц (1) попадает на станцию асептического заполнения (b). На этом этапе осуществляется асептическое заполнение контейнера (1) твердым веществом. Этот процесс требует использования бункера (3), содержащего дозируемое твердое вещество, и дозирующей иглы или форсунки (4), через которые твердое вещество дозируется. Для точного измерения количества дозируемого твердого вещества также необходим датчик массы (5). Эта станция может иметь или не иметь потока стерильного газа-носителя, такого как сжатый воздух или азот, несущего молекулы ионизированного воздуха, предпочтительно

использовать азот, несущий молекулы ионизированного воздуха, обеспечивая перенос ионов. Предусмотрено столько заправочных станций, сколько препаратов или их сочетаний будет дозировано.

После заполнения контейнера (1) твердым веществом его подвергают стадии деионизации (с) с помощью деионизатора (2) с кольцом, стержнем, пушкой, шторкой, ножом, цилиндром, иглой или форсункой, либо ионизирующего фильтра, включая изоляторы с ионизатором в верхней части. Вместе с ионизатором можно применять или не применять поток стерильного газа-носителя, такого как сжатый воздух или азот, несущий молекулы ионизированного воздуха; предпочтительно использовать азот, несущий молекулы ионизированного воздуха, который используется для предотвращения прилипания твердого вещества к стенкам в области укупорки контейнера (1).

Наконец, имеется станция асептической укупорки (г), где вставляется пробка (б), укупоривая контейнер. На последней станции может использоваться или не использоваться поток стерильного газа-носителя, такого как сжатый воздух или азот, предпочтительно несущий молекулы ионизированного воздуха.

На фигуре 2 показан другой вариант процесса ионизации, состоящий из четырех стадий.

Первая стадия состоит из процесса ионизации (а), аналогичного показанному на фигуре 1, в котором поток стерильного газа-носителя, такого как азот, несущий молекулы ионизированного воздуха, или сжатый воздух, несущий молекулы ионизированного воздуха, может вводиться или не вводиться в контейнер (1), причем шприц предварительно закрыт крышкой форсунки (8) и, возможно, введен в опорный цилиндр (7). Этот поток стерильного газа-носителя используется вместе с ионизатором (2) с кольцом, стержнем, пушкой, шторкой, ножом, цилиндром, иглой или форсункой, либо ионизирующим фильтром, включая изоляторы с ионизатором в верхней части. Поток и ионизатор (2) достигают дна контейнера (1) и зоны укупорки; на данной фигуре используемый поток стерильного газа-носителя предпочтительно представляет собой поток азота, несущий

ионизированные молекулы воздуха. После подачи этой струи с контейнера снимается электростатический заряд для начала заполнения.

На втором этапе описанного процесса контейнер (1) проходит на станцию асептического заполнения (б), где выполняется асептическое заполнение твердым веществом. На этой станции имеется несколько элементов, таких как: бункер (3), в котором находится дозируемое твердое вещество, дозирующая игла или форсунка (4), отвечающие за дозирование твердого вещества, и датчик веса (5) для контроля точного количества дозируемого твердого вещества. Предусмотрено столько заправочных станций, сколько препаратов или их сочетаний будет дозировано. Чтобы обеспечить чистоту зоны укупорки, используется третий этап, состоящий из этапа ионизации (и), где используется ионизатор (2) с кольцом, стержнем, пушкой, шторкой, ножом, цилиндром, иглой или форсункой, либо ионизирующий фильтр, включая изоляторы с ионизатором в верхней части, где также может применяться или не применяться поток стерильного газа-носителя, такого как азот, несущий молекулы ионизированного воздуха, или сжатый воздух для предотвращения прилипания твердого вещества к стенкам контейнера в зоне укупорки. Предпочтительно, чтобы поток азота, несущий ионизированные молекулы воздуха, служил средством для вытеснения ионов и средством переноса в эффекте вытеснения, таким образом, достигая на этой станции желаемой укупорки. Количество ионизационных станций будет разным, в зависимости от потребностей каждого препарата.

Наконец, последний этап состоит из этапа укупорки (г), на котором контейнер закрывается пробкой (6). На этой стадии стерильный поток газа-носителя, такого как азот, предпочтительно несущий молекулы ионизированного воздуха, может использоваться или не использоваться, потому что, хотя в зоне укупорки отсутствуют частицы твердого вещества, необходимо убедиться, что контейнер полностью чист и что ни одна из дозируемых частиц твердого вещества не прилипла к пробке, используемой для укупорки, и к стенкам контейнера из-за электростатических зарядов, создаваемых трением, когда контейнер помещают в укупорочное устройство.

На фиг. 3 показана другая конкретная реализация процесса ионизации, состоящая из следующих этапов:

Контейнер (1) подвергается процессу ионизации (а) с помощью ионизатора (2) с кольцом, стержнем, пушкой, шторкой, ножом, цилиндром, иглой или форсункой, либо ионизирующего фильтра, включая изоляторы с ионизатором в верхней части. Этот ионизатор может применяться или не применяться вместе с потоком стерильного газа-носителя, например, азота, несущего молекулы ионизированного воздуха, или сжатого воздуха, несущего молекулы ионизированного воздуха, хотя более предпочтительно использовать поток азота, несущий молекулы ионизированного воздуха. Ионизатор (2) используется для снятия электростатического заряда с контейнера как на внутренних стенках, так и в зоне укупорки. Кроме того, поток азота, несущий используемые ионизированные молекулы воздуха, достигает как внутренней части контейнера, так и области укупорки; с помощью этих двух процессов ионизации с контейнера снимается электростатический заряд, чтобы его можно было заполнить.

Затем, после этой фазы ионизации (а), контейнер (1) проходит на станцию асептического наполнения (б), где он асептически заполняется твердым веществом. На этой станции имеется несколько элементов, таких как: бункер (3), в котором находится дозируемое твердое вещество, дозирующая игла или форсунка (4), отвечающих за дозирование твердого вещества, и датчик массы (5) для контроля точного количества дозируемого твердого вещества и ионизатора (2) с кольцом, стержнем, пушкой, шторкой, ножом, цилиндром, иглой или форсункой, либо ионизирующего фильтра, включая изоляторы с ионизатором в верхней части. Эта станция может иметь или не иметь потока стерильного газа-носителя, такого как сжатый воздух или азот, несущего молекулы ионизированного воздуха, предпочтительно использовать азот, несущий молекулы ионизированного воздуха, обеспечивая перенос ионов. Это гарантирует, что дозируемое твердое вещество не останется в зоне укупорки. Предусмотрено столько заправочных станций, сколько препаратов или их сочетаний будет дозировано, а также столько стадий ионизации, сколько необходимо.

После того, как контейнер (1) заполнен твердым веществом на заправочной станции (б), для обеспечения чистоты области укупорки контейнера выполняется последняя стадия, представляющая собой процесс ионизации (в) с использованием ионизатора (2) с кольцом, стержнем, пушкой, шторкой, ножом, цилиндром, иглой или форсункой, либо ионизирующего фильтра, включая изоляторы с ионизатором в верхней части, где также может применяться или не применяться поток стерильного газа-носителя, такого как азот, несущий молекулы ионизированного воздуха, или сжатый воздух для предотвращения прилипания твердого вещества к стенкам контейнера в зоне укупорки. Предпочтительно, чтобы поток азота, несущий ионизированные молекулы воздуха, служил средством для вытеснения ионов и средством переноса в эффекте вытеснения, таким образом, достигая на этой станции желаемой укупорки. Количество ионизационных станций будет разным, в зависимости от потребностей каждого препарата.

На фиг.4 показан другой частный вариант выполнения способа, описанного в настоящем изобретении.

Контейнер (1), опционально вставленный в опорный цилиндр (7) и закрытый крышкой сопла (8), подвергается ионизации (а) с помощью ионизатора (2) любого типа, например с кольцом, стержнем, пушкой, шторкой, ножом, цилиндром, иглой или форсункой, либо ионизирующим фильтром, включая изоляторы с ионизатором в верхней части или ионизатором любого другого типа. Этот ионизатор может применяться или не применяться вместе с потоком стерильного газа-носителя, например, азота, несущего молекулы ионизированного воздуха, или сжатого воздуха, несущего молекулы ионизированного воздуха, хотя более предпочтительно использовать поток азота, несущий молекулы ионизированного воздуха. Ионизатор (2) используется для снятия электростатического заряда с контейнера как на внутренних стенках, так и в зоне укупорки. Кроме того, поток азота, несущий используемые ионизированные молекулы воздуха, достигает как внутренней части контейнера, так и области укупорки; с помощью этих двух процессов ионизации с контейнера снимается электростатический заряд, чтобы его можно было заполнить.

После этой фазы ионизации (а), контейнер (1) проходит на станцию асептического наполнения (б), где он асептически заполняется твердым веществом. Этот процесс требует использования бункера (3), содержащего дозируемое твердое вещество, и дозирующей иглы или форсунки (4), через которые твердое вещество дозируется. Для точного измерения количества дозируемого твердого вещества также необходим датчик массы (5). Эта станция может иметь или не иметь потока стерильного газа-носителя, такого как сжатый воздух или азот, несущего молекулы ионизированного воздуха, предпочтительно использовать азот, несущий молекулы ионизированного воздуха, обеспечивая перенос ионов. Предусмотрено столько заправочных станций, сколько препаратов или их сочетаний будет дозировано.

После того, как контейнер (1) заполнен твердым веществом на заправочной станции (б), чтобы гарантировать чистоту области укупорки, выполняется третья стадия, которая представляет собой процесс ионизации (в), в котором используется ионизатор (2), с кольцом, стержнем, пушкой, шторкой, ножом, цилиндром, иглой или форсункой, либо ионизирующий фильтр, включая изоляторы с ионизатором в верхней части. Этот ионизатор может действовать или не действовать вместе с потоком стерильного газа-носителя, такого как азот, несущий молекулы ионизированного воздуха, или сжатого воздуха, предотвращая прилипание твердого вещества к стенкам контейнера в области укупорки. Предпочтительно, чтобы поток азота, несущий ионизированные молекулы воздуха, служил средством для вытеснения ионов и средством переноса в эффекте вытеснения, таким образом, достигая на этой станции желаемой укупорки. Количество ионизационных станций будет разным, в зависимости от потребностей каждого препарата.

Наконец, контейнер (1) проходит на станцию укупорки (г), где закрывается пробкой (б). На этом этапе используется ионизатор (2) с кольцом, стержнем, пушкой, шторкой, ножом, цилиндром, иглой или форсункой, либо ионизирующий фильтр, включая изоляторы с ионизатором в верхней части, который может действовать или не действовать вместе с потоком стерильного газа-носителя, такого как азот, предпочтительно несущий молекулы ионизированного воздуха, поскольку, хотя в зоне укупорки отсутствует твердое вещество, необходимо убедиться, что контейнер полностью чист и ни одно из дозируемых твердых

веществ не прилипло к пробке, используемой для укупорки, и к стенкам контейнера из-за электростатических зарядов, создаваемых трением, когда контейнер помещают в укупорочное устройство.

На фиг.5 показан другой частный вариант выполнения способа, описанного в настоящем изобретении.

Контейнер (1), закрытый крышкой форсунки (8) и необязательно вставленный в опорный цилиндр (7), подвергается процессу ионизации (а) с помощью ионизатора (2) с кольцом, стержнем, пушкой, шторкой, ножом, цилиндром, иглой или форсункой, либо ионизирующего фильтра, включая изоляторы с ионизатором в верхней части, где также может применяться или не применяться поток стерильного газа-носителя, такого как азот, несущий молекулы ионизированного воздуха, или сжатый воздух, несущий молекулы ионизированного воздуха, но более предпочтительно использовать азот, несущий молекулы ионизированного воздуха. Ионизатор (2) используется для снятия электростатического заряда с контейнера как на внутренних стенках, так и в зоне укупорки. Кроме того, поток азота, несущий используемые ионизированные молекулы воздуха, достигает как внутренней части контейнера, так и области укупорки; с помощью этих двух процессов ионизации с контейнера снимается электростатический заряд, чтобы его можно было заполнить.

После этого процесса ионизации (а), контейнер (1) проходит на станцию асептического наполнения (б), где он асептически заполняется твердым веществом. На этой станции необходимо использовать несколько элементов, таких как: бункер (3), в котором находится дозируемое твердое вещество, дозирующая игла или форсунка (4), отвечающие за дозирование твердого вещества, и датчик массы (5) для контроля точного количества дозируемого твердого вещества. Эта станция может иметь или не иметь потока стерильного газа-носителя, такого как сжатый воздух или азот, несущего молекулы ионизированного воздуха, предпочтительно использовать азот, несущий молекулы ионизированного воздуха, обеспечивая перенос ионов. Это гарантирует, что дозируемое твердое вещество не останется в зоне укупорки. Предусмотрено столько заправочных станций, сколько препаратов

или их сочетаний будет дозировано.

После этой стадии наполнения (б) контейнер подвергается стадии ионизации (в), на которой ионизатор (2) с кольцом, стержнем, пушкой, шторкой, ножом, цилиндром, иглой или форсункой, либо ионизирующего фильтра, включая изоляторы с ионизатором в верхней части, может применяться или не применяться со стерильным потоком газа-носителя, таким как азот, несущий молекулы ионизированного воздуха, или сжатый воздух, несущий молекулы ионизированного воздуха, хотя предпочтительно использовать поток азота, несущий ионизированные молекулы воздуха.

Наконец, контейнер (1) проходит на станцию укупорки (г), где закрывается пробкой (6). На этом этапе также используется ионизатор (2) с кольцом, стержнем, пушкой, шторкой, ножом, цилиндром, иглой или форсункой, либо ионизирующий фильтр, включая изоляторы с ионизатором в верхней части, который может действовать или не действовать вместе с потоком стерильного газа-носителя, такого как азот, предпочтительно несущий молекулы ионизированного воздуха, поскольку, хотя в зоне укупорки отсутствует твердое вещество, необходимо убедиться, что контейнер полностью чист и ни одно из дозируемых твердых веществ не прилипло к пробке, используемой для укупорки, и к стенкам контейнера из-за электростатических зарядов, создаваемых трением, когда контейнер помещают в укупорочное устройство.

На фигуре 6 показаны три стадии.

После стадии наполнения контейнер (1) подвергается стадии ионизации (а), на которой ионизатор (2) с кольцом, стержнем, пушкой, шторкой, ножом, цилиндром, иглой или форсункой, либо ионизирующего фильтра, включая изоляторы с ионизатором в верхней части, может применяться или не применяться со стерильным потоком газа-носителя, таким как азот, несущий молекулы ионизированного воздуха, или сжатый воздух, несущий молекулы ионизированного воздуха, хотя предпочтительно использовать поток азота, несущий ионизированные молекулы воздуха. Ионизатор (2) используется для

снятия электростатического заряда с контейнера как на внутренних стенках, так и в зоне укупорки. Кроме того, поток азота, несущий используемые ионизированные молекулы воздуха, достигает как внутренней части контейнера, так и области укупорки; с помощью этих двух процессов ионизации с контейнера снимается электростатический заряд, чтобы его можно было заполнить.

После этого процесса ионизации (а), контейнер (1) проходит на станцию асептического наполнения (б), где он асептически заполняется твердым веществом. Этот процесс требует использования бункера (3), содержащего дозируемое твердое вещество, и дозирующей иглы или форсунки (4), через которые твердое вещество дозируется. Для точного измерения количества дозируемого твердого вещества также необходим датчик массы (5). Эта станция может иметь или не иметь потока стерильного газа-носителя, такого как сжатый воздух или азот, несущего молекулы ионизированного воздуха, предпочтительно использовать азот, несущий молекулы ионизированного воздуха, обеспечивая перенос ионов. Предусмотрено столько заправочных станций, сколько препаратов или их сочетаний будет дозировано.

Наконец, контейнер (1) переходит на станцию ионизации. На этом этапе используется ионизатор (2) с кольцом, стержнем, пушкой, шторкой, ножом, цилиндром, иглой или форсункой, либо ионизирующий фильтр, включая изоляторы с ионизатором в верхней части, который может действовать или не действовать вместе с потоком стерильного газа-носителя, такого как азот, предпочтительно несущий молекулы ионизированного воздуха, поскольку, хотя в зоне укупорки отсутствует твердое вещество, необходимо убедиться, что контейнер полностью чист и ни одно из дозируемых твердых веществ не прилипло к пробке и к стенкам контейнера из-за электростатических зарядов, создаваемых трением, когда контейнер помещают в укупорочное устройство.

На фиг. 7 показан частный вариант выполнения способа, описанного в настоящем изобретении.

Контейнер (1), уже закрытый пробкой (6) и опционально вставленный в цилиндр (7), ионизируется на стадии ионизации (а) с помощью ионизатора (2) с кольцом,

стержнем, пушкой, шторкой, ножом, цилиндром, иглой или форсункой, либо ионизирующего фильтра, включая изоляторы с ионизатором в верхней части. Эта станция может иметь или не иметь потока стерильного газа-носителя, такого как сжатый воздух или азот, несущего молекулы ионизированного воздуха, предпочтительно использовать азот, несущий молекулы ионизированного воздуха, обеспечивая перенос ионов.

Затем контейнер помещают на станцию асептического заполнения (б), где он асептически заполняется желаемым твердым веществом с помощью сопла. На этой станции необходимо использовать несколько элементов, таких как: бункер (3), в котором находится дозируемое твердое вещество, дозирующая игла или форсунки (4), отвечающие за дозирование твердого вещества, и датчик массы (5) для контроля точного количества дозируемого твердого вещества. Эта станция может иметь или не иметь потока стерильного газа-носителя, такого как сжатый воздух или азот, несущего молекулы ионизированного воздуха, предпочтительно использовать азот, несущий молекулы ионизированного воздуха, обеспечивая перенос ионов. Это гарантирует, что дозируемое твердое вещество не останется в зоне укупорки. Предусмотрено столько заправочных станций, сколько препаратов или их сочетаний будет дозировано.

После того, как контейнер (1) заполнен твердым веществом на заправочной станции (б), чтобы гарантировать чистоту области укупорки, выполняется последняя стадия, которая представляет собой процесс ионизации (в), в котором используется ионизатор (2), с кольцом, стержнем, пушкой, шторкой, ножом, цилиндром, иглой или форсункой, либо ионизирующий фильтр, включая изоляторы с ионизатором в верхней части. Этот ионизатор может действовать или не действовать рядом с потоком стерильного газа-носителя, такого как азот, несущий молекулы ионизированного воздуха, или сжатого воздуха, предотвращая прилипание твердого вещества к стенкам контейнера в области укупорки. Предпочтительно, чтобы поток азота, несущий ионизированные молекулы воздуха, служил средством для вытеснения ионов и средством переноса в эффекте вытеснения, таким образом, достигая на этой станции желаемой укупорки. Количество ионизационных станций будет разным, в зависимости от потребностей

каждого препарата.

В предпочтительных вариантах выполнения, показанных на фигурах, дополнительная стадия ионизации контейнера может быть выполнена после заполнения твердым веществом и непосредственно перед укупоркой пробкой. Предпочтительно ионизация также должна выполняться, когда контейнер пуст, до того, как он будет заполнен твердым веществом, и более предпочтительно каждая станция заполнения и укупорки должна включать ионизаторы для ионизации как контейнера, так и твердого вещества, тем самым предотвращая прилипание последнего к внутренним стенкам и обеспечивая чистоту контейнера. Эти ионизаторы могут быть любого типа, в виде кольца, стержня, пушки, шторки, ножа, цилиндра, иглы или форсунки, или даже ионизирующего фильтра, среди которых также могут быть изоляторы с ионизатором в верхней части. Для облегчения дозирования можно использовать поток стерильного газа-носителя, такого как сжатый воздух или азот, несущий молекулы ионизированного воздуха, поскольку он обеспечивает перенос для вытеснения ионов, создает инертную атмосферу и вытеснение носителем. Этот поток азота, несущий ионизированные молекулы воздуха, используется в ионизационных станциях вместе с ионизатором. Более предпочтительно его использовать на всех станциях в процессе асептического заполнения и укупорки.

Примеры

Далее приведенные конкретные примеры служат для иллюстрации характера настоящего изобретения. Эти примеры приведены только для иллюстрации и не ограничивают заявленное изобретение.

В этих примерах в качестве контейнеров используются картриджи или карпулы, шприцы с иглой или с конусом под катетер, конусом Люера или с конусом с замком Люера; с внутренним или внешним наконечником и пробирки Eppendorf®, в качестве наполнителей биосовместимые полимеры типа PLGA (молочная или гликолевая кислота) и PLA (поли(молочная кислота)), а также рисперидон и летрозол соответственно в качестве активных ингредиентов.

Пример 1. Заполнение дозы 50 мг рисперидона в шприц с внешним или внутренним наконечником.

В этом примере необходимо двумя продуктами заполнить фармацевтический контейнер, в частности стеклянный шприц с наконечником с наружной резьбой, который предварительно закрыт колпачком (8). Заполняемые продукты — это вспомогательное вещество полимолочная кислота (PLA) и активный ингредиент летрозол, доза 50 мг. Следует отметить, что процесс заполнения происходит внутри асептического изолятора с жесткими стенками. Перед началом процесса заполнения все оборудование должно быть чистым и стерильным. Для этого оборудование предварительно стерилизуется распыленной или испаренной перекисью водорода или смесью перекиси водорода и перуксусной кислоты.

Изолятор состоит из двух основных частей: (i) передаточная камера (ТС), которая является камерой, облегчающей загрузку стерильных материалов в рабочую камеру изолятора и выгрузку из нее, поскольку все материалы и инструменты, загружаемые в стерильный изолятор, должны быть предварительно стерилизованы; и (ii) рабочую камеру (МС), которая содержит оборудование для заполнения вспомогательного вещества и активного ингредиента, а также блок укупорки шприца.

Для начала заполнения берут стерильные шприцы с внешним креплением (1) и колпачки (6), и доставляют указанные колпачки оператору на станции укупорки или укупорки (г), чтобы их вставили в машину для укупорки. Предусмотрено столько заправочных станций, сколько препаратов или их сочетаний будет дозировано.

И полимолочная кислота, используемая в качестве вспомогательного вещества, и летрозол, используемый в качестве активного ингредиента, доставляются операторам на станции заполнения (б), которые загружают их в соответствующие бункеры (3). Шприцы с внешним креплением (1), которые будут использоваться для наполнения, подвергаются процессу ионизации из задней части или из

манжеты с использованием игольчатого ионизатора (2). Таким образом, шприцы с внешним креплением (1) ионизируются (а) для устранения электростатического заряда внутри них и в зоне уплотнения корпуса шприца. Шприц с внешним креплением (1) затем помещают вверх дном внутрь цилиндра (7).

Цилиндр (7), содержащий ионизированный шприц (1), направляется к заправочной станции (б) для заполнения полимолочной кислотой. Шприц с внешним креплением (1) помещают на датчик массы (5), сбрасывая его массу на ноль. После этого в шприц с внешним креплением (1) заливают с конца с ободком $90 \text{ мг} \pm 30\%$ полимолочной кислоты. Заполнение осуществляется с помощью дозирующей иглы или форсунки (4) из непроводящего материала. Шприц с внешним креплением (1) постоянно взвешивают во время заполнения, так что можно управлять системой, и прекратить наполнение после точного достижения нужной массы, в данном случае $90 \text{ мг} \pm 30\%$.

После этого процесса измеряется электростатический заряд внутри внутренних стенок контейнера (1), и полученное значение составляет 1075 вольт.

После заполнения на станции (б) вспомогательного вещества (PLA), шприц с внешним креплением (1) подвергается процессу ионизации (в) с использованием кольцевого ионизатора, расположенного на внешней стороне шприца, для облегчения укупорки за счет предотвращения прилипания PLA к стенкам шприца (1). Во время этого процесса присутствие потока азота или стерильного газаносителя с ионизированными молекулами воздуха необходимо для вытеснения ионов и действия в качестве носителя для удаления.

После этого процесса измеряется электростатический заряд внутри внутренних стенок контейнера (1), и полученное значение составляет 775 вольт.

После заполнения вспомогательного вещества и ионизации цилиндр (7) со шприцем с внешним креплением (1), заполненным PLA, помещается в станцию заполнения (б), и заполняется $50 \text{ мг} \pm 30\%$ летрозола. Цилиндр со шприцем с внешним креплением (1) помещается на датчик массы (5), где его масса

сбрасывается на ноль перед заполнением активным продуктом. Шприц с внешним креплением (1) постоянно взвешивается во время заполнения, и заполнение можно прекратить после точного достижения нужной массы.

После этого процесса заполнения шприца с внешним креплением (1) его подвергают другому процессу ионизации (в) с помощью кольцевого ионизатора (2), чтобы предотвратить попадание как вспомогательного вещества, так и активного ингредиента, которым шприц с внешним креплением (1) был заполнен из-за прилипания к стенкам шприца (1). Во время этого процесса присутствие потока азота или стерильного газа-носителя с ионизированными молекулами воздуха необходимо для вытеснения ионов и действия в качестве носителя для удаления порошка.

После этого процесса измеряется электростатический заряд внутри внутренних стенок контейнера (1), и полученное значение составляет 645 вольт.

После заполнения активным ингредиентом и последующей ионизации цилиндр (7) со шприцем с внешним креплением (1) проходит к станции укупорки (г), где вставляется пробка (6). Во время этого процесса присутствие потока азота или стерильного газа-носителя с ионизированными молекулами воздуха необходимо для вытеснения ионов и действия в качестве носителя.

После этого процесса измеряется электростатический заряд внутри внутренних стенок контейнера (1), и полученное значение составляет 375 вольт.

Таким образом, достигается желаемая укупорка и обеспечивается чистота области укупорки внутри корпуса шприца на дальнем конце от его форсунки. Он также предотвращает прилипание как PLA, так и летрозол к пробке (6), используемой для укупорки, и к стенкам контейнера из-за электростатических зарядов, создаваемых трением, возникающим при помещении контейнера в машину для укупорки.

После заполнения и укупорки шприца с внешним креплением, его можно

поместить на лоток с остальными заполненными и запечатанными шприцами.

Шприц с внутренним креплением из пластика.

В этом втором примере PLA также используется в качестве вспомогательного вещества, а летрозол - в качестве активного компонента для дозы 400 мг, и процесс заполнения также происходит внутри асептического изолятора с жесткими стенками так же, как в примере 1.

И PLA, используемая в качестве вспомогательного вещества, и летрозол, используемый в качестве активного компонента, доставляются операторам на заправочной станции (б), которые загружают их в соответствующие бункеры (3), в этом случае бункеры не сделаны из изоляционного материала. Шприцы с внутренним креплением (1), предварительно закрытые крышкой (8), которые будут использоваться для заполнения, расположены под потоком азота или стерильного газа-носителя, несущего ионизированные молекулы воздуха; к этому процессу добавляется игольчатый ионизатор (2), так что шприцы с внутренним креплением ионизируются (а) для устранения электростатического заряда внутри них и в зоне укупорки.

Цилиндр (7), содержащий ионизированный шприц с внутренним креплением (1), направляется к заправочной станции (б) для заполнения полимолочной кислотой. Шприц с внутренним креплением (1) помещают на датчик массы (5), сбрасывая его вес на ноль. После этого шприц (1) заполняется с тыльной стороны шприца или со стороны ободка 500 мг + 30% PLA, это заполнение осуществляется с помощью форсунки (4) или дозирующей иглы из не изоляционного материала. Шприц (1) постоянно взвешивают во время заполнения, так что можно управлять системой, и прекратить наполнение после точного достижения нужной массы, в данном случае 500 мг ± 30%. Во время этого процесса присутствие потока азота или стерильного газа-носителя с ионизированными молекулами воздуха необходимо для вытеснения ионов и действия в качестве носителя для удаления.

После этого процесса измеряется электростатический заряд внутри внутренних

стенок контейнера (1), и полученное значение составляет 1770 вольт.

Затем цилиндр (7) со шприцем с внутренним креплением (1), заполненный PLA, подвергается процессу ионизации (в) перед заполнением на второй станции (б) активным ингредиентом летрозолом. Для ионизации используется кольцевой ионизатор (2) для ионизации PLA, приставшего к стенкам в зоне укупорки шприца (1). Поток азота или стерильного газа-носителя, несущий ионизированные молекулы воздуха, также используется в качестве носителя для смещения ионов и в качестве носителя при вытеснении, таким образом, достигая желаемой укупорки в этом процессе ионизации.

После этого процесса измеряется электростатический заряд внутри внутренних стенок контейнера (1), и полученное значение составляет 975 вольт.

После ионизации цилиндр (7) со шприцем с внешним креплением (1), заполненным PLA, помещается в станцию заполнения (б), и заполняется $400 \text{ мг} \pm 30\%$ активного компонента летрозола. Цилиндр (7) со шприцем с внутренним креплением (1) помещается на датчик массы (5), где его массы сбрасывается на ноль перед заполнением активным продуктом, после чего начинается заполнение летрозолом. Шприц (1) постоянно взвешивается во время заполнения, и заполнение можно прекратить после точного достижения нужной массы.

Затем его переносят на станцию ионизации (в), в которой используется кольцевой ионизатор (2) для предотвращения прилипания как вспомогательного вещества, так и активного вещества к стенкам.

После этого процесса измеряется электростатический заряд внутри внутренних стенок контейнера (1), и полученное значение составляет 895 вольт, поскольку и дозирующая игла, и бункер не являются изоляционными материалами.

После заполнения активным ингредиентом и последующей ионизации цилиндр (7) со шприцем с внутренним креплением (1) (г) заполняется активным компонентом и в него вставляется пробка (б). Во время этого процесса присутствие

потока азота или стерильного газа-носителя с ионизированными молекулами воздуха необходимо для вытеснения ионов и действия в качестве носителя порошка. Таким образом, достигается желаемая укупорка и обеспечивается очистка области укупорки внутри корпуса шприца, оставляя чистую область, в которую вставляется пробка. Также предотвращается прилипание как PLA, так и летрозолола к пробке (б), используемой для укупорки, и к стенкам контейнера из-за электростатических зарядов, создаваемых трением, возникающим при помещении контейнера в машину для укупорки.

В этот момент измеряется электростатический заряд внутри внутренних стенок контейнера (1), и полученное значение составляет 495 вольт.

После завершения процесса заполнения шприца и его укупорки шприц можно поместить на лоток вместе с остальными заполненными и укупоренными шприцами.

Пример 3. Заполнение 50 мг летрозолола в пробирки Eppendorf®.

В этом примере PLA также используется в качестве вспомогательного вещества, а летрозол - в качестве активного компонента для дозы 50 мг. Следует отметить, что процесс заполнения происходит внутри асептического изолятора с жесткими стенками так же, как в предыдущих примерах

И полимолочная кислота, используемая в качестве вспомогательного вещества, и летрозол, используемый в качестве активного ингредиента, доставляются операторам на станции заполнения (б), которые загружают их в соответствующие бункеры (3). Пробирки Eppendorf® (1), которые будут использоваться для заполнения, расположены под потоком азота или стерильного газа-носителя, несущего ионизированные молекулы воздуха; к этому процессу добавляется игольчатый ионизатор (2), так что пробирки Eppendorf® (1) ионизируются для устранения электростатического заряда внутри них и в зоне укупорки.

В этот момент измеряется электростатический заряд внутри внутренних стенок

контейнера (1), и полученное значение составляет 695 вольт, поскольку пробирки сделаны из изоляционного материала, а размеры пробирок значительно отличаются от размеров шприцев, они шире и короче, чем шприцы в примерах 1 и 2.

Ионизированную пробирку Eppendorf® (1) направляют на заправочную станцию с $50 \text{ мг} \pm 30\%$ летрозола. Пробирка Eppendorf® (1) помещается на датчик массы (5), при этом ее масса сбрасывается на ноль. Затем пробирку Eppendorf® (1) заполняют активным компонентом с помощью форсунки (4) из изоляционного материала. Пробирка Eppendorf® (1) постоянно взвешивается во время заполнения, так что можно управлять системой, и прекратить заполнение после точного достижения нужной массы. При заполнении летрозолом необходимо использовать ионизационный фильтр (2), чтобы предотвратить его прилипание к стенкам в зоне укупорки.

После стадии заполнения (b) пробирка Eppendorf® (1) снова подвергается процессу ионизации (в) с помощью стержневого ионизатора (2), что гарантирует отсутствие активного компонента на стенках контейнера (1).

Снова измеряется электростатический заряд внутри внутренних стенок контейнера (1), и полученное значение составляет 700 вольт.

После заполнения активным компонентом пробирка Eppendorf® (1), заполненная летрозолом, помещается во вторую станцию заполнения (б), на этот раз $90 \text{ мг} \pm 30\%$ вспомогательного вещества PLA. Пробирка Eppendorf® (1) помещается на датчик массы (5), где ее масса сбрасывается на ноль перед заполнением вспомогательным веществом, после чего начинается заполнение PLA. Пробирка Eppendorf® (1) постоянно взвешивается во время заполнения, и заполнение можно прекратить после точного достижения нужной массы. Во время этого процесса необходимо использовать ионизационный фильтр (2), чтобы предотвратить прилипание летрозола и PLA к области укупорки.

После этого процесса заполнения пробирки Eppendorf® (1), она подвергается следующему процессу ионизации (в) с помощью стержневого ионизатора (2), что

предотвращает прилипание как вспомогательного вещества, так и активного компонента, которыми заполнена пробирка Eppendorf® (1), к стенкам пробирки (1). Во время этого процесса присутствие потока азота или стерильного газа-носителя с ионизированными молекулами воздуха необходимо для вытеснения ионов и действия в качестве носителя. Эти два средства гарантируют, что электростатический заряд на внутренней стороне стенок контейнера (1) составляет около 595 вольт, таким образом, достигается желаемая укупорка и обеспечивается чистота области укупорки, а также предотвращается прилипание как PLA, так и летрозол, к пробке (6), используемой для укупорки, и к стенкам контейнера из-за электростатических зарядов, создаваемых трением, когда контейнер помещается в машину для укупорки.

Пример 4. Заполнение дозы 75 мг рисперидона в шприц с иглой или шприц с иглой из пластика.

В этом примере PLGA используется в качестве вспомогательного вещества, а рисперидон - в качестве активного компонента для дозы 75 мг. Процесс заполнения также происходит внутри асептического изолятора с жесткими стенками с использованием той же операции стерилизации материала, что и в предыдущих примерах.

Шприцы с иглой (1), которые будут использоваться для заполнения, закрываются крышкой форсунки (8) и подвергаются ионизации с помощью игольчатого ионизатора (2), тем самым ионизируя (а) шприцы (1), чтобы исключить электростатический заряд внутри них и в зоне укупорки. Цилиндр (7), содержащий шприц с ионизированной иглой (1), в данном случае изготовлен из изоляционного материала. Шприц (1) помещают на датчик веса (5), тарируя его массу до нуля. После этого шприц с внешним креплением (1) заполняется 75 мг \pm 30% PLGA с помощью форсунки (4), выполненной из изоляционного материала. Шприц (1) постоянно взвешивают во время заполнения, так что можно управлять системой, и

прекратить наполнение после точного достижения нужной массы, в данном случае $75 \text{ мг} \pm 30\%$.

После этого процесса измеряется электростатический заряд внутри внутренних стенок контейнера (1), и полученное значение составляет 775 вольт.

После заполнения шприца с иглой (1) вспомогательным веществом, он подвергается процессу ионизации (с) с помощью кольцевого ионизатора (2), что предотвращает прилипание PLGA к стенкам в области укупорки (1).

После этого процесса измеряется электростатический заряд внутри внутренних стенок контейнера (1), и полученное значение составляет 550 вольт.

После заполнения вспомогательным веществом и последующей ионизации цилиндр (7) со шприцем (1), заполненным PLGA, помещается на следующую станцию заполнения (b) активным компонентом рисперидоном. Цилиндр (7) со шприцем (1) помещается на датчик массы (5), где его масса сбрасывается на ноль перед заполнением активным продуктом, после чего начинается заполнение рисперидоном. Шприц (1) постоянно взвешивается во время заполнения, и заполнение можно прекратить после точного достижения нужной массы.

После заполнения активным ингредиентом цилиндр (7) со шприцем с иглой (1) снова подвергается процессу ионизации, при котором с помощью кольцевого ионизатора (2) предотвращается прилипание как активного компонента, так и вспомогательного вещества к стенкам в зоне укупорки шприца (1). После этого процесса измеряется электростатический заряд внутри внутренних стенок контейнера (1), и полученное значение составляет 470 вольт.

После этого процесса ионизации шприц с внешним креплением (1) проходит на станцию укупорки (г), где устанавливают пробку (6) и подвергают дальнейшей ионизации. Для этого процесса требуется стержневой ионизатор (2) для ионизации PLGA и рисперидона, которые прилипают к стенкам в области укупорки.

После этого процесса измеряется электростатический заряд внутри внутренних стенок контейнера (1), и полученное измерение составляет 199 вольт.

Процесс ионизации обеспечивает оптимальную укупорку и полную чистоту области укупорки, а также предотвращает прилипание PLGA и рисперидона к пробке (6), используемой для укупорки, и к стенкам контейнера из-за электростатических зарядов, создаваемых трением, возникающим при помещении контейнера в машину для укупорки.

Пример 5. Заполнение 100 мг дозы рисперидона в шприц с внутренней форсункой или в шприц с внутренним креплением из пластика.

В этом примере PLGA используется в качестве вспомогательного вещества, а рисперидон - в качестве активного компонента для дозы 100 мг. Процесс заполнения также происходит внутри асептического изолятора с жесткими стенками с использованием той же операции стерилизации материала, что и в предыдущих примерах.

Шприцы с внутренним креплением (1), которые будут использоваться для заполнения, закрываются крышкой форсунки (8) и подвергаются ионизации с помощью игольчатого ионизатора (2), тем самым ионизируя (а) шприцы (1), чтобы исключить электростатический заряд внутри них и в зоне укупорки. Цилиндр (7), содержащий ионизированный шприц (1), в этом случае изготовлен из изоляционного материала. Шприц (1) помещают на датчик веса (5), тарируя его массу до нуля. После этого шприц (1) заполняется 100 мг \pm 30% PLGA с помощью форсунки (4), сделанного из изоляционного материала. Шприц (1) постоянно взвешивают во время заполнения, так что можно управлять системой, и прекратить наполнение после точного достижения нужной массы, в данном случае 100 мг \pm 30%.

После этого процесса измеряется электростатический заряд внутри внутренних стенок контейнера (1), и полученное значение составляет 785 вольт.

После заполнения шприца с внутренним креплением (1) вспомогательным веществом, он подвергается процессу ионизации (в) с помощью игольчатого ионизатора (2), что предотвращает прилипание PLGA к стенкам в области укупорки (1).

После этого процесса измеряется электростатический заряд внутри внутренних стенок контейнера (1), и полученное значение составляет 580 вольт.

После заполнения вспомогательным веществом и последующей ионизации цилиндр (7) со шприцем (1), заполненным PLGA, помещается на следующую станцию заполнения (b) активным компонентом рисперидоном. Цилиндр (7) со шприцем (1) помещается на датчик массы (5), где его масса сбрасывается на ноль перед заполнением активным продуктом, после чего начинается заполнение рисперидоном. Шприц (1) постоянно взвешивается во время заполнения, и заполнение можно прекратить после точного достижения нужной массы.

После заполнения активным ингредиентом цилиндр (7) со шприцем (1) снова подвергается процессу ионизации, при котором с помощью игольчатого ионизатора (2) предотвращается прилипание как активного компонента, так и вспомогательного вещества к стенкам в зоне укупорки шприца (1). После этого процесса измеряется электростатический заряд внутри внутренних стенок контейнера (1), и полученное значение составляет 440 вольт.

После этого процесса ионизации шприц (1) проходит на станцию укупорки (г), где устанавливают пробку (6) и подвергают дальнейшей ионизации. Для этого процесса требуется стержневой ионизатор (2) для ионизации PLGA и рисперидона, которые прилипают к стенкам в области укупорки. После этого процесса измеряется электростатический заряд внутри внутренних стенок контейнера (1), и полученное значение составляет 197 вольт.

Процесс ионизации обеспечивает оптимальную укупорку и полную чистоту области укупорки, а также предотвращает прилипание PLGA и рисперидона к пробке (6), используемой для укупорки, и к стенкам контейнера из-за

электростатических зарядов, создаваемых трением, возникающим при помещении контейнера в машину для укупорки.

Пример 6. Заполнение 75 мг рисперидона в картриджи или карпулы.

В другом примере PLGA используется в качестве вспомогательного вещества, а рисперидон - в качестве активного компонента для дозы 75 мг. Процесс заполнения также происходит внутри асептического изолятора с жесткими стенками с использованием той же операции стерилизации материала, что и в предыдущих примерах.

И PLGA, используемая в качестве вспомогательного вещества, и рисперидон, используемый в качестве активного ингредиента, а также картриджи доставляются операторам на станции заполнения (б), и загружаются в соответствующие бункеры (3). Картриджи или карпулы (1), используемые для наполнения, размещаются под потоком азота или стерильного газа-носителя, несущего ионизированные молекулы воздуха, к этому процессу добавляется игольчатый ионизатор (2), и картриджи или карпулы (1) ионизируются для устранения электростатического заряда внутри них.

После этого процесса измеряется электростатический заряд внутри внутренних стенок контейнера (1), и полученное значение составляет 1285 вольт.

Ионизированный картридж или карпула (1) направляется на заправочную станцию (б) для заполнения 75 мг \pm 30% рисперидона. Картридж (1) помещается на датчик массы (5) лицевой стороной вверх, сбрасывая его массу до нуля. Затем картридж (1) заполняется рисперидоном через форсунку с помощью наконечника (4) или дозирующей иглы из изоляционного материала. Картридж (1) постоянно взвешивается во время заполнения, так что можно управлять системой, и прекратить заполнение после точного достижения нужной массы.

После заполнения картриджа (1) активным компонентом, его помещают во вторую заправочную станцию (б), на этот раз для заполнения 100 мг \pm 30%

вспомогательного вещества PLGA. Картридж (1) помещается на датчик массы (5), где его масса сбрасывается до нуля перед заполнением этим активным ингредиентом, после чего заполнение PLGA также начинается из форсунки. Картридж (1) постоянно взвешивается во время заполнения, и заполнение можно прекратить после точного достижения нужной массы.

После заполнения вспомогательным веществом PLGA картридж (1) подвергается дальнейшей ионизации с использованием стержневого ионизатора (2) и потока азота или стерильного газа-носителя, несущего ионизированные молекулы воздуха для вытеснения ионов, и используемого в качестве носителя для введения крышки форсунки картриджа. Эти два процесса предотвращают прилипание как вспомогательного вещества, так и активного компонента к стенкам, таким образом, достигается эффект укупорки.

После этого процесса измеряется электростатический заряд внутри внутренних стенок контейнера (1), и полученное значение составляет 1085 вольт.

Пример 7. Заполнение предварительно закрытого колпачком шприца с внутренним креплением дозой 400 мг рисперидона.

В этом примере PLGA используется в качестве вспомогательного вещества, а рисперидон - в качестве активного компонента для дозы 400 мг. Процесс заполнения также происходит внутри асептического изолятора с жесткими стенками с использованием той же операции стерилизации материала, что и в предыдущих примерах.

Шприцы с внутренним креплением (1), используемые для наполнения, подвергаются процессу ионизации с помощью кольцевого ионизатора (2), так что шприцы (1) ионизируются (а) для устранения электростатического заряда внутри них и в области укупорки. Цилиндр (7), содержащий ионизированный шприц (1), в этом случае изготовлен из изоляционного материала. Шприц (1) помещается на датчик массы (5) вверх дном, поскольку он предварительно закрыт пробкой (6), сбрасывая его массу до нуля. После этого шприц (1) заполняется через насадку 100

мг + 30% PLGA, используя форсунку (4) из изоляционного материала. Шприц (1) постоянно взвешивают во время заполнения, так что можно управлять системой, и прекратить наполнение после точного достижения нужной массы, в данном случае $100 \text{ мг} \pm 30\%$.

После этого процесса измеряется электростатический заряд внутри внутренних стенок контейнера (1), и полученное значение составляет 735 вольт.

После заполнения шприца с внутренним креплением (1) вспомогательным веществом, он подвергается процессу ионизации (в) с помощью стержневого ионизатора (2), что предотвращает прилипание PLGA к стенкам контейнера (1) около форсунки.

После этого процесса измеряется электростатический заряд внутри внутренних стенок контейнера (1), и полученное значение составляет 530 вольт.

После заполнения вспомогательным веществом и последующей ионизации цилиндр (7) со шприцем (1), заполненным PLGA, помещается на следующую станцию заполнения (b) активным компонентом респериноном. Цилиндр (7) со шприцем (1) помещается на датчик массы (5), где его масса сбрасывается на ноль перед заполнением активным продуктом, после чего начинается заполнение респериноном. Шприц (1) постоянно взвешивается во время заполнения, и заполнение можно прекратить после точного достижения нужной массы.

После заполнения активным ингредиентом цилиндр со шприцем (1) снова подвергается процессу ионизации, при котором с помощью стержневого ионизатора (2) предотвращается прилипание как активного компонента, так и вспомогательного вещества к стенкам шприца (1). После этого процесса измеряется электростатический заряд внутри внутренних стенок контейнера (1), и полученное значение составляет 215 вольт.

Процесс ионизации обеспечивает оптимальную укупорку и требуемую точную дозировку.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ заполнения фармацевтических контейнеров (1) как минимум одним твердым веществом и их укупорки в стерильных условиях, включающий следующие этапы:

- а) предоставление фармацевтического контейнера (1) со стенками и дном;
- б) дозирование твердого вещества в фармацевтический контейнер (1) с помощью дозирующей иглы (4), гравиметрическая проверка массы твердого вещества, распределенного в контейнер (1); а также
- в) укупорка фармацевтического контейнера пробкой (6),

отличающийся тем, что, по меньшей мере, на одном из этапов а), б) и в) или на нескольких из них в любом сочетании статические электрические заряды на внутренних стенках контейнера (1), на твердом веществе, дозируемом внутрь контейнера, и / или на любых частях, контактирующих со стенками контейнера или с твердым веществом, дозируемом внутрь контейнера, нейтрализуют с помощью ионизатора (2), к которому прикладывается потенциал ионизации таким образом, чтобы электростатический заряд внутри контейнера (1) после каждой ионизации составлял менее 2000 вольт.

2. Способ по п.1, в котором между этапом б) и этапом в) внутри фармацевтического контейнера (1) проводят дополнительную ионизацию статическим электрическим зарядом.

3. Способ по п.1 или п.2, в котором на стадии а) ионизацию проводят при пустом фармацевтическом контейнере (1).

4. Способ по любому из п.п.1-3, в котором ионизатор(ы) (2) расположен(ы) снаружи или внутри фармацевтического контейнера (1) в любом сочетании.

5. Способ по любому из п.п. 1-4, отличающийся тем, что на этапе в) ионизацию проводят до и/или во время укупорки.

6. Способ по любому из п.п. 1-5, отличающийся тем, что статические электрические заряды составляют менее 1000 вольт.
7. Способ по любому из п.п. 1-6, отличающийся тем, что статические электрические заряды составляют менее 500 вольт.
8. Способ по любому из п.п. 1-7, отличающийся тем, что статические электрические заряды составляют менее 200 вольт.
9. Способ по любому из п.п. 1-8, в котором этап б) выполняют при вибрации дозирующей иглы (4), что способствует однородному дозированию твердого вещества.
10. Способ по любому из п.п. 1-9, в котором этап б) повторяют несколько раз.
11. Способ по любому из п.п. 1-10, в котором на этапе б) кончик дозирующей иглы (4) находится на высоте h от 1 до 3 мм над поверхностью твердого вещества на дне контейнера (1).
12. Способ по любому из п.п. 1-11, отличающийся тем, что на этапе б) контейнер (1) находится в фиксированном положении на протяжении всего этапа заполнения, в то время как дозирующая игла (4) представляет собой подвижный элемент, который перемещается вверх на этапе заполнения, поддерживая расстояние h между концом дозирующей иглы и поверхностью твердого вещества, осажденного на дне контейнера (1).
13. Способ по любому из п.п. 1-11, отличающийся тем, что на этапе б) дозирующая игла (4) находится в фиксированном положении на протяжении всего этапа заполнения, в то время как контейнер (1) представляет собой подвижный элемент, который перемещается вниз по мере наполнения, при этом этап выполняется для поддержания расстояния h между концом дозирующей иглы и поверхностью твердого вещества, осажденного на дне контейнера (1).

14. Способ по любому из п.п. 1–11, отличающийся тем, что на этапе б) и дозирующая игла (4), и контейнер (1) являются подвижными элементами, которые перемещаются синхронно друг относительно друга во время стадии наполнения, чтобы выдерживать расстояние h между концом дозирующей иглы (4) и поверхностью твердого вещества, осажденного на дне контейнера (1).

15. Способ по любому из п.п. 1-14, отличающийся тем, что на этапе б) контейнер (1) заполняется от дальней по отношению к ободку стороны контейнера, если контейнер представляет собой шприц или картридж.

16. Способ по любому из п.п. 1–14, отличающийся тем, что на этапе б) контейнер (1) заполняется от дальней по отношению к форсунке стороны контейнера, если контейнер представляет собой шприц или картридж.

17. Способ по любому из п.п. 1-15, в котором этап в) проводится в вакууме.

18. Способ по любому из п.п. 1-16, отличающийся тем, что по меньшей мере на одном из этапов а), б) и в) или в любом их сочетании внутрь фармацевтического контейнера (1) подается либо поток стерильного газа-носителя, такого как N_2 , либо стерильный сжатый воздух.

19. Способ по любому из п.п. 1-18, в котором ионизатор (2) может быть с кольцом, стержнем, пушкой, шторкой, ножом, цилиндром, иглой или форсункой, либо ионизирующего фильтра, включая изоляторы с ионизатором в верхней части.

20. Способ по любому из п.п. 1-19, в котором дозирующая игла (4) дозирует твердое вещество, содержащееся в бункере (с), и как бункер (с), так и дозирующая игла (4) изготовлены из непроводящего материала.

21. Способ по любому из п.п. 1-20, в котором фармацевтический контейнер (1) вставляют в цилиндр из электропроводящего материала, который заземлен,

чтобы помочь рассеять статический заряд фармацевтического контейнера.

22. Способ по любому из п.п. 1–20, в котором фармацевтический контейнер (1) вставляют в цилиндр из электрически непроводящего материала, чтобы помочь рассеять статический заряд фармацевтического контейнера.

23. Способ по любому из п.п. 1-22, в котором фармацевтический контейнер (1) изготовлен из электрически непроводящего материала.

24. Способ по любому из п.п. 1-23, в котором фармацевтический контейнер (1) представляет собой шприц с внутренним креплением, шприц с внешним креплением, шприц с иглой, флакон, капсулу, ампулу, устройство для разового дозирования, картридж, ингалятор, емкость, блистер, саше, пакет, пробирку или пробирку Eppendorf®.

25. Способ по любому из п.п. 1-24, в котором фармацевтический контейнер (1) изготовлен из стекла, металла, такого как сталь или титан, подходящего для доставки лекарственного средства, или пластика.

26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что пластиковые материалы могут быть из полиолефина, циклополиолефина, полипропилена, полибутадиена, полиэтилена, полиэфирэфиркетона, полистирола, поливинилхлорида, полиакрилонитрила, полиамидов, сложных полиэфиров, таких как полимеры (этилентерефталат, поликарбонат). как поли(метилметакрилат), полиакрилонитрил, термопластичные смолы, такие как полиацетали и полигалоэтилены, полиуретаны, формальдегидные смолы, такие как фенольная смола и мочевиная смола, фенопласты, аминопласты, тиопласты, duroпластические смолы, такие как ненасыщенные производные полиэферы целлюлозы, полиуретановые полиэферы поликарбонаты и их комбинации.

27. Способ по любому из п.п. 1-26, в котором фармацевтический контейнер (1) имеет диаметр от 9 до 80 мм.

28. Способ по любому из п.п. 1-28, в котором дозирующая игла (4) снабжена запорным элементом для предотвращения дозирования порошка выше уровня дозирующего наконечника или конца дозирующей иглы во время заполнения.

29. Способ по любому из п.п. 1-28, в котором твердый продукт, подлежащий дозированию в контейнер (1), имеет следующий гранулометрический состав:

- не более 10% от общего объема частиц меньше или равны 20 мкм,
- не более 10% от общего объема твердых частиц больше или равны 230 мкм или меньше или равны 140 мкм,
- значение $d_{0,5}$ в диапазоне 60–180 мкм,

где $d_{0,5}$ обозначает среднее значение размера частиц, при котором популяция делится ровно на две равные половины, причем 50% находится выше этого значения, а 50% — ниже.

30. Способ по любому из п.п. 1–28, в котором твердый продукт, подлежащий дозированию в контейнер (1), имеет следующий гранулометрический состав:

- не более 10% от общего объема частиц меньше или равны 20 мкм,
- не более 10% от общего объема твердых частиц больше или равны 325 мкм или меньше или равны 245 мкм,
- значение $d_{0,5}$ в диапазоне 100–155 мкм,

31. Способ по любому из п.п. 1-30, отличающийся тем, что твердый продукт, предназначенный для дозирования в контейнер (1), выбран из группы, состоящей из рисперидона, палиперидона, фентанила, оланзапина, летрозолола, арипипразола, анастрозолола, азенапина, брекспипразола, карипразина, клозапина, илоперидона, луразидона, кветиапина, зипразидона, включая любые их производные, метаболиты или соли, по отдельности или в сочетаниях.

32. Способ по любому из п.п. 1-31, отличающийся тем, что твердый продукт, который дозируют в контейнер (1), выбран из группы, состоящей из

биосовместимых полимеров типа полимолочной кислоты (PLA), полигликолевой кислоты (PGA) и их сополимера полимолочной и гликолевой кислот (PLGA), включая любые производные или сополимеры, по отдельности или в сочетаниях.

33. Способ по любому из п.п. 1-32, отличающийся тем, что его проводят в асептической среде в зоне с однонаправленным потоком воздуха.

34. Способ по любому из п.п. 1-33, отличающийся тем, что его проводят в изоляторе.

35. Способ по любому из п.п. 1-34, отличающийся тем, что перед этапом б) стерилизацию изолятора проводят распыленной или испаренной перекисью водорода или смесью перекиси водорода и надуксусной кислоты.

36. Способ по любому из п.п. 1-35, который реализован в исполняемом на компьютере программном обеспечении.

37. Контейнер (1), содержащий твердый продукт, при этом твердый продукт дозирован в контейнер (1) с использованием способа по любому из п.п. 1-36.

38. Контейнер (1), содержащий твердый продукт по п. 37, в котором твердый продукт имеет следующий гранулометрический состав:

- не более 10% от общего объема частиц меньше или равны 20 мкм,
- не более 10% от общего объема твердых частиц больше или равны 230 мкм или меньше или равны 140 мкм,
- значение $d_{0,5}$ в диапазоне 60–160 мкм,

где $d_{0,5}$ обозначает среднее значение размера частиц, при котором популяция делится ровно на две равные половины, причем 50% находится выше этого значения, а 50% — ниже.

39. Контейнер (1), содержащий твердый продукт по п. 37, в котором твердый

продукт имеет следующий гранулометрический состав:

- не более 10% от общего объема частиц меньше или равны 20 мкм,
- не более 10% от общего объема твердых частиц больше или равны 325 мкм или меньше или равны 245 мкм,
- значение $d_{0,5}$ в диапазоне 100–155 мкм,

40. Контейнер (1), содержащий твердый продукт по любому из п.п. 37–39, где твердый продукт представляет собой лекарственный препарат.

41. Контейнер (1), содержащий твердый продукт по п. 40, отличающийся тем, что лекарственный препарат выбран из группы, состоящей из рисперидона, палиперидона, фентанила, оланзапина, летрозолола, арипипразола, анастрозола, азенапина, брекспипразола, карипразина, клозапина, илоперидона, луразидона, кветиапина и зипразидона, включая любые их производные, метаболиты или соли, по отдельности или в сочетаниях.

42. Контейнер (1), содержащий твердый продукт по любому из п.п. 37–39, где твердый продукт представляет собой биосовместимый полимер.

43. Контейнер (1), содержащий твердый продукт по п. 42, в котором биосовместимый полимер выбран из группы, состоящей из биосовместимых полимеров типа полимолочной кислоты (PLA), полигликолевой кислоты (PGA) и их сополимеров, сополимеров полимолочной кислоты и гликолевой кислоты (PLGA), включая любые ее производные или сополимеры, по отдельности или в сочетаниях.

ИЗМЕНЕННАЯ в соответствии со ст. 34 ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ заполнения фармацевтических контейнеров (1) как минимум одним твердым веществом и их укупорки в стерильных условиях, включающий следующие этапы:

- а) предоставление фармацевтического контейнера (1) со стенками и дном;
- б) дозирование твердого вещества в фармацевтический контейнер (1) с помощью дозирующей иглы (4), гравиметрическая проверка массы твердого вещества, распределенного в контейнер (1); а также
- в) укупорка фармацевтического контейнера пробкой (6),

при этом, по меньшей мере, на одном из этапов а), б) и в) или на нескольких из них в любом сочетании статические электрические заряды на внутренних стенках контейнера (1), на твердом веществе, дозируемом внутрь контейнера, и / или на любых частях, контактирующих со стенками контейнера или с твердым веществом, дозируемом внутрь контейнера, нейтрализуют с помощью ионизатора (2), к которому прикладывается потенциал ионизации таким образом, чтобы электростатический заряд внутри контейнера (1) после каждой ионизации составлял менее 2000 вольт, отличающийся тем, что между этапом б) и этапом в) внутри фармацевтического контейнера (1) проводят дополнительную ионизацию статическим электрическим зарядом.

2. Способ по п.1, в котором на стадии а) ионизацию проводят при пустом фармацевтическом контейнере (1).

3. Способ по п. 1 или п. 2, в котором ионизатор(ы) (2) расположен(ы) снаружи фармацевтического контейнера (1).

4. Способ по п. 1 или п. 2, в котором ионизатор(ы) (2) расположен(ы) внутри фармацевтического контейнера (1).

5. Способ по любому из п.п. 1-4, отличающийся тем, что на этапе в) ионизацию проводят до и/или во время укупорки.
6. Способ по любому из п.п. 1-5, отличающийся тем, что статические электрические заряды составляют менее 1000 вольт.
7. Способ по любому из п.п. 1-6, отличающийся тем, что статические электрические заряды составляют менее 500 вольт.
8. Способ по любому из п.п. 1-7, отличающийся тем, что статические электрические заряды составляют менее 200 вольт.
9. Способ по любому из п.п. 1-8, в котором этап б) выполняют при вибрации дозирующей иглы (4), что способствует однородному дозированию твердого вещества.
10. Способ по любому из п.п. 1-9, в котором этап б) повторяют несколько раз.
11. Способ по любому из п.п. 1-10, в котором на этапе б) кончик дозирующей иглы (4) находится на высоте h от 1 до 3 мм над поверхностью твердого вещества на дне контейнера (1).
12. Способ по любому из п.п. 1-11, отличающийся тем, что на этапе б) контейнер (1) находится в фиксированном положении на протяжении всего этапа заполнения, в то время как дозирующая игла (4) представляет собой подвижный элемент, который перемещается вверх на этапе заполнения, поддерживая расстояние h между концом дозирующей иглы и поверхностью твердого вещества, осажденного на дне контейнера (1).
13. Способ по любому из п.п. 1-11, отличающийся тем, что на этапе б) дозирующая игла (4) находится в фиксированном положении на протяжении всего этапа заполнения, в то время как контейнер (1) представляет собой

подвижный элемент, который перемещается вниз по мере наполнения, при этом этап выполняется для поддержания расстояния h между концом дозирующей иглы и поверхностью твердого вещества, осажденного на дне контейнера (1).

14. Способ по любому из п.п. 1–11, отличающийся тем, что на этапе б) и дозирующая игла (4), и контейнер (1) являются подвижными элементами, которые перемещаются синхронно друг относительно друга во время стадии наполнения, чтобы выдерживать расстояние h между концом дозирующей иглы (4) и поверхностью твердого вещества, осажденного на дне контейнера (1).

15. Способ по любому из п.п. 1-14, отличающийся тем, что на этапе б) контейнер (1) заполняется от дальней по отношению к ободку стороны контейнера, если контейнер представляет собой шприц или картридж.

16. Способ по любому из п.п. 1-15, в котором этап в) проводится в вакууме.

17. Способ по любому из п.п. 1-16, отличающийся тем, что по меньшей мере на одном из этапов а), б) и в) или в любом их сочетании внутрь фармацевтического контейнера (1) подается либо поток стерильного газаносителя, такого как N_2 , либо стерильный сжатый воздух.

18. Способ по любому из п.п. 1-17, в котором ионизатор (2) может быть с кольцом, стержнем, пушкой, шторкой, ножом, цилиндром, иглой или форсункой, либо ионизирующего фильтра, включая изоляторы с ионизатором в верхней части.

19. Способ по любому из п.п. 1-18, в котором дозирующая игла (d) дозирует твердое вещество, содержащееся в бункере (c), и как бункер (c), так и дозирующая игла (d) изготовлены из непроводящего материала.

20. Способ по любому из п.п. 1-19, в котором фармацевтический контейнер (1) вставляют в цилиндр из электропроводящего материала, который заземлен, чтобы помочь рассеять статический заряд фармацевтического контейнера.

21. Способ по любому из п.п. 1-20, в котором фармацевтический контейнер (1) изготовлен из электрически непроводящего материала.
22. Способ по любому из п.п. 1-21, в котором фармацевтический контейнер (1) представляет собой шприц с внутренним креплением, шприц с внешним креплением, шприц с иглой, флакон, капсулу, ампулу, устройство для разового дозирования, картридж, ингалятор, емкость, блистер, саше, пакет, пробирку или пробирку Eppendorf®.
23. Способ по любому из п.п. 1-22, в котором фармацевтический контейнер (1) изготовлен из стекла, металла, такого как сталь или титан, подходящего для доставки лекарственного средства, или пластика.
24. Способ по п. 23, отличающийся тем, что пластиковые материалы могут быть из полиолефина, циклополиолефина, полипропилена, полибутадиена, полиэтилена, полиэфирэфиркетона, полистирола, поливинилхлорида, полиакрилонитрила, полиамидов, сложных полиэфиров, таких как полимеры (этилентерефталат, поликарбонат), как поли(метилметакрилат), полиакрилонитрил, термопластичные смолы, такие как полиацетали и полигалоэтилены, полиуретаны, формальдегидные смолы, такие как фенольная смола и мочевиная смола, фенопласты, аминопласты, тиопласты, duroпластические смолы, такие как ненасыщенные производные полиэфиры целлюлозы, полиуретановые полиэфиры поликарбонаты и их комбинации.
25. Способ по любому из п.п. 1-24, в котором фармацевтический контейнер (1) имеет диаметр от 9 до 80 мм.
26. Способ по любому из п.п. 1-25, в котором дозирующая игла (4) снабжена запорным элементом для предотвращения дозирования порошка выше уровня дозирующего наконечника или конца дозирующей иглы во время заполнения.
27. Способ по любому из п.п. 1-26, в котором твердый продукт, подлежащий

дозированию в контейнер (1), имеет следующий гранулометрический состав:

- не более 10% от общего объема частиц меньше или равны 20 мкм,
- не более 10% от общего объема твердых частиц больше или равны 230 мкм или меньше или равны 140 мкм,
- значение $d_{0,5}$ в диапазоне 60–180 мкм,

где $d_{0,5}$ обозначает среднее значение размера частиц, при котором популяция делится ровно на две равные половины, причем 50% находится выше этого значения, а 50% — ниже.

28. Способ по любому из п.п. 1–27, в котором твердый продукт, подлежащий дозированию в контейнер (1), имеет следующий гранулометрический состав:

- не более 10% от общего объема частиц меньше или равны 20 мкм,
- не более 10% от общего объема твердых частиц больше или равны 325 мкм или меньше или равны 245 мкм,
- значение $d_{0,5}$ в диапазоне 100–155 мкм,

29. Способ по любому из п.п. 1-28, отличающийся тем, что твердый продукт, предназначенный для дозирования в контейнер (1), выбран из группы, состоящей из рисперидона, палиперидона, фентанила, оланзапина, летрозолола, арипипразола, анастрозолола, азнапина, брекспипразола, карипразина, клозапина, илоперидона, луразидона, кветиапина, зипразидона, включая любые их производные, метаболиты или соли, по отдельности или в сочетаниях.

30. Способ по любому из п.п. 1-29, отличающийся тем, что твердый продукт, который дозируют в контейнер (1), выбран из группы, состоящей из биосовместимых полимеров типа полимолочной кислоты (PLA), полигликолевой кислоты (PGA) и их сополимера полимолочной и гликолевой кислот (PLGA), включая любые производные или сополимеры, по отдельности или в сочетаниях.

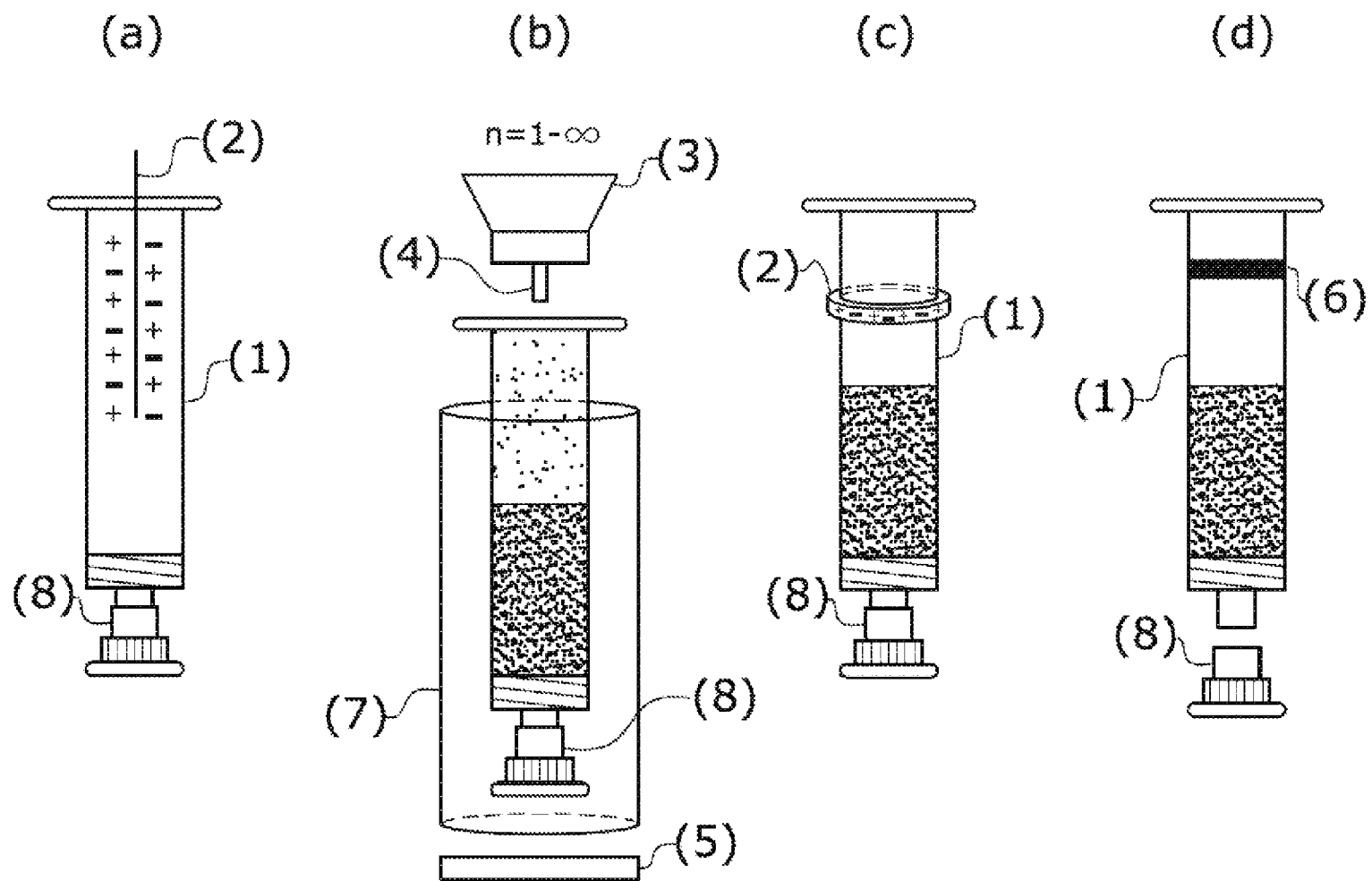
31. Способ по любому из п.п. 1-30, отличающийся тем, что его проводят в

асептической среде в зоне с однонаправленным потоком воздуха.

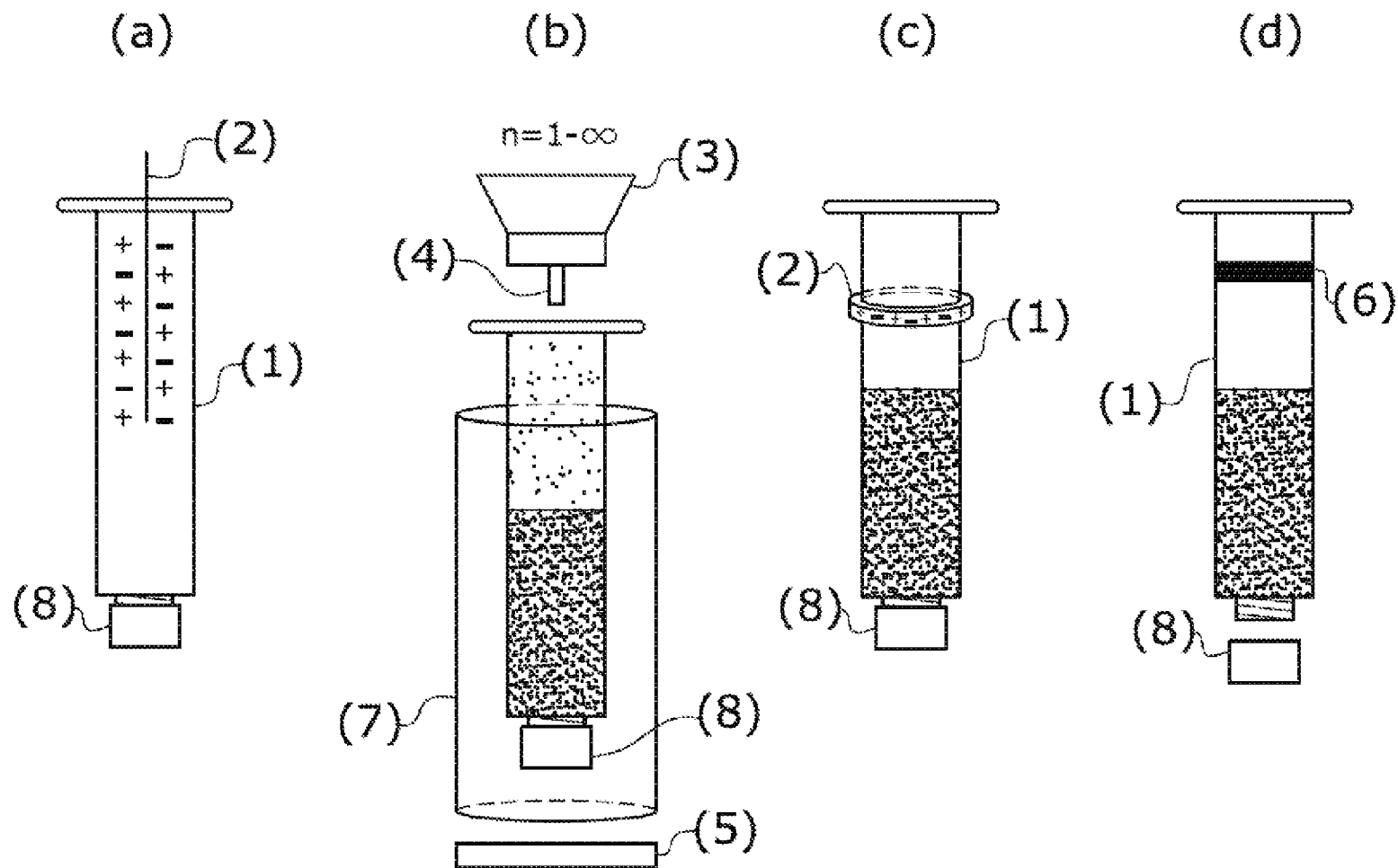
32. Способ по любому из п.п. 1-31, отличающийся тем, что его проводят в изоляторе.

33. Способ по любому из п.п. 1-32, отличающийся тем, что перед этапом б) стерилизацию изолятора проводят распыленной или испаренной перекисью водорода или смесью перекиси водорода и надуксусной кислоты.

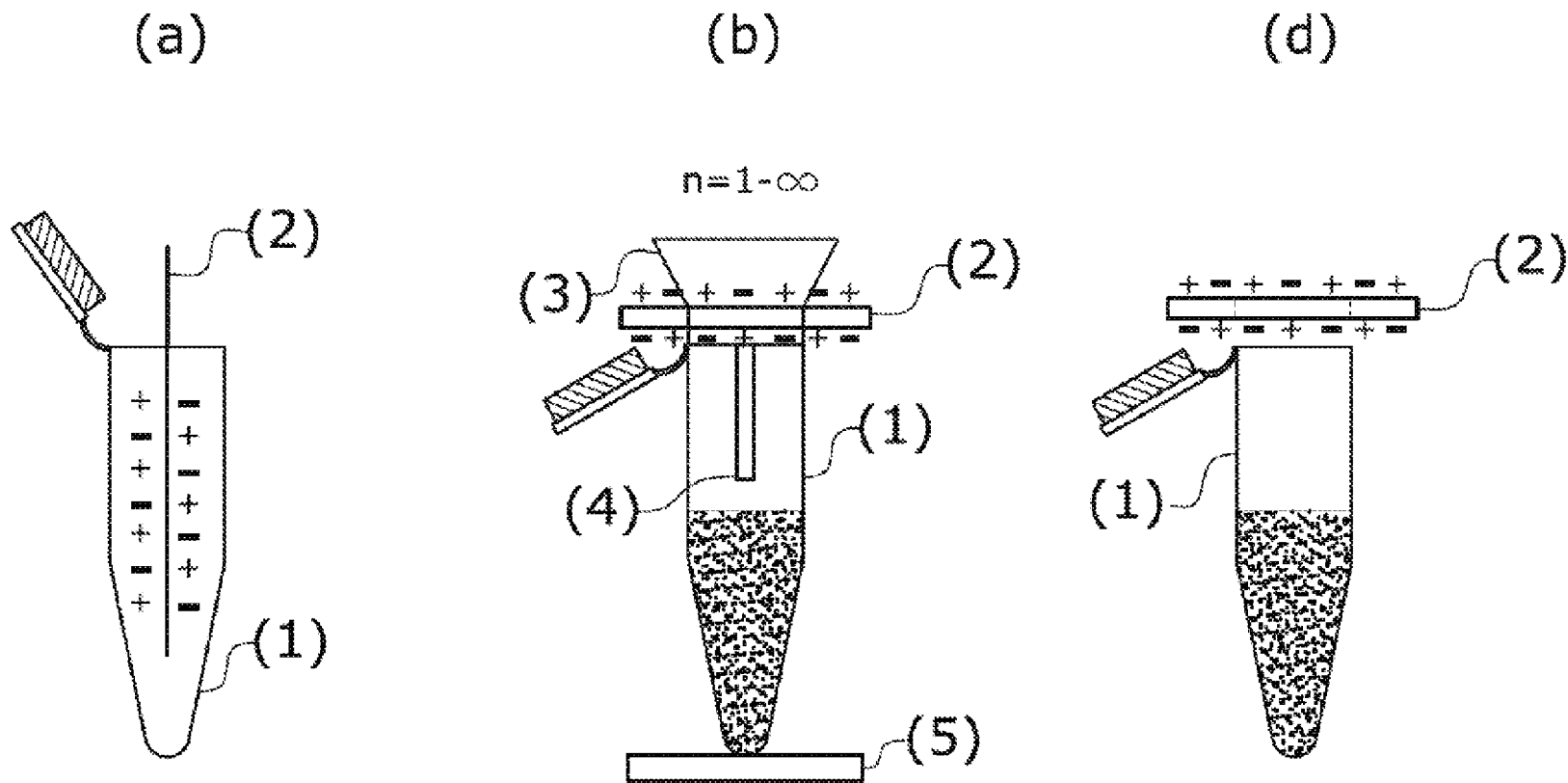
34. Способ по любому из п.п. 1-33, который реализован в исполняемом на компьютере программном обеспечении.



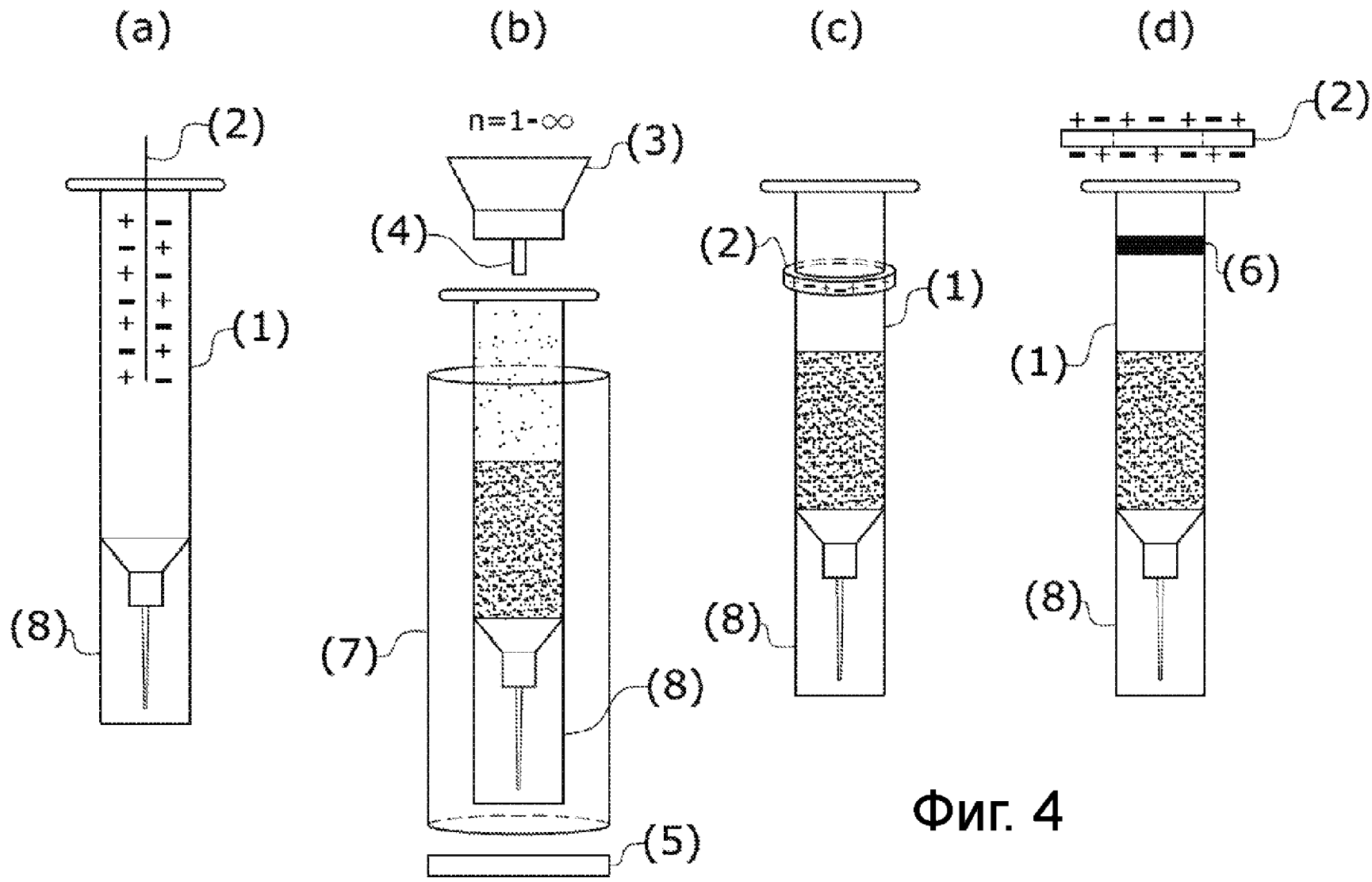
ФИГ. 1



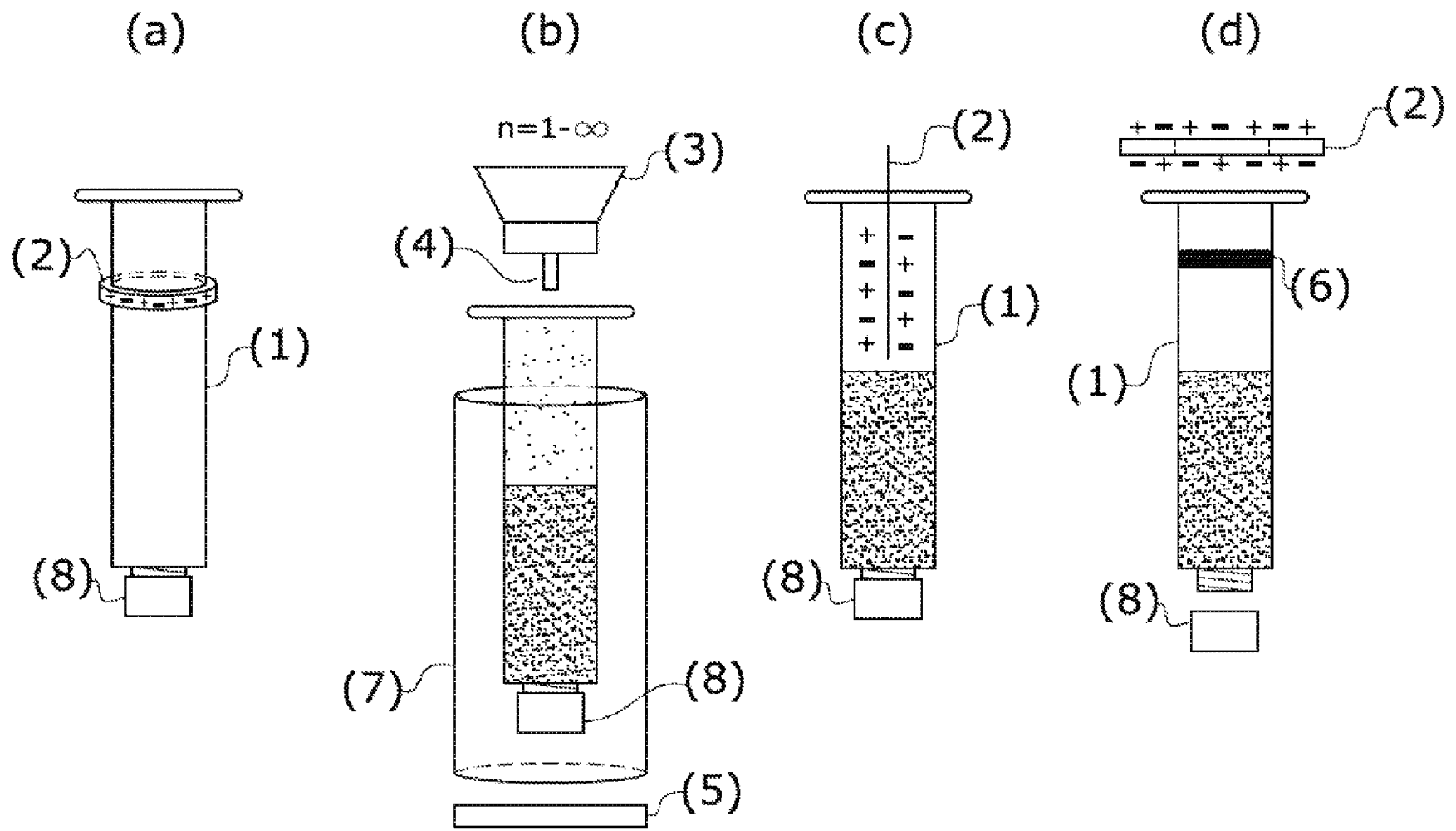
Фиг. 2



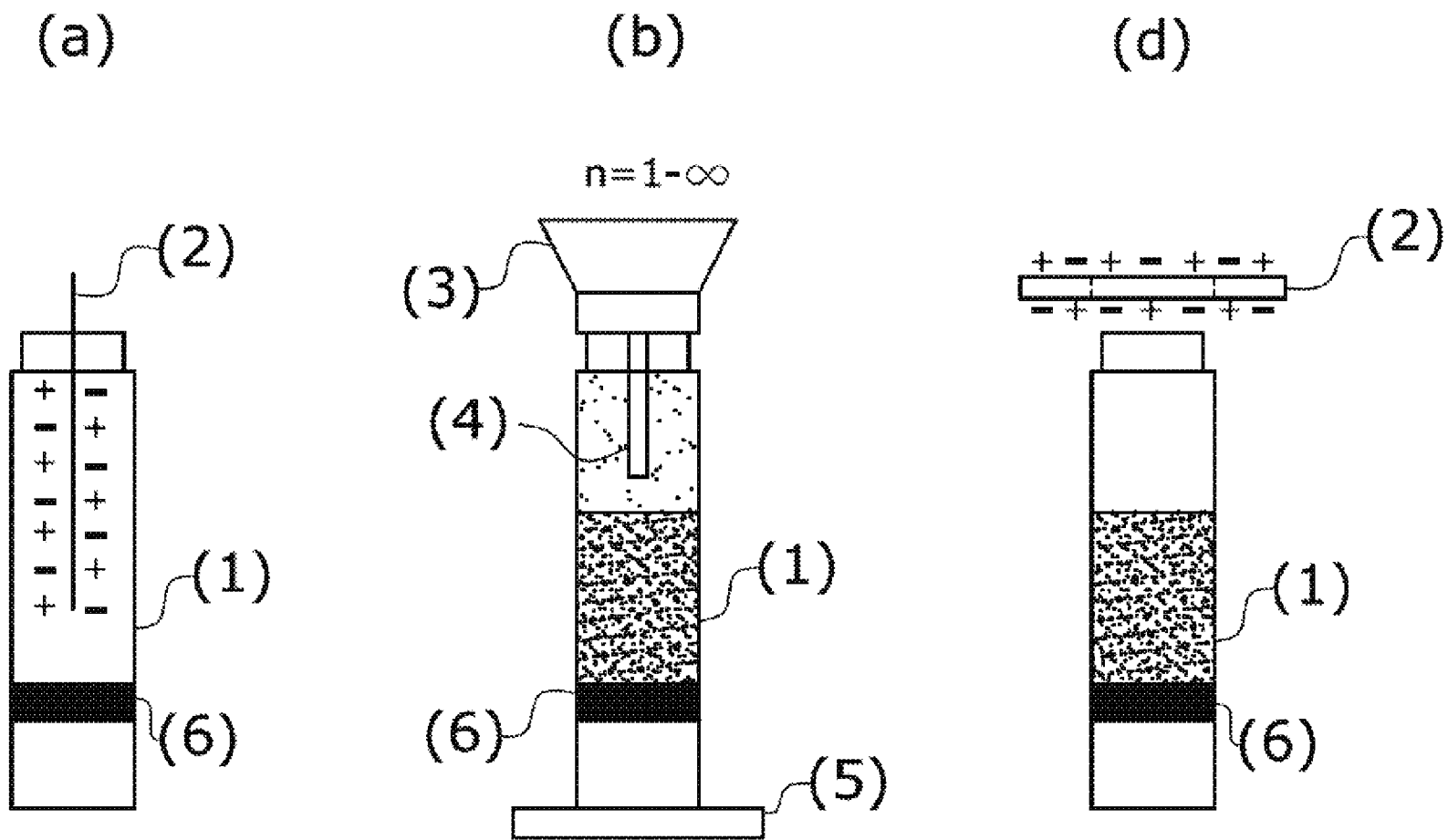
Фиг. 3



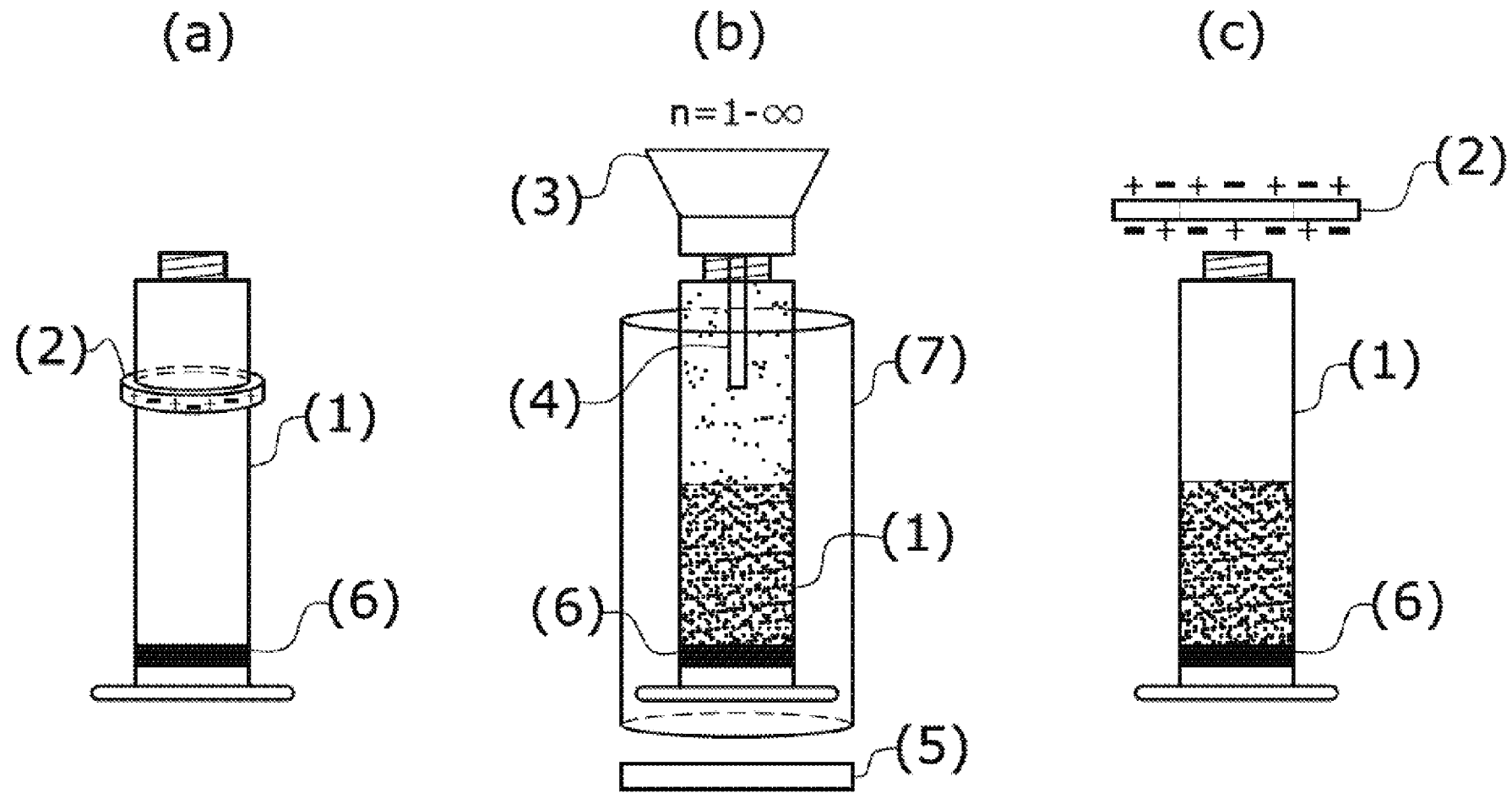
Фиг. 4



Фиг. 5



ФИГ. 6



ФИГ. 7