

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201992297 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.12(22) Дата подачи заявки
2018.03.20

(51) Int. Cl. *B65B 1/06* (2006.01)
B65B 1/34 (2006.01)
B65B 31/02 (2006.01)
G01G 15/00 (2006.01)
G01G 13/06 (2006.01)
G01G 21/23 (2006.01)
G01G 17/00 (2006.01)

(54) СПОСОБ ГРАВИМЕТРИЧЕСКОГО НАПОЛНЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОНТЕЙНЕРОВ ТВЕРДЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ В СТЕРИЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ

(31) P 201730587

(32) 2017.03.31

(33) ES

(86) PCT/EP2018/056968

(87) WO 2018/177800 2018.10.04

(71) Заявитель:

ЛАБОРАТОРИОС

ФАРМАСЕУТИКОС РОВИ, С.А. (ES)

(72) Изобретатель:

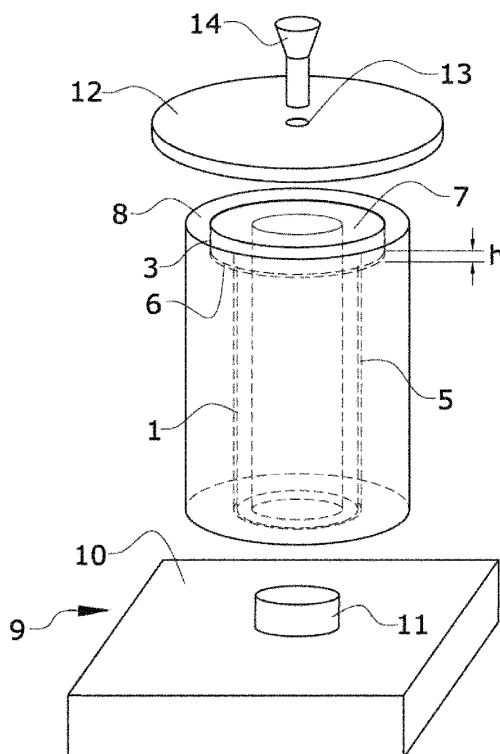
Себадера Миранда Елена, Гутьерро

Адуриз Ибон, Гарсиа Амо Мария (ES)

(74) Представитель:

Николаева О.А. (RU)

(57) Способ гравиметрического наполнения в стерильных условиях фармацевтических контейнеров (1) малых размеров, включающих шприцы, пробирки, капсулы, ампулы, однократные устройства, ингаляторы, флаконы, карпулы, блистеры, пакеты-саше или мешки, твердыми веществами, выбранными из группы, образованной порошком, лиофилизатами, гранулами, микросферами, наночастицами или микрочастицами. В частности, изобретение относится к способу гравиметрического наполнения фармацевтических контейнеров (1) одним или несколькими стерильными твердыми фармацевтическими веществами или стерильными вспомогательными веществами, дозированными и приготовленными в асептических условиях.



A1

201992297

201992297

A1

СПОСОБ ГРАВИМЕТРИЧЕСКОГО НАПОЛНЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОНТЕЙНЕРОВ ТВЕРДЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ В СТЕРИЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ

Область техники

Настоящее изобретение относится к процессу гравиметрического наполнения в стерильных условиях фармацевтических контейнеров малых размеров, включающих шприцы, пробирки, капсулы, ампулы, однократные устройства, ингаляторы, флаконы, карпулы, блистеры, пакеты-саше или мешки с твердыми веществами, выбранными из группы, образованной порошком, лиофилизатами, гранулами, микросферами, наночастицами или микрочастицами. В частности, оно относится к способу гравиметрического наполнения фармацевтических контейнеров одним или несколькими стерильными твердыми фармацевтическими веществами или стерильными вспомогательными веществами, дозированными и приготовленными в асептических условиях.

Уровень техники

Законодательство в фармацевтической отрасли устанавливает строгие условия безопасности при заполнении фармацевтических контейнеров фармацевтическими веществами. В настоящее время наполнение фармацевтических контейнеров малых размеров, включая, помимо прочего, шприцы, флаконы или карпулы, фармацевтическими веществами должно соответствовать правилам производства и контроля качества лекарственных средств (GMP). В этих целях при работе в стерильных условиях, как правило, используется регулируемый поток воздуха.

Регулируемым потоком воздуха называется организованное, стратифицированное и спокойное течение текучей среды или газа. В ламинарном потоке текучая среда перемещается параллельными слоями без перемешивания, и каждая частица среды перемещается по траектории, которая называется линией потока. Регулируемый поток воздуха можно рассматривать как ламинарный или турбулентный. Рейнольдс предсказал рассматриваемый нами тип потока с использованием безразмерного параметра, именуемого числом Рейнольдса, которое представляет собой отношение между вязкостью и инерцией при перемещении текучей среды, описываемое следующим уравнением:

$$Re = V_s \times D / \nu$$

где:

ν – кинематическая вязкость;

V_s – характеристическая скорость текучей среды;

D – диаметр сечения, через которое циркулирует текучая среда.

Таким образом, при:

- $Re < 2000$ поток называется «ламинарным», т. е. потоком, в котором силы вязкого сопротивления пропорционально выше сил инерции, в связи с чем частицы стремятся к движению по линиям потока.
- $Re > 4000$ поток называется «турбулентным», т. е. потоком, в котором силы вязкого сопротивления слабее сил инерции, в связи с чем частицы перемещаются по непостоянным траекториям.
- $2000 < Re < 4000$ поток называется «переходным», т. е. потоком, который невозможно смоделировать.

В соответствующем законодательстве регулируемый поток воздуха определяется как поток, в котором линии потока проходят в одном направлении, приблизительно параллельны и имеют одинаковую скорость по всему поперечному сечению чистой зоны. Так, в правилах GMP указаны значения скорости от 0,36 м/с до 0,54 м/с (т. е. $0,45 \text{ м/с} \pm 20\%$) и поток определен как «однаправленный» в соответствии с Приложением 1 «Производство стерильных лекарственных средств» Правил надлежащей производственной практики для лекарственных средств для медицинского и ветеринарного применения, опубликованных Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕАЛС). В соответствии с данным руководством системы с ламинарным потоком должны обеспечивать однородную вязкость в вышеуказанном диапазоне в рабочей точке открытой среды, т. е. в месте дозирования.

Основная функция однонаправленного/ламинарного потока заключается в защите рабочего участка от частиц и загрязнений; он гарантирует защиту критических технологических процессов, обеспечивая полную защиту продуктов на этапе обработки и изоляцию от окружающей среды.

Защита обеспечивается для «технологического ядра», т. е. места, в котором осуществляется технологический процесс и происходит взаимодействие среды с технологическим процессом. Она достигается за счет отсутствия частиц после прохождения через фильтры HEPA. HEPA — это сокращение от *High Efficiency Particle Arresting* (*высокоэффективный воздушный фильтр*). Данный высокоэффективный фильтр способен в больших количествах улавливать такие микрочастицы, как пыльца, пылевые клещи или табачный дым. После прохождения через фильтр HEPA воздух на выходе должен иметь одинаковую скорость, регулируемую в соответствии с действующим

законодательством (согласно правилам GMP: 0,36–0,54 м/с). Равномерность скорости подвержена влиянию 3 факторов: используемого воздушного диффузора, регулирования скорости вентилятора и подачи и возврата воздуха.

В соответствии с использованием и расчетом ламинарного потока можно гарантировать защиту продукта, защиту оператора или их одновременную защиту. В любом случае регулируемый поток воздуха обеспечивает возможность управления технологическим процессом в стерильных условиях, что позволяет обходиться без использования дополнительных процессов, например, финишной стерилизации.

Если продукты, используемые для наполнения контейнеров объемным или гравиметрическим способом, представляют собой жидкости, процесс наполнения проще, чем для твердых продуктов. В любом случае в объемных способах, при которых определяется объем продукта для наполнения контейнера вместо его массы, дозирование продукта осуществляется намного проще, поскольку не требуется датчик массы, который определяет точность наполнения или дозирования и на который также может оказывать влияние поток воздуха.

Кроме того, наполнение фармацевтических контейнеров малых размеров твердыми веществами, например микрочастицами, наночастицами, гранулами, микросферами, порошком и т. д., сопряжено с намного большими проблемами, поскольку в этом случае важное значение имеет однородное и предсказуемое прохождение порошка без препятствий или турбулентности, что гарантирует соответствие объема или веса твердого фармацевтического вещества в фармацевтическом контейнере. Если при этом наполнение осуществляется в ламинарном потоке воздуха, проблемы дополнительно усугубляются, поскольку ламинарный поток может оказывать влияние как на точность измерения весов, так и на поток твердых частиц в процессе их поступления в контейнер, и таким образом он может изменять результаты на весах и соответственно количество продукта, поступающего в контейнер.

Следовательно, необходимо учитывать, что в фармацевтической отрасли ошибка при наполнении действующим веществом может привести к получению пациентом неправильной дозы продукта, и, в свою очередь, причинению сильного вреда здоровью, а в крайних случаях даже к летальному исходу. По этой причине в способах, описанных в уровне техники, необходимо регулярно проверять эффективное количество наполнения всех фармацевтических контейнеров с использованием различных предварительно аттестованных способов и отбраковывать те из них, в которых количество фармацевтического вещества, будь то лекарственные препараты, действующие вещества

или вспомогательные вещества, выходит за пределы диапазона.

Эти испытания могут быть как разрушающими, так и неразрушающими. Неразрушающий контроль выполняется для контейнеров, наполненных гравиметрическими (весовыми) способами, в объеме 100% с отбраковкой только тех единиц, которые выходят за пределы установленной спецификации. При этом разрушающий контроль, широко используемый при объемных способах наполнения, осуществляется путем статистического взвешивания в течение короткого периода времени с целью контроля дозирования в ходе процесса, что существенно влияет на выход технологического процесса наполнения, поскольку все проверяемые единицы отбраковываются, несмотря на их соответствие, в связи с применением разрушающего способа.

Поэтому в связи с высокими затратами и стоимостью обрабатываемых фармацевтических веществ и тем фактом, что их производство осуществляется большими сериями, фармацевтические компании несут серьезные затраты на регулирование точности дозирования продукта, предпочтительно с использованием неразрушающих способов контроля. Однако, несмотря на данный принцип, в документах по уровню техники со ссылкой на способ наполнения контейнеров малых объемов указаны объемные способы наполнения, в которых обычно используются способы разрушающего контроля, влекущие за собой потерю производительности или требующие многократного весового контроля с использованием ряда секций или ступеней, что делает процесс производства крайне затратным. Кроме того, в документах по уровню техники делается ссылка на лекарственные формы в устройствах или контейнерах с размерами, превышающими используемые в настоящем изобретении.

Так в опубликованном патенте США US 2016/0200461 A1, выданном по заявке компании VANRX Pharmsystems INC., раскрыт способ объемного наполнения и асептической укупорки контейнеров, например, пробирок, флаконов, шприцов и ампул, с жидкими или лиофилизированными твердыми фармацевтическими продуктами (что подразумевает выполнение процесса наполнения в жидкой фазе) в камере с контролируемой средой. Преимущество изобретения заключается в возможности одновременного наполнения большого количества контейнеров, которые размещаются в герметичной камере. Эта герметичная камера, в которой находятся контейнеры, поступает в машину для укупорки, и, по меньшей мере, герметичная камера или машина для укупорки должны быть дезинфицированы. Контейнеры укупоривают под вакуумом или в условиях инертной атмосферы.

С другой стороны, в международной публикации WO 2006/074904 на имя компании IMA LIFE S.R.L. описана технология упаковки инъекционных жидких продуктов в контейнеры, например, пробирки, шприцы или, что более предпочтительно, флаконы, в стерильных условиях путем стерилизации и депирогенизации. В частности, она относится к комплектной компактной системе для стерильной упаковки, содержащей секцию промывки контейнеров, предназначенную для очистки и дезинфекции упомянутых контейнеров, секцию стерилизации для стерилизации контейнеров, на выходе секции промывки (в состав этой секции стерилизации входят два стерилизующих модуля, в верхней части каждого из которых расположены воздухопроводы и разделительные перегородки для получения потока воздуха, поступающего на флаконы; упомянутый поток протекает над транспортером в диффузор, под которым расположены устройства фильтрации с фильтром HEPA; оба способа стерилизации могут использоваться для холодной или горячей стерилизации), и, наконец, секцию наполнения и укупорки для наполнения упомянутых контейнеров упомянутыми жидкостями, которые затем укупоривают.

В европейском патенте EP 2 832 648 A1 на имя компании Grifols Worldwide Operations Ltd. раскрыта машина и способ наполнения фармацевтических контейнеров

жидкими фармацевтическими составами, которые обеспечивают возможность устранения проблемы отбраковки фармацевтических контейнеров, предпочтительно флаконов, количество фармацевтического вещества в которых выходит за пределы диапазона, установленного законодательством в фармацевтической отрасли. Это позволяет избежать возникновения значительных дополнительных затрат, т. е. инвестиций в машину, предлагаемую в упомянутом патенте, а также повысить производительность. Способ по данной публикации состоит из этапов взвешивания пустого контейнера, наполнения контейнера фармацевтическим веществом и последующего взвешивания полного контейнера в секции взвешивания заполненных контейнеров для подтверждения количества фармацевтического вещества.

Кроме того, в международной заявке WO 2012/023118 A1 на имя компании I.M.A. Industria Macchine Automatiche S.p.A. описана машина, содержащая систему контроля полного веса, и способ взвешивания отдельных единиц. В частности, в публикации раскрыта машина для наполнения, предназначенная для наполнения капсул и содержащая систему контроля полного веса капсул, наполненных фармацевтическим продуктом, в состав которой входит взвешивающее устройство для взвешивания всех капсул и средства транспортировки для транспортировки капсул из упомянутой машины для наполнения во

взвешивающее устройство. На случай взвешивания микродоз эта машина оснащается дополнительными электронными весами, которые содержат один или несколько датчиков нагрузки, для взвешивания пустых капсул, с использованием средств транспортировки капсулы поступают в машины для наполнения, а заполненные капсулы транспортируются в другое взвешивающее устройство, содержащее электронные весы, оборудованные одним или несколькими датчиками нагрузки, рассчитанными на измерение веса отдельных заполненных капсул. В этом патенте не предусматривается ни один сценарий использования ламинарного потока в технологическом процессе и асептических условий наполнения.

В патенте США US4640322 по заявке компании Cozzoli Machine Co. раскрыта машина для наполнения контейнеров твердыми частицами с определенной текучестью, например, порошком и аналогичными веществами. Принцип действия заключается в том, что машина подает давление ниже атмосферного через фильтр для всасывания твердых частиц, а затем после наполнения измерительной камеры давление ниже атмосферного подается через фильтр для подачи твердых частиц вниз в фармацевтический контейнер. В данном патенте раскрыт способ объемного наполнения, в котором не учитываются конкретные свойства наполняемого продукта без указания последствий для процесса наполнения со стороны ламинарного потока.

Однако в настоящем изобретении предлагается альтернативное решение наполнению фармацевтических контейнеров твердыми лекарственными веществами, в частности, с применением гравиметрического способа наполнения с ламинарным потоком в асептических условиях.

К документам по уровню техники также относится международная публикация WO 02/092430 по заявке компании I.M.A. Industria Macchine Automatiche S.p.A., в которой рассматривается автоматизированное наполнение флаконов твердыми веществами в виде порошка или гранул и, в частности, машина для наполнения флаконов дозируемыми порошкообразными фармацевтическими веществами и механизм подачи для наполнения, входящий в состав машины. Этот технологический процесс состоит из нескольких этапов. Первый из них относится к взвешиванию пустых флаконов в первой секции; затем флаконы наполняются в секции наполнения, содержащей диски дозирования порошка и устройство подачи фармацевтического порошка; эти флаконы поступают во вторую секцию взвешивания флаконов для взвешивания заполненных флаконов и, наконец, в секцию укупорки флаконов. Весь процесс осуществляется с использованием объемной системы наполнения. Эта система обладает преимуществами быстрого и простого доступа к дискам

дозирования без необходимости демонтажа регулировочных устройств, удобства технического обслуживания и очистки машины, что позволяет снизить трудоемкость технологического процесса и связанные с ними времязатраты. Очевидно, что ввиду использования объемного способа этот технологический процесс эффективен только для фармацевтического порошка с однородным гранулометрическим составом и постоянной объемной плотностью, поскольку он никоим образом не гарантирует определенный размер частиц, а также не обеспечивает возможности наполнения различных серий с различными химическими свойствами. Кроме того, несмотря на упоминание стерильных условий процесса, не указан способ достижения указанной стерильности, что предполагает применение способов финишной стерилизации после укупорки.

Европейский патент EP 2902327 B1 по заявке компании Harro Hofliker Verpackungsmaschinen GmbH относится к устройству объемного дозирования фармацевтического порошка и одновременного наполнения контейнеров, включая, помимо прочего, капсулы и блистеры, дозируемым порошком. Устройство содержит секцию дозирования с контейнером для хранения порошка, секцию наполнения и подвижный измерительный элемент, причем этот измерительный элемент перемещается от секции дозирования к секции наполнения и наоборот. Он также содержит уплотнительный материал, который является упругим, герметичным пористым и воздухопроницаемым. Измерительный элемент перемещается от секции дозирования к секции наполнения с поддержанием отрицательного перепада давления, в которой дозирующие полости совмещаются с фармацевтическими контейнерами. При этом отрицательный перепад давления устраняется, и порошок поступает из дозирующих полостей в фармацевтические контейнеры. Измерительный элемент передает прирост в секцию дозирования. В данном случае наполнение является объемным, в связи с чем дозирование осуществляется намного проще для компонентов, не требующих контроля определенного гранулометрического состава.

Кроме того, в международной публикации WO 2010/128455 A1 на имя компании I.M.A. Industria Macchine Automatiche S.p.A. описано дозирующее устройство и дозатор, используемые совместно с автоматической машиной для наполнения и дозирования предварительно заданных и точных количеств продукта в фармацевтические контейнеры; упомянутая машина оснащена средствами для дозирования как жидких, так и твердых веществ; в этих целях в состав упомянутых средств дозирования включаются: объемный поршневой насос, перистальтический насос, диафрагменный или мембранный насос, система дозирования с управлением по времени и давлению, система дозирования с

регулированием расхода, система дозирования с расходомером, объемная система дозирования для порошков и гранул. В данном случае наполнение является объемным, в связи с чем дозирование осуществляется намного проще для компонентов, не требующих контроля определенного гранулометрического состава.

Кроме того, в международной публикации WO 2012/004606 A2 на имя компании 3P Innovation Ltd. раскрыт порошковый дозатор для фармацевтических веществ, содержащий систему дозирования с мешалкой из гибкого материала и бункером, из которого может поступать поток порошка. Данный бункер разделен на две части, первая часть которого состоит из гибкого материала, а вторая — из жесткого материала; в нем содержится пьезоэлектрический вибратор для сообщения вибраций бункеру и устройство для взвешивания фармацевтических контейнеров в процессе наполнения порошком. Компании 3P Innovation также принадлежит международная патентная заявка WO 2016/185230 A2, в которой раскрыто устройство и способ наполнения фармацевтических контейнеров, например, шприцов, флаконов, капсул, карпул и блистеров, фармацевтическими веществами в форме порошка посредством вибраций. Данное устройство содержит опору для фармацевтического контейнера, резервуар для размещения порошкообразных фармацевтических веществ, который находится в контакте с иглой наполнения, предназначенной для наполнения фармацевтического контейнера порошкообразным фармацевтическим веществом, и пьезоэлектрический вибратор.

В любом случае ни в одном из документов, опубликованных компанией 3P Innovation Ltd., не указаны физико-химические и реологические свойства компонентов состава, а основное внимание в них сосредоточено на вибрационной системе наполнения, так что предлагаемое решение технической проблемы ограничивается исключительно вибрационными машинами для наполнения и устранением вредных последствий упомянутой вибрации на дозирование лекарственных средств. Ни в одном случае не указаны иные типы наполнения, не связанные с вибрационным способом, поскольку в качестве основного элемента раскрыт вибрационный буфер, способный обеспечить регулирование процесса наполнения порошком.

Кроме того, в упомянутых патентных заявках отсутствуют примеры вариантов осуществления, позволяющие подтвердить пригодность заявленной системы наполнения; при этом, степень вибрации, воздействию которой подвергается система, в сочетании со скоростью и усилием воздействия потока воздуха на процесс наполнения для обеспечения точности процесса наполнения контейнера порошком, не является целесообразной с учетом взвешивания в связи с отсутствием элементов, предотвращающих потерю вертикальности

контейнера, которые должны поддерживать его в положении, обеспечивающим возможность дозирования с использованием иглы, или поддерживать контейнер подвешенным вертикально (исключая контакт со стенками вибрационного буфера), чтобы взвешивающее устройство могло гарантировать подачу предварительно заданной дозы.

В продолжение уровня техники в европейском патенте EP 2138447 A1 на имя компании I.M.A. Industria Macchine Automatiche S.p.A. описана машина для производства ампул и флаконов, предназначенная, в частности, для наполнения ампул и флаконов дозами фармацевтического препарата в жидкой или порошковой форме; эта машина состоит из секции для подачи открытых ампул или флаконов в верхний конец или приемное отверстие, секции наполнения ампул или флаконов предварительно заданной дозой продукта, секции последовательной подачи средств укупорки для укупорки горловины ампулы или флакона, секции укупорки ампул или флаконов и их подачи на участок выгрузки и дополнительной секции взвешивания ампул или флаконов. Все устройства располагаются в стерильной среде; в целях создания стерильных условий в машине для производства ампул или флаконов используются уплотнительные узлы. В данном случае изобретение относится к системе наполнения порошком контейнеров, как правило, флаконов и ампул, с использованием вибрационного способа наполнения, в котором не учитывается необходимый гранулометрический состав компонентов композиции.

И, наконец, в международной публикации WO 2006/075227 A2 на имя компании I.M.A. Industria Macchine Automatiche S.p.A. раскрыта установка для стерилизации и депирогенизации пустых контейнеров, главным образом флаконов. Упомянутые стерилизация и депирогенизация осуществляются путем выбора на свое усмотрение одного из четырех возможных комбинированных режимов стерилизации: горячая-холодная, горячая-горячая, холодная-горячая и холодная-холодная; упомянутый процесс выполняется для пустых флаконов, которые по завершении процесса передаются на этап наполнения материалом в жидкой или порошкообразной форме, что не указано в упомянутом документе. Таким образом, упомянутая публикация относится только к секции стерилизации и депирогенизации пустых контейнеров, предназначенных для наполнения на последующем этапе технологического процесса, а сам процесс не рассматривается.

В целом, в вышеуказанных публикациях раскрывается наполнение фармацевтических контейнеров, но без учета физико-химических или реологических свойств продуктов (то есть без учета наполнения различными продуктами, обладающими различными свойствами, с использованием одного способа или устройства дозирования), необходимых и стандартизированных технологических условий для асептического

наполнения фармацевтическими продуктами, в частности, без учета случаев, в которых условия выполнения технологического процесса представляют собой асептические условия, с гравиметрическим наполнением в ламинарном потоке. В случае вышеуказанных публикаций, в которых по большей части используется объемное наполнение, этот процесс обладает рядом недостатков, которые усиливаются, когда дозируемый продукт представляет собой твердое вещество. К подобным недостаткам относятся: неточность технологического процесса, ненадежность дозирования веществ с различным гранулометрическим составом или свойствами, необходимость постоянной калибровки дозатора в зависимости от материала перед каждым использованием и неспособность автоматической компенсации изменений свойств материала, исключающая возможность наполнения нескольких различных продуктов с использованием одного устройства или способа, например, из-за колебаний в объемной плотности упаковываемых продуктов. Таким образом, объемные способы неприменимы при колебаниях объемной плотности между сериями или неоднородности гранулометрического состава одного продукта, поскольку они не в состоянии гарантировать однородность содержимого в пределах серии. Кроме того, объемные способы могут вызывать изменение целостности дозируемого вещества в зависимости от свойств продукта с вероятностью образования агломератов и т. п., так как эти процессы сильно зависят от температуры наполнения и вязкости продукта, что приводит к возникновению непреодолимого разброса значений точности дозирования.

При этом взвешивание и контроль дозирования имеют крайне важное значение для некоторых лекарственных препаратов, поскольку для них требуется гравиметрический способ наполнения контейнеров, при котором учитываются свойства твердого вещества, помимо распределения размера частиц действующих веществ и/или твердых вспомогательных веществ, которые входят в состав композиции.

Для лекарственных средств определенных типов, включая лекарственные средства с пролонгированным высвобождением или ингаляторы, эти аспекты определяют неприменимость объемных способов и требуют применения гравиметрических способов наполнения в целях дозирования соответствующего количества каждого из компонентов, то есть дозирования действующего вещества в композиции, которое в сочетании с явлением активной диффузии вещества в системе высвобождения вызывает явление контролируемого высвобождения действующего вещества в композиции. Если при этом рассматриваются системы с пролонгированным высвобождением или ингаляторы, для которых необходимо гарантировать правильное высвобождение и/или действие композиции с течением времени, возрастает необходимость в контроле дозирования с

учетом гранулометрических свойств, требуемом для обеспечения действия композиции на протяжении предусмотренного периода времени, поскольку небольшие изменения дозы приводят к сокращению или увеличению продолжительности действия по сравнению с предусмотренной, в связи с чем упомянутые композиции отбраковываются из производственной цепочки.

Изобретение, описанное в настоящем документе, применимо к порошкообразным твердым веществам любого вида, однако оптимальными являются твердые вещества со следующим распределением частиц по размеру:

- не более 10% от общего объема частиц размером меньше 20 мкм;
- не более 10% от общего объема частиц размером от 140 до 230 мкм;
- значение $d_{0,5}$ в диапазоне 60–160 мкм;

где $d_{0,5}$ означает среднее значение размера частиц, которое делит популяцию на две равные половины, 50% распределения выше этого значения, а 50% — ниже. В целом по тексту настоящего описания значение « $d_{0,X}$ » представляет собой массовую долю лекарственного средства с размерами частиц ниже установленного значения в диапазоне от 0,0 до 1,0.

В соответствии с данным определением значение $d_{0,1}$ 10 мкм означает, что 10% от общей массы частиц лекарственного средства имеет размер частиц до 10 мкм включительно.

Таким образом, одной задачей настоящего изобретения является способ гравиметрического наполнения или дозирования твердых веществ, выбранных из группы, образованной порошком, гранулами лиофилизата, микросферами, наночастицами или микрочастицами, в фармацевтические контейнеры малых размеров, включая такие устройства, как шприцы, пробирки, капсулы, ампулы, однократные устройства, ингаляторы, флаконы, карпулы, блистеры, пакеты-саше или мешки, и более конкретно оно относится к способу гравиметрического наполнения фармацевтических контейнеров одним или несколькими твердыми фармацевтическими веществами, дозированными и приготовленными в асептических условиях с контролируемым потоком воздуха таким образом, что обеспечивается точный вес и отсутствие влияния со стороны ламинарного потока.

Дополнительным преимуществом способа настоящего изобретения является отсутствие необходимости во взвешивании фармацевтического вещества до и после наполнения твердым фармацевтическим веществом в секциях, помимо секции дозирования, поскольку в настоящем изобретении определен гравиметрический способ

наполнения, в котором датчик массы располагается в секции наполнения контейнеров, что означает возможность точного подтверждения количества твердого, содержащегося в контейнере фармацевтического вещества после определения веса пустого контейнера.

Настоящий способ предназначен для использования в асептических условиях на всех этапах: наполнение контейнеров гравиметрическим способом осуществляется в условиях контролируемого ламинарного или турбулентного потока, что исключает влияние используемого воздуха на взвешивание продукта и, таким образом, исключает недостатки, связанные с упомянутым потоком, включая нарушение или исключение возможности точного наполнения фармацевтических контейнеров твердыми веществами.

Технологическая задача настоящего изобретения заключается в дополнительном преимуществе достижения точности наполнения несколькими веществами с различными свойствами одного контейнера из по меньшей мере одной секции наполнения, что обеспечивает возможность наполнения двумя твердыми веществами с различными свойствами без взаимодействия между ними, поскольку они находятся в твердой форме, а степень влажности конечного продукта меньше 10%. Это преимущество имеет очень важное значение, поскольку влажность может влиять на результаты взвешивания и вызывать агломерацию продуктов, что приводит к изменению дозы, отмеряемой при наполнении контейнера, а также изменяет реологические свойства веществ, дозируемых в контейнеры.

Еще одно преимущество заключается в том, что на всех этапах технологического процесса возможно поддержание асептических условий, которые гарантируют стерильность готового фармацевтического препарата. В настоящее время для достижения стерильности фармацевтических препаратов, фармацевтические контейнеры, как правило, подвергаются процессу финишной стерилизации, по умолчанию осуществляемой в условиях влажного жара в автоклаве, благодаря чему происходит стерилизация фармацевтических контейнеров паром. Тем не менее, этот способ не подходит для стерилизации твердых фармацевтических препаратов, поскольку водяной пар, образуемый при использовании стерилизации данного типа, повреждает целостность твердого препарата, поглощающего влагу. Кроме того, при использовании стерилизации данного типа не обеспечивается проникновение вглубь порошка, в связи с чем не достигается стерилизация фармацевтического препарата, расположенного внутри фармацевтического контейнера.

Таким образом, для стерилизации твердых продуктов в фармацевтическом контейнере требуется применение сухожаровой финишной стерилизации. Однако, этот

способ стерилизации также имеет ряд недостатков, включая ухудшение свойств используемых материалов, затрудненный контроль на протяжении процесса, а также высокая продолжительность стерилизации, которая может привести к изменению физико-химических свойств продукта.

Все эти недостатки обоих видов финишной стерилизации также устраняются при использовании настоящего изобретения, поскольку необходимость в стерилизации данного типа отсутствует; на протяжении процесса наполнения фармацевтических контейнеров твердыми фармацевтическими веществами поддерживаются асептические условия, что гарантирует стерильность конечного фармацевтического препарата на протяжении технологического процесса и по его завершении.

Краткое описание чертежей

- На фигуре 1 показан общий вид контейнера (1), используемого в настоящем изобретении, который состоит из корпуса (2) и кольцевого выступа (3).
- На фигуре 2 показан общий вид полого цилиндра (4), также используемого в настоящем изобретении, на котором показана его внутренняя полость (5) и выемка (6), расположенная в верхней части упомянутой внутренней полости (5).
- На фигуре 3 показан вид контейнера (1), вставленного в цилиндр (4) таким образом, что выступ (3) контейнера (1) располагается в выемке (6) цилиндра (4) таким образом, что их соединение является единственной областью контакта между контейнером (1) и цилиндром (4).
- На фигуре 4 показан вид узла цилиндра (4) и вставленного в него контейнера (1) в сборе, которые готовы к размещению над датчиком массы (9), который имеет на поверхности взвешивания (10) выступ (11). При опускании узла цилиндра (4) и контейнера (1) на упомянутый выступ контейнер (1) немного приподнимается из положения опирания на выемку (6) цилиндра (4) таким образом, что он находится полностью на весу над выступом (11), опираясь на него всем весом, так что датчик массы (9) может точно измерить массу контейнера (1). Также на этой фигуре показана крышка (12), предназначенная для закрытия узла и обеспечения герметичной изоляции от наружной среды.
- На фигуре 5 показана иллюстративная схема различных этапов, которые могут осуществляться в процессе наполнения по изобретению и могут содержать в соответствии с иллюстративным примером, показанным на этой фигуре, следующие компоненты: (1) нейтрализация электростатических зарядов

контейнера посредством ионизирующего стержня; (2) нейтрализация электростатических зарядов контейнера посредством ионизирующей иглы; (3) нейтрализация электростатических зарядов дозируемого продукта А и процесса его дозирования; (4) нейтрализация электростатических зарядов контейнера после дозирования продукта А; (5) нейтрализация электростатических зарядов дозируемого продукта В и процесса его дозирования; (6) нейтрализация электростатических зарядов контейнера после дозирования продукта В; (7) укупорка контейнера.

Подробное описание изобретения

Для способа наполнения фармацевтического устройства или фармацевтического контейнера твердой фармацевтической композицией требуется преодоление ряда сложностей. Прежде всего во многих случаях требуется дозирование очень маленького количества продукта с высокой точностью. К этому первому пункту также необходимо добавить необходимость соблюдения законодательных требований, включенных в различные международные фармакопеи для асептического наполнения, согласно которым обязательным условием является наличие потоков воздуха с высоким расходом (однонаправленных или турбулентных), которые гарантируют устранение из процесса инородных частиц, способных вызвать загрязнение конечного продукта.

Эти два условия имеют принципиальное значение для достижения поставленной цели (асептического наполнения твердым веществом фармацевтических устройств), но во многих случаях их достижение неосуществимо, поскольку присутствие сильных потоков воздуха нарушает и изменяет точность дозирования.

Этот факт дополнительно осложняется при использовании гравиметрического способа наполнения, при котором единственной единицей измерения и параметром контроля дозировки является вес. При этом воздействие потока воздуха внутри устройства во время или после дозирования может привести к смещению

твердого вещества, загрязнению стенок устройства и даже выпуску наружу (исключая точность дозирования). Этот недостаток усугубляется при осуществлении наполнения гравиметрическим способом (по весу), поскольку воздух оказывает влияние на чувствительный элемент и искажает результаты измерения.

Этот факт имеет важное значение, поскольку основной функцией промышленных систем наполнения является дозирование предварительно заданных количеств твердых веществ за заданный период времени с установленной точностью. Таким образом, важен не

объем, а масса дозируемого продукта. В то же время результат дозирования зависит от других переменных, включая физико-химические характеристики нефасованного продукта, гранулометрический состав твердых веществ, условия окружающей среды и способ дозирования по отношению к выбранному устройству дозирования. В отношении способа дозирования следует отличать принцип объемного дозирования от гравиметрического дозирования.

При объемном дозировании подача материала осуществляется исключительно по объему и количеству. Иными словами, объем определяется до начала дозирования порошка. При этом поскольку дозаторы, работающие по объемному способу, не измеряют массу, их устройства дозирования требуют калибровки в зависимости от материала перед каждым использованием — она требуется для определения количества, дозируемого устройством за определенный период времени. То же самое применимо к случаям изменения материала и серии. Кроме того, системы объемного дозирования не в состоянии автоматически компенсировать изменения свойств материалов, например, колебания объемной плотности, вязкости, распределения частиц по размеру и даже свойств различных твердых продуктов. Так, в целях компенсации возможных колебаний наливного веса объемные системы часто работают с передозировкой, поскольку их работа зависит от объема, поэтому устройство дозирования всегда заполнено равномерно. По этой причине взвешивание системы объемного дозирования в большей степени совместимо с системой с ламинарным потоком и становится совершенно неосуществимо в случае комплексных лекарственных средств с определенными гранулометрическими и физико-химическими свойствами.

Таким образом, объемное наполнение обладает рядом недостатков, которые усиливаются, когда дозируемый продукт представляет собой твердое вещество. К подобным недостаткам относятся: неточность технологического процесса, ненадежность дозирования веществ с различным гранулометрическим составом или свойствами, необходимость постоянной калибровки дозировки в зависимости от материала перед каждым использованием и неспособность автоматической компенсации изменений свойств материала, исключающая возможность наполнения нескольких различных продуктов с использованием одного устройства или способа, например, из-за колебаний в объемной плотности упаковываемых продуктов. Таким образом, объемные способы неприменимы при колебаниях объемной плотности между сериями одного продукта или неоднородности гранулометрического состава одного продукта, поскольку они не в состоянии гарантировать однородность содержимого в пределах производственной серии. Кроме того,

объемные способы могут вызывать изменение целостности дозируемого вещества в зависимости от свойств продукта с возможностью образования агломератов и т. п. с учетом того, что эти процессы сильно зависят от температуры наполнения и вязкости продукта, что приводит к возникновению непреодолимого разброса значений точности дозирования.

При этом в способе гравиметрического дозирования (по массе) используется один или несколько датчиков массы для измерения технологического параметра (массы) дозируемого материала. Таким образом, единственной единицей измерения является масса. То, что для регулировки дозирования используется фактическая масса, означает, что гравиметрические системы могут автоматически компенсировать возможные отклонения объемной плотности, помимо других присущих продукту характеристик, например, распределения частиц твердого вещества по размеру. Очевидно, что система гравиметрического дозирования практически несовместима с системой с ламинарным потоком, поскольку воздействие потока воздуха внутри устройства, в частности, на датчик массы или смежные участки во время или после дозирования, способно привести к ряду нарушений технологического процесса: смещению твердых веществ с загрязнением стенок устройства и даже выпуску наружу (исключая точность дозирования), воздействию потока воздуха на чувствительный элемент датчика массы, искажению результатов измерений, нарушению очистки внутренней поверхности устройства, изменению целостности наполняемой дозы и последующему загрязнению, изменению распределения частиц по размеру в связи с дисперсией частиц меньшего размера в потоке, что приводит к изменению однородности серий, и т. д.

Таким образом, одной из задач, требующих решения при выполнении асептического наполнения, является защита процесса наполнения от воздействия потоков воздуха, которые обязательны при асептических условиях для лекарственных средств, предпочтительно парентеральных лекарственных средств. Таким образом, необходимо создать закрытую зону, в которой процесс дозирования будет защищен от упомянутых потоков. При этом обеспечивается как стерильность процесса, так и точность дозирования по массе, поскольку, с одной стороны, достигается изоляция датчика массы (что обеспечивает правильное гравиметрическое дозирование), а с другой — вокруг этой небольшой закрытой зоны (ограниченное пространство вокруг фармацевтического устройства в процессе наполнения) сохраняется действие потока воздуха (турбулентного или однонаправленного), исключающее доступ любых жизнеспособных частиц (как обладающих, так и не обладающих возможностью развития колоний микроорганизмов) или нежизнеспособных частиц (любых примесей или частиц, инородных для продукта) внутрь

устройства или контейнера.

Эта закрытая для доступа воздуха зона вокруг процесса наполнения должна существовать только во время упомянутого процесса наполнения, что позволяет обеспечивать воздействие потоков воздуха на все поверхности системы в остальное время. Таким образом обеспечиваются асептические условия с одновременным сведением к минимуму риска загрязнения и устранением микробиологического загрязнения их фармацевтической композиции.

Соответственно, проблемой, решаемой настоящим изобретением является предложение способа гравиметрического наполнения или дозирования твердых веществ, выбранных из группы, образованной порошком, гранулами лиофилизата, микросферами, наночастицами или микрочастицами, в фармацевтические контейнеры малых размеров, включая такие устройства, как шприцы, пробирки, капсулы, ампулы, однократные устройства, ингаляторы, флаконы, карпулы, блистеры, пакеты-саше или мешки, и более конкретно оно относится к способу гравиметрического наполнения фармацевтических контейнеров одним или несколькими твердыми фармацевтическими веществами, дозированными и приготовленными в асептических условиях с контролируемым потоком воздуха таким образом, что обеспечивается точный вес и отсутствие влияния со стороны ламинарного потока.

Решение основывается на способе гравиметрического наполнения контейнера твердым продуктом, содержащем следующие этапы, которые показаны на прилагаемых фигурах 1–4:

- a) предоставление контейнера (1), содержащего по существу цилиндрический корпус (2) и оснащенного в верхней части кольцевым выступом (3) диаметром немного больше диаметра корпуса (2) контейнера (1);
- b) установка контейнера (1) в полый цилиндр (4), внутренняя полость (5) которого имеет диаметр немного больше диаметра корпуса (2) контейнера (1) и который выполнен с выемкой (6) в верхней части внутренней полости (5), так что выступ (3) контейнера (1) опирается на выемку (6) в верхней части внутренней полости (5) цилиндра, при этом зона контакта между выступом (3) контейнера (1) и выемкой (6) в верхней части внутренней полости (5) цилиндра является единственной зоной контакта между контейнером (1) и цилиндром (4), так что контейнер (1) подвешен во внутренней полости (5) цилиндра (4), а его верхняя поверхность (7) расположена немного ниже верхней поверхности (8) цилиндра;
- c) расположение узла цилиндра (4) и контейнера (1) в сборе над датчиком массы (9), на

поверхности взвешивания (10) которого имеется выступ (11), диаметр которого меньше диаметра внутренней полости (5) цилиндра (4), а высота подходит для подъема контейнера (1) на достаточную высоту (h), чтобы выступ (3) контейнера больше не соприкасался с выемкой (6) верхней поверхности внутренней полости (5) цилиндра (4), но верхняя поверхность (7) контейнера (1) не выступала по высоте за верхнюю поверхность (8) цилиндра (4), так что контейнер (1) находится на весу над выступом (11) на поверхности (10) датчика массы (9), таким образом полностью опираясь на него;

- d) герметичное закрытие верхней поверхности (8) цилиндра (4) посредством крышки (12), оснащенной диафрагмой (13), через которую возможно добавление твердого продукта посредством дозирующего элемента (14) или иглы;
- e) взвешивание с необходимой точностью контейнера (1), подвешенного над выступом (11), выполненным в поверхности (10) датчика массы (9), и полностью опирающегося на него;
- f) наполнение контейнера (1) твердым продуктом через диафрагму (13) крышки (12) с гравиметрическим контролем количества добавляемого продукта посредством датчика массы (9).

Под крышкой, указанной на этапе d, понимается в общем случае любой элемент, которым можно герметично закрыть цилиндр (4), так что, например, упомянутая крышка на практике может представлять собой нижние стенки гибкого бункера, который содержит дозирующий элемент или иглу, при условии, что данный бункер выполнен в соответствии с цилиндром и не допускает проникновения внутрь него потока воздуха.

Этапы e и f предпочтительно выполняются в одной секции дозирования в целях обеспечения оптимальной точности дозирования, хотя ничто не препятствует их выполнению в различных секциях дозирования.

За счет выполнения описанных этапов способа достигается подвешивание контейнера (1) в вертикальном положении, так что контейнер (1) подвешен вертикально, не касаясь стенок цилиндра (4), и устройство взвешивания может точно гарантировать предварительно заданный вес добавляемого продукта. Кроме того, упомянутое вертикальное положение облегчает возможность проникновения дозирующего элемента (14) или иглы в контейнер (1), облегчая дозирование. Все это возможно даже в присутствии вибраций, обусловленных внешним вибрирующим элементом, который в вариантах осуществления изобретения может помочь правильно дозировать продукт в контейнер (1).

В предпочтительном варианте осуществления процесс осуществляется в изоляторе.

В другом предпочтительном варианте осуществления процесс осуществляется в стерильном открытом помещении, соответствующем в обоих случаях классу А по классификации чистых помещений и устройств, принятой в стандарте EN ISO 14644-1.

В случае изоляторов и в соответствии с предпочтительным вариантом осуществления перед операцией дозирования, указанной в настоящем изобретении, требуется стерилизация распыленной или испаренной перекисью водорода или смесью перекиси водорода с перуксусной кислотой.

Указанный процесс обеспечивает достижение следующих преимуществ.

- 1) Благодаря предоставлению герметичного закрываемого перед взвешиванием цилиндра с необходимыми характеристиками, содержащего подвешенный контейнер, достигается герметичная изоляция контейнера от ламинарного потока воздуха в измерительной камере, и, соответственно, наличие ламинарного потока не оказывает влияния на процесс взвешивания заполненных и пустых контейнеров.
- 2) Аналогичным образом, наполняемый продукт в контейнере, как и канал его поступления, также герметично изолируется от наружной среды, так что ламинарный поток в измерительной камере не оказывает влияния на подачу твердого продукта в контейнер.
- 3) Пустой контейнер точно взвешивается при тех же условиях и при нормальных условиях всего за несколько секунд до начала наполнения твердым продуктом, что исключает ошибки, связанные со взвешиванием в различные моменты и/или при различных условиях технологического процесса.
- 4) Благодаря наличию контейнера возможно точное асептическое дозирование твердых веществ с определенными характеристиками, такими как объемная плотность, характеристическая вязкость, распределение частиц по размеру и т. д., в условиях ламинарного потока.

Для специалиста в данной области будет понятно, что указанный способ может быть реализован в различных вариантах осуществления изобретения, и все они включены в объем изобретения в соответствии с содержанием прилагаемой формулы изобретения. Например, настоящее изобретение включает следующие варианты осуществления, не ограничивающие его объем, которые независимы друг от друга, но могут быть объединены без ограничений.

В одном варианте осуществления между контейнером и цилиндром могут быть размещены одна или несколько промежуточных частей, например, «муфты» контейнера, при условии, что наличие упомянутых муфт не вызывает изменения описанного

технологического процесса. Данные устройства могут обеспечивать дополнительные преимущества, например, улучшенное равновесие контейнера в полости цилиндра. Для иллюстрации «муфта» этого типа между контейнером и цилиндром может иметь высоту от 0,5 до 10 мм, предпочтительно от 0,5 до 5 мм. Эта «муфта» обеспечивает необходимое вертикальное положение или подвешивание контейнера, благодаря чему он располагается в подходящем положении для проникновения дозирующей иглы (насадки) в контейнер для облегчения дозирования в дополнение к вертикальному подвешиванию контейнера (без контакта со стенками вибрационного буфера), так что устройство взвешивания может гарантировать предварительно заданную дозу.

В другом варианте осуществления цилиндр исходя из практических соображений, может быть выполнен с дополнительными наружными поверхностями, например, наружным выступом определенной толщины, предназначенным для возможности опирания цилиндра без риска его выскальзывания и падения, а также для обеспечения возможности перемещения цилиндра с упомянутым выступом из одного места в другое в различных точках секций наполнения посредством ряда направляющих.

В еще одном варианте осуществления выступ на поверхности взвешивания может иметь по существу цилиндрическую форму, но может иметь и другие формы, например, квадратную, шестиугольную и т. д. Его верхняя поверхность также может быть плоской или может иметь другие геометрические формы, например, форму конуса или усеченного конуса. Все эти варианты допускаются при условии, что выступ выполняет свою функцию подъема контейнера, в некоторых случаях с одной или несколькими муфтами, на достаточную высоту, чтобы его выступ отделялся от выемки в верхней поверхности цилиндра так, чтобы полный вес контейнера как с продуктом, так и без продукта, приходился на выступ весов и соответственно на сами весы, что гарантирует точность взвешивания. Также важно, чтобы высота выступа не была избыточной и верхняя поверхность контейнера не поднималась выше верхней поверхности цилиндра, что препятствует герметичному закрытию цилиндра посредством указанной крышки. Таким образом, важно обеспечить точный контроль высоты выступа поверхности весов.

В еще одном варианте осуществления этап наполнения продуктом может быть повторен необходимое количество раз; так, например, если для наполнения контейнера используется больше одного продукта, в этом случае наполнение контейнера различными продуктами осуществляется на различных этапах наполнения. В альтернативном варианте при отсутствии причин для разделения твердых продуктов на отдельные этапы также может быть предусмотрена возможность предварительного смешивания различных продуктов и

наполнения смесью на одном этапе наполнения с одной операцией взвешивания.

В еще одном дополнительном варианте осуществления этапы наполнения могут осуществляться до, после и/или одновременно с этапами ионизации контейнера для нейтрализации его электростатических зарядов, например, посредством стержня, иглы, завесы, фильтра, кольцевых ионизаторов и т. д. Этот процесс обеспечивает падение твердого продукта в контейнер в виде порошка; в частности, когда контейнер выполнен из пластмассы, частицы порошка не прилипают к внутренней или наружной стенке контейнера, падая на его дно.

В еще одном варианте осуществления наполнение продуктом или продуктами может осуществляться одновременно с подачей потока воздуха, который предпочтительно представляет собой N_2 или сжатый воздух, стерильный для поддержки дозирования и обеспечения необходимых условий стерильности, которые требуются в соответствии с технологическим процессом. Кроме того, когда поток воздуха представляет собой N_2 , он замещает кислород, присутствующий внутри контейнера, препятствуя окислению продукта и соответственно его последующему разложению.

В еще одном варианте осуществления наполнение контейнера может выполняться с использованием процесса дозирования со шнеком и гравиметрическим дозатором, в связи с потерей веса оборудованным бункером и высокоточной насадкой, однозаходным дозатором, двухзаходным дозатором, дозатором с вибрационным каналом или вибрационным бункером, дозатором с транспортной лентой, дозатором с системой уплотнения и т. д. Для плохо скользящих продуктов необходимо добавить мешалку в верхнем бункере, чтобы гарантировать постоянную подачу твердого вещества.

В еще одном варианте осуществления дозатор может быть оборудован мешалкой.

В еще одном варианте осуществления возможно использование нескольких датчиков массы для одновременного наполнения нескольких контейнеров, при этом цилиндр по настоящему изобретению может быть оборудован несколькими внутренними полостями, диаметр каждой из которых немного больше диаметра корпуса контейнера и которые, в свою очередь, выполнены с выемкой в верхней части, так что выступы контейнеров опираются на выемку в верхней части полостей цилиндра, а зона контакта между выступом каждого контейнера и каждой выемкой в верхней части полости цилиндра является единственной зоной контакта между контейнером и цилиндром, так что каждый цилиндр находится в подвешенном положении в каждой полости цилиндра, а его верхняя поверхность располагается немного ниже верхней поверхности цилиндра.

В еще одном варианте осуществления датчик массы должен быть высокоточным,

предпочтительно непроницаемым для воды, пыли, паров, дезинфицирующих средств и т. д.

Предпочтительным вариантом является наполнение фармацевтического контейнера в вертикальном положении, как правило, с широкой части, хотя также возможно наполнение с узкой части при условии, что диаметр обеспечивает доступ наполнительной иглы или насадки внутрь контейнера.

Возможная общая схема, показанная исключительно для иллюстративных целей, приведена на прилагаемой фигуре 5.

Контейнер может иметь форму шприцев, пробирок, капсул, ампул, однодозовых устройств, ингаляторов, флаконов, карпул, блистеров, пакетов-саше и мешков, предназначенных для упаковки твердых веществ, хотя предпочтительной формой являются шприц или карпула, поскольку они имеют вышеуказанный верхний выступ. В упомянутом случае описанный выше выступ представляет собой выступ, который шприцы или карпулы, как правило, имеют на верхнем конце, т. е. на конце плунжера или пробки карпулы, соответственно. При этом, как указано, изобретение также включает возможность заполнения контейнера с противоположного конца, т. е. с конца с меньшим диаметром, через который при нормальных условиях может пройти игла. В любом из вышеупомянутых случаев материал контейнера может быть образован пластмассами различного состава, такими как полиолефины и циклические полиолефины, полипропилен, полибутадиен, полиэтилен, полистирол, поливинилхлорид, полиакрилонитрил, полиамиды и т. д, сложные полиэфиры (содержащие функциональную группу сложного эфира в своей основной цепи: поли(этилентерефталат), поликарбонат), акриловые полимеры (поли(метилметакрилат), полиакрилонитрил), термопластичные смолы (полиацетали и полигалогенэтилены), полиуретаны, формальдегидные смолы (фенольная смола, карбамидная смола), фенопласты, аминопласты, тиопласты, термореактивные смолы (ненасыщенные полиэфиры, полиуретаны), силиконы, поливинилиден, производные целлюлозы, поликарбонаты и их смеси, и т. д. В альтернативном варианте емкость также может быть металлической, например из стали или титана, пригодных для введения лекарственных средств, из стекла, хрусталя и т. д.

В свою очередь, цилиндр должен предпочтительно состоять из металлического материала, например, стали или титана, хотя предусматривается возможность его выполнения из различных материалов, например разнообразных пластмасс, стекла, камня, смолы, хрусталя и т. д.

Материалы изготовления и контейнера и цилиндра должны быть воздухонепроницаемыми, инертными, непроницаемыми и не поглощающими

содержащийся в них продукт.

Контейнеры по настоящему изобретению предпочтительно представляют собой шприцы и карпулы с насадкой с резьбовым конусом (с наружной или внутренней резьбой) или простым конусом.

Изобретение, описанное в настоящем документе, применимо к порошкообразным твердым веществам любого вида, хотя оно оптимально подходит для твердых веществ со следующим распределением частиц по размеру:

- не более 10% от общего объема частиц размером меньше 20 мкм;
- не более 10% от общего объема частиц размером от 140 до 230 мкм;
- значение $d_{0,5}$ в диапазоне 60–160 мкм;

где $d_{0,5}$ означает среднее значение размера частиц, которое делит популяцию на две равные половины, 50% распределения выше этого значения, а 50% — ниже. В целом по тексту настоящего описания значение « $d_{0,X}$ » представляет собой массовую долю лекарственного средства с размерами частиц ниже установленного значения в диапазоне от 0,0 до 1,0.

В предпочтительном варианте осуществления распределение частиц по размеру является следующим:

- не более 10% от общего объема частиц размером меньше 20 мкм;
- не более 10% от общего объема частиц размером от 140 до 230 мкм;
- значение $d_{0,5}$ в диапазоне 60–130 мкм.

В соответствии с другими предпочтительным вариантом осуществления:

- не более 10% от общего объема частиц размером меньше 20 мкм;
- не более 10% от общего объема частиц размером от 245 до 325 мкм;
- значение $d_{0,5}$ в диапазоне 100–155 мкм.

Примерами соединения данного типа могут быть, помимо прочего, рисперидон, палиперидон, фентанил, оланзапин, летрозол, арипипразол, анастрозол, азенапин, брекспипразол, карипразин, клозапин, илоперидон, луразидон, кветиапин, зипразидон, включая любые производные, метаболиты или соли (такие, как памоат или пальмитат), по отдельности или в сочетании друг с другом.

Описанное здесь изобретение применимо к порошкообразным твердым веществам любого вида, хотя оно оптимально подходит для твердых веществ - полимеров, как правило, сополимеров молочной или гликолевой кислоты (ПЛГ) с соотношением мономеров молочной/гликолевой кислот в диапазоне от 40:60 до 70:30, предпочтительно в диапазоне от 45:55 до 75:25. Также предпочтительно использовать полимер полимолочной

кислоты (ПМК) в дополнение к другим материалам, таким как полидиоксанон, политриметиленкарбонат в форме сополимеров и гомополимеров, сополимеры поли(ε-капролактона), полиангидриды и полиортоэфиры, которые были приняты в качестве материалов для биомедицинского применения.

Предпочтительные полимеры в настоящем изобретении выбраны из сополимеров с характеристической вязкостью предпочтительно в диапазоне 0,16–0,60 дл/г, более предпочтительно 0,25–0,55 дл/г, измеренной в хлороформе при 25°C и концентрации 0,1%. Концентрация полимерного компонента в составах изобретения предпочтительно составляет 25–50% (в процентах массы полимера к общей массе раствора полимерного компонента) и более предпочтительно 30–40%.

Для целей настоящего изобретения по тексту описания понятие истинной или характеристической вязкости (η_{inh}) полимера определяется как отношение натурального логарифма относительной вязкости (η_r) к концентрации полимера по массе c , т. е.:

$$\eta_{inh} = (\ln \eta_r) / c$$

с учетом того, что относительная вязкость (η_r) – это отношение вязкости раствора η к вязкости растворителя η_s , т. е.:

$$\eta_r = \eta / \eta_s$$

Кроме того, следует понимать, что значения характеристической вязкости по тексту настоящего описания измерены при температуре 25°C в растворе хлороформа с концентрацией 0,1%. Понятие характеристической вязкости является общепринятым косвенным показателем молекулярной массы полимера. Таким образом, снижение характеристической вязкости полимера, измеренное при заданной концентрации в определенном растворителе, при одном составе мономеров и концевых групп является показателем уменьшения молекулярной массы полимера (IUPAC. Basic definitions of terms relating to polymers 1974. Pure Appl. Chem. 40, 477-491 (1974)).

Полимеры могут иметь синтетическое, полусинтетическое и натуральное происхождение. Они также включают производные целлюлозы (например, ацетат целлюлозы, этилцеллюлозу, ацетатфталат целлюлозы, простые эфиры целлюлозы, включая, например, гидроксипропилметилцеллюлозу), производные акрилата (например, эудрагит, поли(метилметакрилат), цианоакрилаты) и биосовместимые и биоразлагаемые полимеры такие как полиангидриды, полиэфиры, полиортоэфиры, полиуретаны, поликарбонаты, полифосфазены, полиацетали, полиоксиэтилен-полиоксипропилены. Важными являются сложные полиэфиры, например, полимолочная кислота, полигликолид, поликапролактон, полигидроксибутират или полигидроксивалерат. Кроме того, также

могут использоваться полисахариды, например, альгинат натрия, хитозан либо хитин или белки. В списке литературы приведено большое количество вспомогательных материалов, все их можно потенциально рассматривать как источники материалов по изобретению.

ПРИМЕРЫ

Ниже приведено несколько примеров наполнения контейнера с использованием способа по настоящему изобретению, которые представлены исключительно для иллюстративных целей и не ограничивают объем изобретения. Для пояснения упомянутых примеров следует указать, что шприцы предназначены для использования в качестве фармацевтических контейнеров независимо от исполнения с внутренней или наружной системой соединения, ПЛГ и ПМК представляют собой вспомогательные вещества, а рisperидон и летрозол — действующие вещества, соответственно.

Пример 1. Наполнение шприца летрозолом с дозой 50 мг

В первом примере наполняемое соединение представляет собой активный ингредиент летрозол, используемый для наполнения предварительно заполненного шприца с дозой 50 мг. Следует отметить, что процесс наполнения осуществляется в асептическом изоляторе с жесткими стенками марки Teslar Azbil®. Перед началом процесса наполнения все оборудование должно быть чистым и стерильным; для этого выполняется предварительная стерилизация распыленной или испаренной перекисью водорода или смесью перекиси водорода с перуксусной кислотой.

Чтобы начать наполнение, отбираются стерильные шприцы и крышки с передачей упомянутых крышек оператору секции укупорки.

Сначала каждый шприц располагают предпочтительно в потоке ионизированного азота, хотя также можно использовать поток сжатого воздуха для достижения ионизации и устранения электростатического заряда. Затем шприц переносят в секцию наполнения для установки в цилиндр (4). Шприц помещают на датчик нагрузки, который определяет вес пустого шприца с регистрацией данных в регистраторе веса системы управления. После этого начинается наполнение шприца летрозолом в количестве $50 \text{ мг} \pm 30\%$ посредством насадки. Шприц взвешивают в процессе наполнения, так что система останавливает наполнение по достижении заданного веса, в данном случае $50 \text{ мг} \pm 30\%$ летрозола.

Затем, если требуется наполнение вторым веществом, например, вспомогательным веществом, цилиндр (4) и шприц, наполненный летрозолом, транспортируют во вторую секцию наполнения с выполнением вышеописанных шагов.

После наполнения летрозолом цилиндр (4) вместе со шприцем переносят в секцию

укупорки или запайки после прохождения через секцию ионизации заполненного шприца. По завершении процесса наполнения и укупорки шприца его помещают на лоток с другими заполненными и укупоренными шприцами.

Пример был выполнен для доз 50, 75, 100, 200, 300, 400 и 500 мг летрозола с правильным выполнением и точным дозированием.

Пример 2. Наполнение шприца рисперидоном с дозой 100 мг

В данном примере наполняемое соединение представляет собой активный ингредиент рисперидон, используемый для наполнения предварительно заполненного шприца с дозой 100 мг. Следует отметить, что процесс наполнения осуществляется в асептическом изоляторе с жесткими стенками марки Teslar Azbil®. Перед началом процесса наполнения все оборудование должно быть чистым и стерильным; для этого выполняется предварительная стерилизация распыленной или испаренной перекисью водорода или смесью перекиси водорода с перуксусной кислотой.

Чтобы начать наполнение, отбираются стерильные шприцы и крышки с передачей помянутых крышек оператору секции укупорки.

Сначала каждый шприц располагают предпочтительно в потоке ионизированного азота, хотя также можно использовать поток сжатого воздуха для достижения ионизации и устранения электростатического заряда. Затем шприц переносят в секцию наполнения для установки в цилиндр (4). Шприц помещают на датчик нагрузки, который определяет вес пустого шприца с регистрацией данных в регистраторе веса системы управления. После этого начинается наполнение шприца рисперидоном в количестве $100 \text{ мг} \pm 30\%$ посредством насадки. Шприц взвешивают в процессе наполнения, так что система останавливает наполнение по достижении заданного веса, в данном случае $100 \text{ мг} \pm 30\%$ рисперидона.

Затем, если требуется наполнение вторым веществом, например, вспомогательным веществом, цилиндр (4) и шприц, наполненный рисперидоном, транспортируют во вторую секцию наполнения с выполнением вышеописанных шагов.

После наполнения рисперидоном цилиндр (4) вместе со шприцем переносят в секцию укупорки или запайки после прохождения через секцию ионизации заполненного шприца. По завершении процесса наполнения и укупорки шприца его помещают на лоток с другими заполненными и укупоренными шприцами.

Пример был выполнен для доз 50, 75, 100, 200, 300, 400 и 500 мг рисперидона с правильным выполнением и точным дозированием.

Пример 3. Наполнение шприца полимолочной кислотой (ПМК) с дозой 90 мг

В первом примере наполняемое соединение представляет собой вспомогательное вещество ПМК для лекарственной формы, используемое для наполнения предварительно заполненного шприца с дозой 90 мг. Следует отметить, что процесс наполнения осуществляется в асептическом изоляторе с жесткими стенками марки Teslar Azbil®. Перед началом процесса наполнения все оборудование должно быть чистым и стерильным; для этого выполняется предварительная стерилизация распыленной или испаренной перекисью водорода или смесью перекиси водорода с перуксусной кислотой.

Чтобы начать наполнение, отбираются стерильные шприцы и крышки с передачей помянутых крышек оператору секции укупорки.

Сначала каждый шприц располагают предпочтительно в потоке ионизированного азота, хотя также можно использовать поток сжатого воздуха для достижения ионизации и устранения электростатического заряда. Затем шприц переносят в секцию наполнения для установки в цилиндр (4). Шприц помещают на датчик нагрузки, который определяет вес пустого шприца с регистрацией данных в регистраторе веса системы управления. После этого начинается наполнение шприца ПМК в количестве $90 \text{ мг} \pm 30\%$ посредством насадки. Шприц взвешивают в процессе наполнения, так что система останавливает наполнение по достижении заданного веса, в данном случае $90 \text{ мг} \pm 30\%$ ПМК.

После наполнения ПМК цилиндр (4) вместе со шприцем переносят в секцию укупорки или запайки после прохождения через секцию ионизации заполненного шприца. По завершении процесса наполнения и укупорки шприца его помещают на лоток с другими заполненными и укупоренными шприцами.

Пример был выполнен для доз от 90 до 1000 мг ПМК с правильным выполнением и точным дозированием.

Пример 4. Наполнение шприца ПЛГ с дозой 100 мг после примера 2 (наполнение ризперидоном).

После выполнения этапов примера 2 шприц поступает во вторую секцию наполнения в цилиндре (4). Шприц помещают на датчик нагрузки, который определяет вес пустого шприца с регистрацией данных в регистраторе веса системы управления. После этого начинается наполнение шприца ПЛГ (резомер 503®) в количестве $100 \text{ мг} \pm 30\%$ посредством насадки. Шприц взвешивают в процессе наполнения, так что система останавливает наполнение по достижении заданного веса, в данном случае $100 \text{ мг} \pm 30\%$ резомера 503®.

Затем, если требуется наполнение третьим веществом, например, вспомогательным или другим действующим веществом, цилиндр (4) и ранее наполненный шприц,

транспортируют в следующую секцию наполнения с выполнением вышеописанных шагов необходимое количество раз.

После наполнения ПЛГ цилиндр (4) вместе со шприцем переносят в секцию укупорки или запайки после прохождения через секцию ионизации заполненного шприца. По завершении процесса наполнения и укупорки шприца его помещают на лоток с другими заполненными и укупоренными шприцами.

Пример был выполнен для доз от 100 до 500 мг ПЛГ с правильным выполнением и точным дозированием.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ гравиметрического наполнения контейнера (1) твердым продуктом, включающий следующие стадии:

- 5 a) предоставление контейнера (1), содержащего по существу цилиндрический корпус (2) и оснащенного в верхней части кольцевым выступом (3) диаметром немного больше диаметра корпуса (2) контейнера (1);
- 10 b) установка контейнера (1) в полый цилиндр (4), внутренняя полость (5) которого имеет диаметр немного больше диаметра корпуса (2) контейнера (1) и который выполнен с выемкой (6) в верхней части внутренней полости (5), так что выступ (3) контейнера (1) опирается на выемку (6) в верхней части внутренней полости (5) цилиндра, при этом зона контакта между выступом (3) контейнера (1) и выемкой (6) в верхней части внутренней полости (5) цилиндра (4) является единственной зоной контакта между контейнером (1) и цилиндром (4), так что контейнер (1) подвешен
- 15 во внутренней полости (5) цилиндра (4), а его верхняя поверхность (7) расположена немного ниже верхней поверхности (8) цилиндра;
- 20 c) расположение узла цилиндра (4) и контейнера (1) в сборе над датчиком массы (9), который на его поверхности взвешивания (10) имеет выступ (11), диаметр которого меньше диаметра внутренней полости (5) цилиндра (4), а высота является
- 25 подходящей для подъема контейнера (1) на достаточную высоту (h) таким образом, чтобы выступ (3) контейнера больше не соприкасался с выемкой (6) верхней поверхности внутренней полости (5) цилиндра (4), но в то же время, чтобы верхняя поверхность (7) контейнера (1) не выступала по высоте за верхнюю поверхность (8) цилиндра (4), так что контейнер (1) полностью подвешен над выступом (11),
- 30 e) взвешивание с необходимой точностью контейнера (1) в то время как он подвешен над выступом (11), предусмотренным на поверхности (10) датчика массы (9), и опирается на него всем своим весом;
- f) наполнение контейнера (1) твердым продуктом через отверстие (13) крышки (12) с гравиметрическим контролем количества добавляемого продукта посредством

датчика массы (9).

2. Способ по п. 1, в котором между контейнером (1) и цилиндром (4) имеется по меньшей мере одна муфта, закрывающая контейнер (1), которая предназначена для обеспечения вертикального положения и подвески контейнера (1) во внутренней полости (5) цилиндра (4) таким образом, что контейнер (1) и муфта не касаются внутренних стенок цилиндра (4).
3. Способ по п. 1 или 2, в котором стадии с–f повторяются необходимое количество раз в случае необходимости дозирования больше одного твердого продукта в контейнер (1).
4. Способ по любому из пп. 1–3, в котором до, после или одновременно с любой из стадий a–f выполняют стадию ионизации контейнера (1) и/или цилиндра (4) для нейтрализации электростатических зарядов.
5. Способ по п. 4, в котором стадию ионизации осуществляют путем введения ионизирующего стержня, иглы или кольца в контейнер (1) и/или цилиндр (4).
6. Способ по п. 4 или п. 5, в котором поток сжатого воздуха или стерильного N_2 подают в контейнер (1) и/или цилиндр (4) одновременно с ионизацией для обеспечения дозирования и требуемых стерильных условий.
7. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором наполнение контейнера (1) твердым продуктом на стадии f выполняют посредством шнека, гравиметрического дозатора, в связи с потерей веса снабженного бункером и высокоточной насадкой, однозаходным дозатором, двухзаходным дозатором, дозатором с вибрационным каналом или вибрационным бункером, дозатором с транспортной лентой или дозатором с системой уплотнения.
8. Способ по п. 7, в котором бункер оборудован мешалкой, чтобы гарантировать постоянную и равномерную подачу твердого продукта в контейнер (1).
9. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором цилиндр (4) снабжен несколькими внутренними полостями (5), в каждую из которых может быть вставлен

контейнер (1).

10. Способ по п. 9, в котором используется несколько датчиков массы (9) для обеспечения возможности взвешивания нескольких контейнеров (1), расположенных в
5 нескольких внутренних полостях (5) цилиндра (4).

11. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором контейнер (1) представляет собой шприц, пробирку, капсулу, ампулу, однократное устройство, ингалятор, флакон, карпулу, блистер, пакет-саше или мешок, предназначенный для упаковки твердых веществ.
10

12. Способ по п. 11, в котором контейнер (1) представляет собой шприц или карпулу.

13. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором цилиндр (4) представляет собой металлический цилиндр из титана, стали, пластика, хрусталя, стекла, камня или
15 полимера.

14. Способ по п. 13, в котором цилиндр (4) выполнен с наружным выступом, предназначенным для того, чтобы цилиндр (4) можно было поддерживать посредством клещей или зажимов, а также для того, чтобы цилиндр (4) можно было перемещать по
20 направляющим, расположенным на возвышении, между различными точками секций наполнения.

15. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором выступ (11), выполненный на поверхности (10) датчика массы (9), имеет в основном цилиндрическую форму, а его
25 верхняя поверхность имеет по существу плоскую форму, форму конуса или усеченного конуса.

16. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором твердый продукт для наполнения контейнера (1) имеет следующее распределение частиц по размеру:

- 30
- не более 10% от общего объема частиц размером меньше 20 мкм;
 - не более 10% от общего объема частиц размером от 140 до 230 мкм;
 - значение $d_{0,5}$ находится в диапазоне 60–160 мкм;

где $d_{0,5}$ означает среднее значение размера частиц, которое делит популяцию точно на две равные половины, 50% распределения выше этого значения, а 50% — ниже.

17. Способ по любому из предыдущих пп. 1–15, в котором твердый продукт для наполнения контейнера (1) имеет следующее распределение частиц по размеру:

- не более 10% от общего объема частиц размером меньше 20 мкм;
- 5 - не более 10% от общего объема частиц размером от 245 до 325 мкм;
- значение $d_{0,5}$ находится в диапазоне 100–155 мкм;

18. Способ по п. 16 или 17, в котором твердый продукт для наполнения контейнера (1) выбран из группы, состоящей из рисперидона, палиперидона, фентанила, оланзапина, 10 летрозоло, арипипразола, анастрозола, аzenапина, брекспипразола, карипразина, клозапина, илоперидона, луразидона, кветиапина, zipразидона, включая любые их производные, метаболиты или соли, отдельно или в комбинации.

19. Способ по любому из предыдущих пунктов, который выполняется в асептических 15 условиях в шкафу с ламинарным потоком воздуха.

20. Контейнер (1), содержащий твердый продукт, причем контейнер (1) заполнен твердым продуктом с использованием способа, описанного в любом из предыдущих пп. 1–19.

20

21. Контейнер (1), содержащий твердый продукт по п. 20, в котором твердый продукт имеет следующее распределение частиц по размеру:

- не более 10% от общего объема частиц размером меньше 20 мкм;
- не более 10% от общего объема частиц размером от 140 до 230 мкм;

25

- значение $d_{0,5}$ находится в диапазоне 60–160 мкм;
где $d_{0,5}$ означает среднее значение размера частиц, которое делит популяцию точно на две равные половины, 50% распределения выше этого значения, а 50% — ниже.

22. Контейнер (1), содержащий твердый продукт по п. 20, в котором твердый продукт 30 имеет следующее распределение частиц по размеру:

- не более 10% от общего объема частиц размером меньше 20 мкм;
- не более 10% от общего объема частиц размером от 245 до 325 мкм;
- значение $d_{0,5}$ находится в диапазоне 100–155 мкм;

где $d_{0,5}$ означает среднее значение размера частиц, которое делит популяцию на две

равные половины, 50% распределения выше этого значения, а 50% — ниже.

23. Контейнер (1), содержащий твердый продукт по любому из пп. 20–22, в котором твердый продукт представляет собой лекарственное средство.

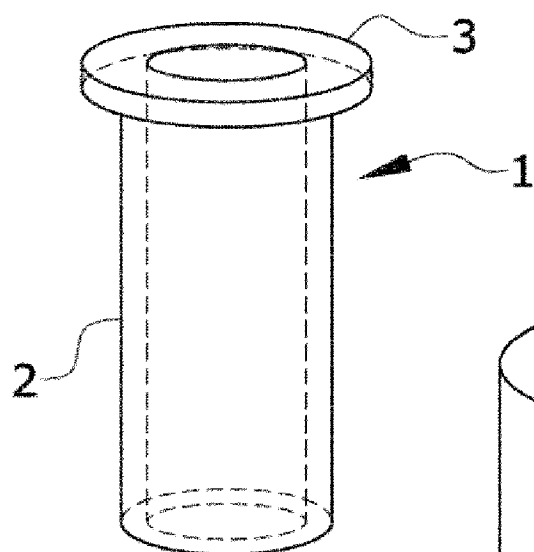
5

24. Контейнер (1), содержащий твердый продукт по любому из пп. 20–23, в котором лекарственное средство выбрано из группы, состоящей из рисперидона, палиперидона, фентанила, оланзапина, летрозолола, арипипразола, анастрозолола, азенапина, брекспипразола, карипразина, клозапина, илоперидона, луразидона, кветиапина, зипразидона, включая

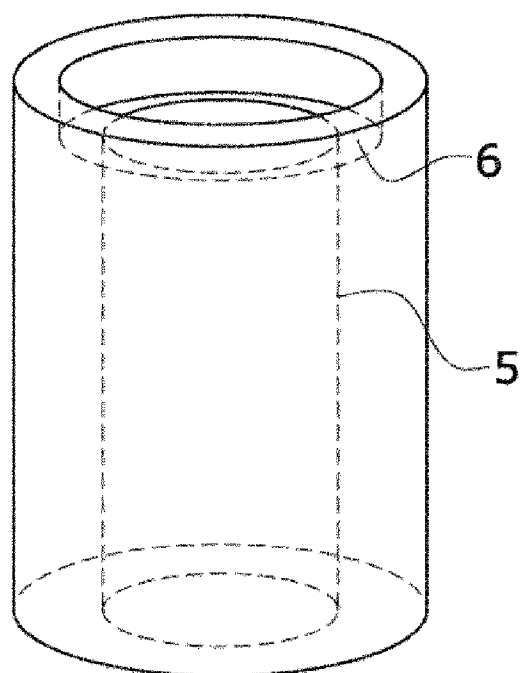
10

любые их производные, метаболиты или соли, отдельно или в комбинации.

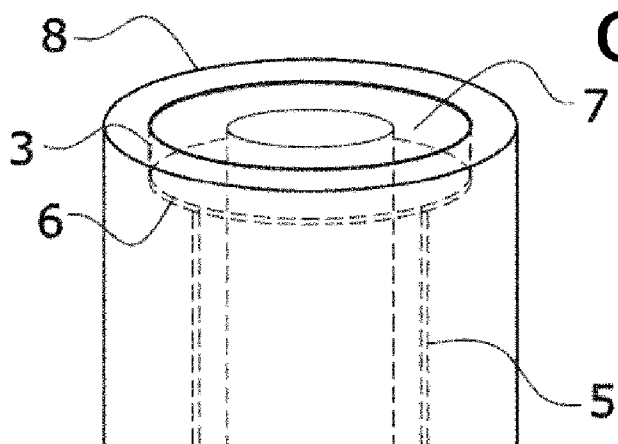
25. Контейнер (1), содержащий твердый продукт по любому из пп. 20–24, в котором контейнер представляет собой шприц или карпулу.



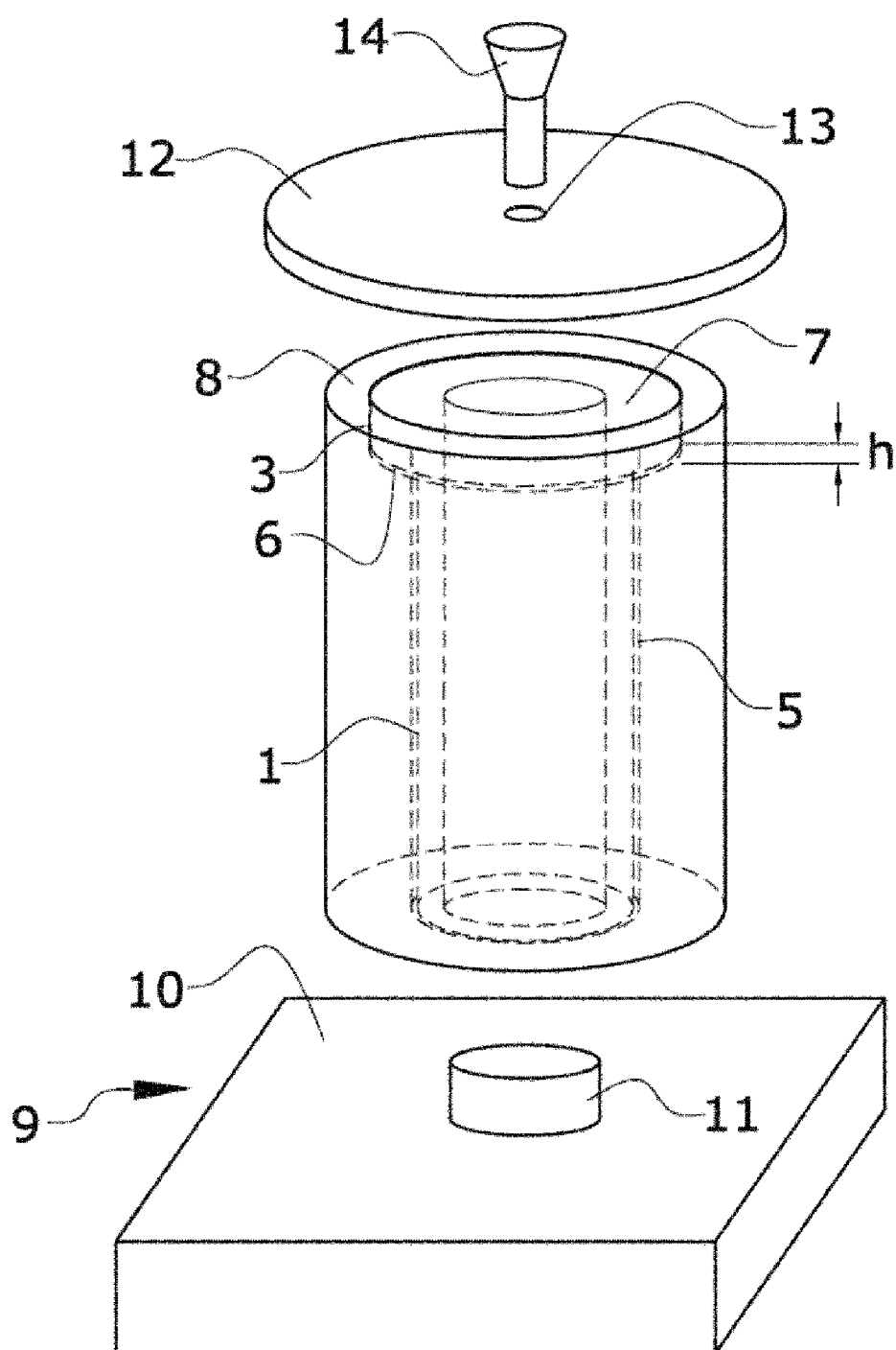
ФИГ. 1



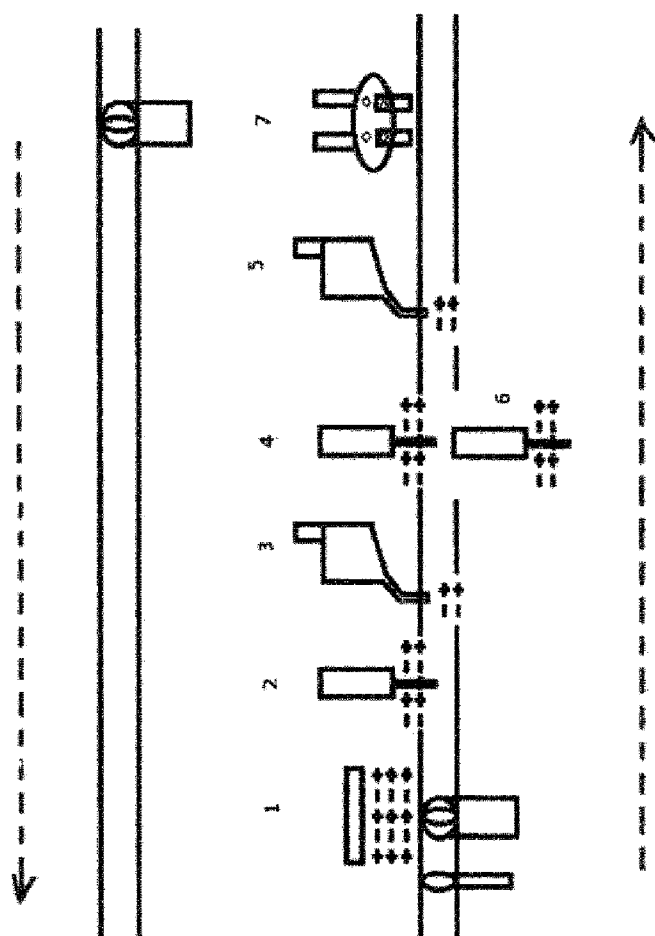
ФИГ. 2



ФИГ. 3



ФИГ. 4



ФИГ. 5