



УКРАЇНА

27970 (із) С2

(51) 6 A81 MS/00, 37/00, A61B19/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І  
НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ЛЮФІЛІЗАЦІЇ ТА ГЕРМЕТИЗАЦІЇ ПРОДУКТУ, ЯКИЙ УПОРСКУЄТЬСЯ, ВУЗОЛ КОНТЕЙНЕРА, ПРИСТРІЙ КОНТЕЙНЕРА ТА ГОЛЧАСТОГО ШПРИЦА

(21) 95094167

(22) 14.03.1994

(24) 16.10.2000

(31) 08/031,683

(32) 15.03.1993

(33) US

(46) 16.10.2000, Бюл. № 5, 2000 р

(72) Гарріс Дейл, US

(73) Елі Ліллі Енд Компані, US

(86) PCT/US94/02738, 14.03.1994

(56) 1. Патент US 4936833, 1990.

2. Патент US 4883472, 1989.

3. Патент US 4973318, 1990

(57) 1. Способ лиофилизации и герметизации впрыскиваемого продукта внутри контейнера, при котором изготавливают продолговатый контейнер (58), имеющий на своем первом конце выступ (66), закраину (63), образующую первое отверстие и имеющую периферийный фланец (62), выступающий радиально наружу, смежно с упомянутым первым отверстием, и горловину (64), расположенную аксиально между фланцем и выступом, причем диаметр горловины меньше, чем у фланца и выступа, контейнер имеет второе отверстие на втором его конце, удаленное от первого отверстия, и вводят плунжер (54) во второе отверстие, отличающийся тем, что образуют колпачок (20), имеющий цилиндрическую часть и уплотнение (52), причем цилиндрическая часть включает в себя открытое донышко, принимаемое горловиной, колпачок содержит верхнюю часть, имеющую в ней отверстие для приема иглы, проходящей через него, по меньшей мере одно выпускное отверстие (34), расположенное по периферии колпачка, и по меньшей мере два деформируемых выступа (38, 40) на колпачке, выступающих радиально внутрь от цилиндрической части аксиально под выпускным отверстием, уплотнение, расположенное аксиально между выпускным отверстием и верхней частью так, чтобы блокировать отверстие в верхней части, вводят лиофилизируемый продукт в контейнер (58), устанавливают колпачок на контейнер так, чтобы деформируемые выступы (38, 40) располагались на фланце (62), а выпускное отверстие находилось в сообщении для жидкости с первым отверстием в контейнере, контейнер с колпачком помещают в камеру лиофилизации, осуществляют лиофилизацию продукта и закрывают колпачок путем создания давления на

колпачок так, чтобы деформируемые выступы податливо защелкивались вокруг фланца (62) и в горловине для прочного удержания его в ней, выпускное отверстие (34) блокируют от сообщения с первым отверстием контейнера, уплотнение (52) прижимают в уплотняющем зацеплении с закраиной (63) за счет усилия, направленного вниз, создаваемого упомянутой верхней частью, таким образом образуя воздухонепроницаемую преграду между верхним отверстием и первым отверстием в контейнере

2. Способ по п 1, **отличающийся** тем, что стадии закрытия колпачка (20) предшествуют стадии удаления кислорода из контейнера (58) продувкой и что в контейнер вводят азот

3. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что изготавливают гильзу (78), имеющую первый открытый конец для приема контейнера (58) и радиально выступающий внутрь упор (84), и устанавливают контейнер в первый открытый конец гильзы так, что контейнер позитивно и аксиально удерживают в гильзе против упора.

4. Способ по п. 3, **отличающийся** тем, что включает в себя последующую стадию прочного закрепления гильзы (78) на колпачке (20).

5. Способ по п. 3, отличающийся тем, что гильза (78) включает в себя второй открытый конец, удаленный от первого открытого конца, аксиально под упором в гильзе, и что стадии размещения контейнера в гильзе предшествует стадия ввода наконечника (71) штока плунжера, имеющего головку (73) в гильзе, таким образом наконечник штока плунжера выступает из второго отверстия, а головка расположена аксиально смежно с плунжером (54).

6. Способ по п. 5, **отличающийся** тем, что удерживают головку (78) между выступом (84) гильзы и плунжером (54)

7. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что стадия установки контейнера (58) в камеру лиофилизации включает в себя удержание контейнера на первой поверхности (74), а стадия закрытия колпачка включает в себя создание усилия, направленного вниз, на колпачок (20), за счет контакта второй поверхности (72) на колпачке, достигаемого при относительном вертикальном движении между первой и второй поверхностями.

8. Узел контейнера для содержания лиофилизованного лекарства и образования части иголь-

емо  
(0

см

<

зг

чатого шприца одноразового использования, **отличающийся** тем, что содержит продолговатый контейнер (58), имеющий на его первом конце выступ (66), и закраину (63), образующую первое отверстие и имеющую по периферии радиально выступающий наружу фланец (62) смежно с первым отверстием и горловину (64), расположенную аксиально между фланцем и выступом, причем диаметр горловины меньше, чем у фланца и выступа, контейнер включает в себя второе отверстие на втором его конце, удаленное от первого отверстия, колпачок (20), расположенный на первом конце контейнера, причем колпачок имеет первую цилиндрическую часть, включающую в себя открытую нижнюю часть, принимаемую на первом конце, и верхнюю часть, имеющую отверстие для приема проходящей через него иглы, и по меньшей мере два упруго деформируемых выступа (38, 40), выступающих радиально внутрь от первой цилиндрической части и удерживаемых с запиранием под фланцем горловины, упругое уплотнение (52) в колпачке, расположенное между первым отверстием и отверстием в верхней части и образующее непроницаемую преграду между ними и выпускным отверстием в колпачке под уплотнением, гильзу (78), расположенную радиально вокруг и прочно прикрепленную к колпачку, и наконечник (71) штока плунжера, расположенный с возможностью скольжения в гильзе, причем наконечник штока плунжера включает в себя головку (73) аксиально смежно с плунжером для создания давления на плунжер во время приема лекарства.

9. Узел контейнера по п. 8, **отличающийся** тем, что гильза (78) включает в себя первую цилиндрическую часть, приспособленную для приема контейнера, и вторую цилиндрическую часть, расположенную аксиально под первой цилиндрической частью и концентрично с ней, и выступающий радиально внутрь периферийный выступ (84), образованный в точке соединения первого и второго цилиндров, для аксиального удержания одного конца контейнера

10. Узел контейнера по п. 8, **отличающийся** тем, что закраина (63) контейнера скошена на конус

наружу для уплотнения со сжатием упругого уплотнения (52) между контейнером и колпачком.

11. Узел контейнера по п. 8, **отличающийся** тем, что колпачок (20) включает в себя стенку овальной формы, несущую выступы (30, 40), причем стенка более тонкая вдоль главной оси овала, чем вдоль малой оси овала, и что выступы расположены обычно на малой оси овала.

12. Узел контейнера и колпачка по п. 8, **отличающийся** тем, что деформируемый выступ представляет собой два расположенных по периферии и выступающих внутрь выступа (38, 40), разделенных двумя дугообразными частями овальной стенки (50) и что выступы расположены на малой оси овальной стенки.

13. Узел контейнера и колпачка по п. 12, **отличающийся** тем, что овальная стенка (50) более тонкая вдоль главной оси овала, чем вдоль малой оси овала

14. Устройство контейнера и игольчатого шприца для приема лекарства, содержащее узел (90) контейнера, имеющий контейнер с подвижным плунжером (54) в нем и впускное отверстие на одном его конце, причем узел контейнера включает в себя наконечник (71) штока, расположенный аксиально смежно с плунжером и приспособленный для создания давления на плунжер для раздачи лекарства из контейнера, наконечник штока включает в себя выемку (107) данной осевой длины и игольчатый шприц, съемно подсоединяемый к узлу контейнера, причем шприц включает в себя подвижный шток (108), входящий в выемку (107) и зацепляющий наконечник штока для перемещения наконечника штока во время раздачи лекарства, **отличающееся** тем, что подвижный шток (108) имеет ограничивающую движение длину, которая меньше, чем аксиальная длина выемки, таким образом, подвижный шток остается зацепленным с наконечником штока

15. Узел контейнера по п. 17, **отличающийся** тем, что наконечник (73) штока плунжера удерживается выступом (84) гильзы для закрепления наконечника штока плунжера в гильзе.

Настоящее изобретение относится к герметизации и распределению фармацевтических продуктов и, в частности, касается уплотнения и распределения лиофилизированного лекарства в цилиндрическом контейнере.

В соответствии с современной технологией, лекарства или составы, приготовленные для различных инъекций, обычно капсулируют в стерильных стеклянных контейнерах. Стеклянные контейнеры имеют обычно уплотненный конец, тогда как другой конец контейнера имеет обычно узкое отверстие в форме шейки с фланцем, расположенным по его периферии. Отверстие может быть закрыто резиновой мембраной, удерживаемой на месте алюминиевым уплотнением, обжатым вокруг него. Когда лекарство или состав должны распределяться непосредственно из контейнера или в раздаточном устройстве, например, в шприце с иглой, то контейнер включает в себя на торце, расположенном противоположно узкому от-

верстия, открытый конец, обычно имеющий резиновый плунжер, закрывающий открытый конец. Резиновый плунжер также действует в качестве поршня для вытеснения лекарства или состава, содержащегося внутри контейнера из узкого отверстия, в которое обычно вставляют канюлю, за счет действия штока, прилагающего осевое усилие к резиновому плунжеру.

Контейнеры для применения с раздаточными устройствами или шприцами, как описано выше, являются, в общем, известными в технике. В патенте США № 4936833 (Sams) показан типичный стеклянный контейнер, имеющий открытый конец, в котором расположен плунжер, и противоположный конец, включающий в себя узкое отверстие, уплотненное резиновой мембраной и обжатым металлическим узким кольцом. Контейнер можно вставить в корпус, образующий часть шприца раздаточного устройства, с колпачком, принимающим двухконцевую канюлю.

Типичные эти устройства раскрыты в патентах США № 4883472 (Мичел) и № 4973318 (Холм и др.).

Лиофилизированные лекарства или составы используют в настоящее время в качестве основы для впрыскиваемых соединений, например, человеческих гормон роста (HGH), инсулин и *т.п.* Лиофилизация представляет собой быстрое замораживание продукта при очень низкой температуре с последующим его обезвоживанием путем сублимации в высоком вакууме. Лиофилизированный продукт обычно содержится в стеклянной ампуле или контейнере. Однако описанный способ не пригоден для лиофилизированных соединений, которые чувствительны к влаге и кислороду. Когда влагу удаляют из соединения во время лиофилизации, кислород в стеклянном контейнере следует заменять на азот после процесса лиофилизации. Эту стадию замены кислорода азотом называют стадией нанесения "покрытия", которую осуществляют внутри камеры лиофилизации (сушилка с вымораживанием).

Один способ заключается в лиофилизации лекарств или составов в стеклянных пузырьках, закрытых резиновыми пробками. Во время лиофилизации состава в стеклянных пузырьках резиновые пробки, применяемые для закрытия пузырька, частично проходят в горловину пузырька. Влага, которую удаляют из состава во время лиофилизации, выпускается через каналы или щели, образованные в резиновой пробке. Когда применяют обычный способ для закрытия пузырьков, полки в камере лиофилизации перемещаются вертикально вместе для прижатия резиновой пробки в пузырьке до тех пор, пока выпускные каналы в пробке не будут расположены внутри отверстия в горловине пузырька. Затем обжимают алюминиевое уплотнение вокруг фланца на горловине пузырька.

Однако использование алюминия в качестве обжимаемого уплотнения для резиновой пробки не является предпочтительным из-за возможности загрязнения состава алюминиевой пылью или частицами во время операций начального обжатия, восстановления или приема лекарства. Кроме того, такие способы не очень подходят для эффективной лиофилизации.

Таким образом, необходимо исключить алюминиевое обжимаемое уплотнение, а также разработать простой способ для лиофилизации состава и его герметизации.

Для приема лиофилизированного состава необходимо восстановить состав до его приема с использованием соответствующего разбавителя. Восстановление достигается с использованием шприца с иглой для взятия разбавителя из отдельного пузырька и впрыскивания его в пузырек, содержащий лиофилизированный состав. Во время лиофилизации пузырек, содержащий лиофилизированный состав, помещают в держатель. Поскольку контейнер заполняют лиофилизированным составом и азотом, добавка разбавителя образует дополнительное давление внутри патрона, которое создает возможность для перемещения плунжера из контейнера. Вытеснение плунжера из контейнера во время восстановления будет при-

водить к нежелательному результату в отношении общих потерь состава.

Во время восстановления разбавитель, введенный из *шприца* в контейнер, падает прямо на лиофилизированный состав, что приводит к образованию пены в лиофилизированном составе. Пена образует ненужное пространство для создания дополнительного напора внутри контейнера, таким образом, соответствующее количество разбавителя не смешивается с составом, в результате получают неточные соотношения содержания разбавителя состава.

Для исключения этого необходимо подождать, чтобы пена осела.

Затем иглу пациента прикрепляют к уплотненному дисковым уплотнением концу контейнера, что позволяет делать инъекцию лекарства. Со временем игольчатые шприцы раздают выбранное количество лекарства в зависимости от требуемой дозы. Плунжерный механизм, включающий в себя шток плунжера, перемещает плунжер в контейнере. После каждой инъекции плунжерный механизм и шток плунжера отводятся назад для возврата в исходное положение шприца. Однако полное отсоединение штока плунжера от плунжерного механизма во время их отвода является очень нежелательным и может сделать шприц недействующим.

Благодаря широкому применению игольчатых шприцов с использованием контейнеров для приема впрыскиваемых составов желательно получить лиофилизированный состав в улучшенном контейнере, пригодном для применения со шприцом.

В соответствии с одной формой исполнения изобретения, предложен способ лиофилизации состава в стеклянном контейнере, герметизации его при помощи закрывающего колпачка с уплотнением и капсулирования его в цилиндрическом контейнере.

Предложен способ лиофилизации и герметизации впрыскиваемого продукта внутри контейнера, который заключается в изготовлении контейнера, имеющего горловину, образующую первое отверстие в нем, и второе отверстие, отдаленное от первого отверстия, причем горловина включает в себя расположенный по периферии и выступающий радиально наружу фланец смежно с первым отверстием, вводе плунжера во второе отверстие и вводе лиофилизируемого продукта в контейнер. Кроме того, предусмотрен колпачок, имеющий цилиндрическую часть и уплотнение, цилиндрическая часть включает в себя открытую нижнюю часть, принимаемую горловиной, причем колпачок имеет верхнюю часть с отверстием в ней для приема иглы через нее, по меньшей мере одно выпускное отверстие, расположенное по периферии колпачка, и деформируемый выступ в колпачке, выступающий радиально внутрь от цилиндрической части аксиально под выпускным отверстием, причем между выпускным отверстием и верхней частью аксиально расположено уплотнение для закрытия верхнего отверстия. Затем колпачок помещают на горловину так, чтобы деформируемый выступ лежал на фланце горловины и чтобы выпускное отверстие сообщалось с отверстием горловины, после этого контейнер с колпач-

ком помещают в камеру лиофилизации, где продукт лиофилизируют и колпачок закрывают, прилагая направленное вниз усилие на колпачок, таким образом, деформируемый выступ податливо защелкивается вокруг сланца горловины для удержания его с запиранием под ним, при этом выпускное отверстие закрывается от сообщения с отверстием в горловине и уплотнение снимается в уплотнительном зацеплении с отверстием горловины за счет приложения верхней частью усилия, направленного вниз, таким образом, между верхним отверстием в горловине образуется непроницаемая для воздуха преграда.

Способ герметизации лиофилизированного продукта внутри контейнера дополнительно отличается тем, что применяют втулку, имеющую первый открытый конец и радиально выступающий внутрь по периферии выступ, в которую помещают контейнер. Контейнер устанавливают аксиально на выступ и втулку прочно прикрепляют к колпачку.

Наконечник штока плунжера, имеющий плунжерную головку, прижимается втулкой между плунжером и выступом таким образом, что головка плунжера располагается аксиально смежно с плунжером.

В соответствии с одной формой исполнения настоящего изобретения, предложено устройство, содержащее контейнер с лиофилизуемым лекарством, колпачок и уплотнение, втулку контейнера и плунжерный механизм, образующий часть шприца одноразового использования.

Цилиндрический контейнер для содержания лиофилизируемого лекарства, являющийся частью шприца для инъекций, представляет собой контейнер, имеющий пробку на одном конце и горловину на другом конце, причем контейнер включает в себя расположенный по периферии фланец вокруг горловины, горловину, определяющее отверстие в ней, колпачок, расположенный вокруг горловины, причем колпачок имеет первую цилиндрическую часть, включающую в себя открытую нижнюю часть, принимаемую горловиной, верхнюю часть с отверстием в ней для приема иглы через него и деформируемый выступ, выступающий радиально внутрь от первой цилиндрической части и удерживаемый с запиранием под фланцем горловины. Между отверстием горловины и отверстием в верхней части расположено упругое уплотнение в колпачке, образующее непроницаемую преграду между ним с втулкой, расположенной радиально вокруг и прочно прикрепленной к контейнеру.

Кроме того, втулка прочно прикреплена к колпачку, включает в себя первую цилиндрическую часть, предназначенную для приема контейнера, и вторую цилиндрическую часть, расположенную аксиально под первой цилиндрической частью и концентрично с ней, и периферийный выступ, выступающий радиально внутрь, который образован в точке соединения первой и второй цилиндрических частей, удерживая один конец контейнера.

В соответствии с одной формой исполнения настоящего изобретения, предложены способ и устройство для восстановления лиофилизированного продукта, содержащегося во внутренней полости, образованной внутренней стенкой контей-

нера, имеющего выпускное отверстие на одном его конце. Способ включает в себя стадию ввода разбавителя в контейнер через выпускное отверстие, таким образом, разбавитель падает и течет вниз по внутренней стенке контейнера, тем самым соприкасаясь с продуктом, таким образом, исключается образование пены в продукте.

К выпускному концу контейнера прикреплен съемно соединитель, который предназначен для приема и удержания шприца, содержащего разбавитель. Соединитель имеет первую часть, определяющую продольную ось, которая образует тупой угол с продольной осью контейнера. Шприц удерживается соединителем под тупым углом, таким образом, разбавитель вводят в контейнер через выпускное отверстие под тупым углом, в результате разбавитель падает на стенку контейнера.

Контейнер, в соответствии с настоящим изобретением, предназначен для применения с устройством для инъекций для приема лекарства. Устройство содержит узел контейнера, имеющий контейнер с перемещаемым в нем плунжером и выпускным отверстием на одном конце. Узел контейнера включает в себя наконечник штока, имеющий канавку в нем и расположенную аксиально смежно с плунжером для распределения лекарства из контейнера. Шприц съемно соединяется с цилиндрическим контейнером, причем шприц включает в себя подвижный шток, предназначенный для зацепления с канавкой на наконечнике штока для перемещения наконечника штока во время распределения лекарства. Для инъекции лекарства шток отводится назад на известное расстояние в сторону от плунжера внутри канавки на наконечнике штока.

Затем шток перемещается в сторону плунжера на выбранное количество дискретных приращений, определенных по количеству засечек в зависимости от назначаемой требуемой дозы. Во время инъекции шток перемещается на известное расстояние в сторону плунжера, заставляя плунжер перемещаться вперед на расстояние, определенное по количеству дискретных приращений. Затем шток отводится назад на известное расстояние в пределах длины хода наконечника штока.

Преимуществом настоящего изобретения является то, что закрывающий колпачок не требует узких допусков при изготовлении контейнера.

Другим преимуществом настоящего изобретения является то, что контейнер, колпачок с уплотнением и кожух цилиндрического контейнера с плунжером образуют упаковку, стойкую к повреждению.

Следующим преимуществом настоящего изобретения является то, что устройство из цилиндрического контейнера препятствует плунжеру перемещаться наружу во время транспортировки цилиндрического контейнера и во время восстановления лиофилизированного лекарства, содержащегося в нем.

Дополнительным преимуществом настоящего изобретения является то, что исключается возможность образования пены в лиофилизированном продукте во время его восстановления.

Еще одним преимуществом настоящего изобретения является то, что устройство цилиндрического контейнера защищено от повреждения.

Преимуществом настоящего изобретения также является то, что повышается целостность контейнера для лекарства.

Упомянутые и другие отличительные признаки и цели этого изобретения и способ достижения их станут более понятными из последующего подробного описания вариантов исполнения изобретения со ссылкой на приложенные чертежи, на которых: фиг. 1А - вид в перспективе *закрывающего* колпачка в соответствии с одним аспектом настоящего изобретения; фиг. 1В - вид снизу колпачка в плоскости 1В-1В фиг. 2; фиг. 2 - вертикальная проекция в разрезе, показывающая колпачок в плоскости 2-2 фиг. 1А; фиг. 3 - вертикальная проекция с вырезом, показывающая стеклянный цилиндрический контейнер и плунжер; фиг. 4 - вертикальная проекция с вырезом, показывающая стеклянный цилиндрический контейнер с плунжером, расположенным на выступе, и с крышкой в открытом положении; фиг. 5 - вертикальная проекция с вырезом стеклянного цилиндрического контейнера с плунжером, расположенным в выступе и с колпачком в закрытом положении; фиг. 6 - вертикальная проекция с вырезом устройства цилиндрического контейнера с иглой пользователя и колпачком; фиг. 7 - вид в вертикальной проекции и с вырезом устройства цилиндрического контейнера в соответствии с одним вариантом исполнения настоящего изобретения; фиг. 8 - частичный вид с вырезом устройства цилиндрического контейнера в соответствии с вариантом исполнения устройства, установленного на раздаточном устройстве; фиг. 9 - вертикальная проекция с вырезом устройства цилиндрического контейнера во время восстановления; фиг. 10 - вертикальный вид с вырезом устройства цилиндрического контейнера с соединителем и крышкой для соединителя до его ввода в раздаточное устройство и до восстановления; фиг. 11 - частичный вид с вырезом устройства цилиндрического контейнера, установленного на раздаточном устройстве; фиг. 12-14 - частичный вид с вырезом механизма из плунжера и штока, применяемого с раздаточным устройством во время процесса инъекции.

Соответствующие детали имеют одно обозначение в нескольких изображениях. Представленные здесь примеры иллюстрируют конкретное исполнение изобретения в одной его форме, причем такие примеры не следует рассматривать как ограничивающие объем изобретения.

Рассмотрим теперь фиг. 1А, 1В и 2, на которых показана крышка или колпачок 20 для лиофилизации в соответствии с одним признаком настоящего изобретения. В общем колпачок 20 предпочтительно изготовлен из пластмассы, полученной литьем под давлением, хотя можно применять другие соответствующие материалы с колпачком, изготовленным соответственно. Колпачок 20 имеет цилиндрическую нижнюю часть, или юбку, 22 с данной осевой длиной и внутренним радиусом, достаточным, чтобы располагаться вокруг по меньшей мере части цилиндрического контейнера для лиофилизации. Как будет дальше описано, нижняя часть, или юбка, 22 стабилизиру-

ет колпачок 20, когда он находится на контейнере 58 в открытом положении во время лиофилизации и служит в качестве направляющей во время закрывания колпачка. Цилиндрическая нижняя часть 22 имеет кольцообразный выступ 24, слегка наклоненный вверх и внутрь, с цилиндрической верхней частью или шейкой 26, расположенной аксиально над цилиндрической нижней частью 22 и концентрично с ней изнутри. Верхняя часть 25 включает в себя резьбу 28, образованную на наружной верхней ее периферии, которая предназначена для резьбового соединения с соединителем 30 (фиг. 9 и 10) и узлом 32 иглы (фиг. 6), которые будут описаны более подробно. В цилиндрической верхней части 26 под резьбой 28 образованы два прямоугольных отверстия 34 и 36, расположенные диаметрально противоположно по периферии, которые служат для выпуска влаги из цилиндрического контейнера 58 (фиг. 3-5) во время лиофилизации и которые позволяют осуществлять продувку для замены кислорода азотом.

Как лучше всего показано на фиг. 1В, от стенок 33 и 35, сразу под отверстиями 34 и 36, проходят радиально внутрь два выступа 38 и 40, имеющие длину по окружности, соответствующую примерно отверстиям 34 и 36. Как будет описано более подробно, выступы 34 и 36 *выполняют* двойную функцию, позволяя устанавливать колпачок 20 на контейнере 58 для обеспечения сообщения между отверстиями 34 и 36 и внутренней полостью 60 контейнера 58 и запирания с защелкиванием вокруг и под периферийным сланцем 62 горловины 64 контейнера при закрытии крышки 20. Выступы 38 и 40 выполнены такого размера и формы, чтобы уменьшить усилие, необходимое во время процесса закрытия, как будет описано, и уменьшить величину деформации крышки, когда происходит ее закрытие. Колпачок 20 включает в себя верхнюю часть 41, которая наклонена вниз от наружной верхней кромки цилиндрической верхней части 26, оканчивающейся отверстием 46, предназначенным для открытия уплотнения 52 и приема иглы, как будет описано более подробно. В верхней части 41 расположены два дугообразных пазы 42 и 44, причем каждый паз проходит аксиально вверх от соответствующего бокового отверстия 34, 36. Дугообразные пазы 42 и 44 образованы во время процесса формования для получения заглубленных выступов 38 и 40, которые достаточно большие, чтобы были возможны изменения в диаметре фланцев цилиндрического контейнера.

На уровне 50 выступов 38, 40, внутри колпачка 20, образованы стенки 33, 35, 47 и 48, которые образуют овальную или эллиптическую поверхность 49, основная ось которой проходит поперек оси, определенной посредством соединения середины боковых отверстий 34, 36 или выступов 38, 40, таким образом, каждый продольный конец овала или эллипса 49 расположен под углом 90° от каждого выступа 38 и 40. Стенки 47 и 48 тоньше стенок 33 и 35, *несущих* выступ 38 и 40, таким образом, когда выступы смещаются наружу во время установки колпачка 20, стенки 47 и 48 могут перемещаться внутрь для приспособления к такому движению наружу стенок 33 и 35, несущих выступы 38, 40. Однако более толстые стенки 33, 35

обеспечивают соответствующую опору для выступов 38, 40 для исключения отсоединения колпачка 20 от контейнера 58. Это уменьшает усилия, необходимые для закрытия колпачка 20 на контейнере 58 после лиофилизации и продувки азотом для исключения разрушения колпачка 20 от напряжений и чтобы можно было закрывать большое количество контейнеров одновременно. Такая эллиптическая конфигурация стенок 33, 35, 47 и 48 простирается по всей внутренней их аксиальной длине.

Периферийный выступ 51 расположен вокруг внутренней поверхности цилиндрической верхней части 26 аксиально под и смежно с верхней частью 41. Выступ 51 позволяет размещать уплотнение 52, например, слоистое двухсекционное резиновое уплотнение, без создания помех для эффективного закрытия отверстия 46.

Конструкция колпачка 20 способствует естественной деформации, которая происходит во время процесса закрытия. Таким образом, когда колпачок 20 прижимается на цилиндрическом контейнере 58, выступы 38, 40 пружинят в направлении наружу, позволяя ему устанавливаться над и затем под фланцем 62 горловины (фиг. 3).

Как было описано, колпачок предназначен для установки на контейнере во время лиофилизации, и он эффективно и позитивно закрывается на контейнере для прочного удержания дискового уплотнения вокруг отверстия. Колпачок предназначен для обеспечения эффективного и оптимального уплотнения во время лиофилизации и продувки азотом, при этом требуется только минимальное количество усилия для его закрытия.

Теперь будет описан способ лиофилизации состава в контейнере 58, применяющем упомянутый колпачок 20, со ссылкой на фиг. 3-5. Во-первых, следует отметить, что различные детали стерилизуют до их размещения в сушилку для сушки замораживанием, таким образом, состав, который должен будет подвергаться лиофилизации, будет свободен от загрязнения. Во-вторых, следует отметить, что множество контейнеров (до 6000 или больше) обычно подвергают лиофилизации одновременно. Цилиндрические контейнеры удерживаются в блоках, образующих матрицу рядов и колонок контейнеров с блоками, размещенными в камере сушилки с замораживанием между подвижными устройствами с полками, как будет описано. При описании способа будет также описана обычная конструкция различных элементов

Цилиндрический контейнер 58 изготовлен из стекла, и он состоит из трубчатой части 59, образующей внутреннюю камеру 60, и оканчивается выпуклой изнутри периферийной кромкой 56 на одном ее конце. Другой конец трубки 59 включает в себя выступающую часть 66 с наклоном вверх и внутрь, шейку 64 уменьшенного диаметра и закраину 63, имеющую фланец 62 по периферии, радиус окружности которого превышает радиус шейки 64. Конец контейнера 58, включающий в себя фланец 62, образует отверстие 68, которое сообщается с внутренней камерой 60. Пропазанная шейка 64 имеет диаметр, который меньше диаметра выступа 66. Резиновый плунжер 54, имеющий рукоятки 55, сначала помещают на кон-

це, имеющем кромку 56, достаточно далеко в контейнер 58 так, чтобы конец плунжера 54 находился смежно с кромкой 56. Это должно поддерживать стерильность внутри контейнера 58 после лиофилизации.

Контейнер 58 с плунжером 54 устанавливают между полками 72 и 74 в сушилке с замораживанием (не показана), причем он содержит жидкий состав или лекарство 70, которое должно подвергаться лиофилизации. Колпачок 20 с резиновым дисковым уплотнением 52 на нем помещают поверх фланца 62, определяющего первое или открытое положение, причем установку колпачка 20 на контейнере 58 осуществляют до загрузки контейнера 58 в сушилку с замораживанием или после. Однако состав 70 загружают в контейнер 58 до размещения колпачка 20 на фланце 62. Уплотнение 52 состоит предпочтительно из слоистого пластика из двух различных материалов: верхний слой материала 52а является хорошим уплотняющим материалом, а нижний слой материала 52в представляет хороший материал для контакта с продуктом, например, обычное соединение бутадиена. Однако можно применять любой упругий уплотняющий материал, который является хорошим контактным материалом для продукта снизу и хорошим уплотняющим материалом сверху.

Как показано конкретно на фиг. 4, колпачок 20 изготовлен так, что выступы 38 и 40 лежат на вершине фланца 62. В первом положении часть цилиндрической нижней части 22 окружает по периферии верхнюю часть трубки 59, тем самым являясь стабилизатором для колпачка 20 и направляющей, когда колпачок 20 перемещают во второе или закрытое положение. Уплотнение 52 удерживается в приподнятом положении над отверстием 68 контейнера, при этом боковые отверстия 34 и 36 располагаются над отверстием 68, обеспечивая сообщение между окружающей атмосферой и внутренней камерой 60 контейнера 58. В этом месте начинается лиофилизация.

Леофилизация, или сушка замораживанием, которая показана на фиг. 4 в виде стрелки вверх и наружу, заключается в удалении влаги из продукта 70 так, чтобы оставался безводный продукт. Хотя стрелка показывает, что влага выходит только через одно боковое отверстие 36, однако должно быть ясно, что во время лиофилизации влага выходит через оба отверстия 34, 36. После удаления влаги из контейнера 58 удаляют продувкой кислород из камеры лиофилизации и, следовательно, из контейнера 58. Затем начинается процесс покрытия слоем азота. Способ покрытия слоем азота показан на фиг. 4, где стрелка, направленная внутрь и вниз, показывает вход азота из бокового отверстия 34, но, как и в случае с удалением влаги и кислорода, азот поступает через оба боковых отверстия 34 и 36 для заполнения всей внутренней полости 60 контейнера 58, не занятой теперь лиофилизированным продуктом 70. Способ покрытия азотом применяют, когда лиофилизированный продукт чувствителен к кислороду, например, человеческий гормон роста.

Как показано на фиг. 5, полки 72 и 74 перемещаются вертикально вместе для закрытия колпачка 20 на горловине 64.

Как было указано, колпачок 20 включает в себя овальное или эллиптическое углубление 47 и внутреннюю стенку 48, которые позволяют колпачку 20 и выступам 38 и 40 деформироваться и изгибаться так, что выступы 38 и 40 защелкиваются вокруг фланца, когда колпачок 20 прижимается усилием, создаваемым закрывающими полками 72 и 74. Таким образом, для достижения закрытия колпачка 20 вокруг горловины 64 и фланца 62 на горловине необходимо только усилие примерно 10-12 фунтов (4,536-5,443 кг). Когда колпачок на месте, цилиндрическая нижняя часть 22 проходит вокруг верхней части трубки 59, при этом выступы 38 и 40 препятствуют удалению колпачка 20 за счет того, что они размещаются под фланцем 62 горловины между фланцем и наклонной частью 66 выступа.

При закрытии колпачка 20 уплотнение 52 сжимается между верхней частью закраины и наклоненной вниз верхней частью 41 колпачка, образуя позитивное воздухонепроницаемое уплотнение между окружающей атмосферой, азотом и лиофилизированным продуктом внутри контейнера 58. Отсутствует необходимость в обжимаемом уплотнении, когда оба процесса по лиофилизации и закрытию завершаются в камере для лиофилизации. В этот момент уплотненный контейнер можно удалить из камеры лиофилизации. Таким образом, лепешка или брикет продукта 70 становится герметизированной внутри контейнера, заполненного азотом.

Как показано на фиг. 7, уплотненный контейнер 58, после лиофилизации, помещают в гильзу, цилиндр или держатель 76 через отверстие 77 на одном ее конце. Гильза предпочтительно изготовлена из соответствующей пластмассы или другого материала, который обеспечивает защиту для стеклянного контейнера.

Гильза 76 содержит первую трубчатую часть 78, имеющую внутренний диаметр 79 достаточного размера. Таким образом, сегмент первой трубчатой части 78 радиально окружает или перекрывает цилиндрическую нижнюю часть 22 колпачка 20. В этом месте соединения гильза 76 прикрепляется или приваривается к колпачку 20 при помощи растворителя, соединения клеем, посадки с защелкиванием, звуковой сварки или т.п. Таким образом, контейнер 58 прочно удерживается в гильзе 76. Гильза 76 также включает в себя вторую трубчатую часть 80, диаметр которой меньше диаметра первой трубчатой части 78. Таким образом, трубка 59 контейнера 58 располагается внутри вокруг его внутреннего диаметра. Резьба 86 на наружной периферии второй трубчатой части 80 позволяет гильзе 76 приниматься устройством для инъекции.

Гильза 76 дополнительно содержит третью трубчатую часть 82, имеющую меньший диаметр, чем вторая трубчатая часть 80, причем вторая трубчатая часть образует кольцеобразный упор или выступ 84 в точке соединения второй и третьей трубчатых частей 80 и 82. Упор 84 поддерживает *кромку* 56, таким образом, трубка 59 удерживается на ней. Колпачок 88 гильзы может иметь посадку вокруг верхней части контейнера 90 для дополнительной защиты уплотняющего устройства. Таким образом, контейнер прочно удерживает-

ся внутри гильзы 76 и готов для восстановления пекарства до его приема и размещения в раздаточном устройстве шприца.

Гильза 76 имеет отверстие 69 небольшого диаметра на другом конце через которое проходит наконечник 71 штока плунжера. Наконечник 71 штока плунжера помещают внутрь гильзы до ввода контейнера 58, причем он имеет круглую головку 73 штока, слегка меньшую по диаметру, чем внутренний диаметр контейнера 58, на одном конце полого цилиндрического корпуса 85. Нижняя часть головки 73 штока лежит на выступе 84 гильзы, причем она имеет достаточный диаметр, таким образом, наконечник 71 штока удерживается в гильзе 76. Корпус 85 наконечника штока имеет достаточную длину, чтобы аксиально простираться от головки 73 до аксиального конца третьей трубчатой части 82. Цилиндрический корпус 85 образует аксиально продолговатую цилиндрическую канавку или отверстие 107. Канавка 107, образованная цилиндрическим корпусом 85 между нижней частью 81 головки 73 штока и торцевой частью 83, имеет конкретно аксиальную длину например, 8,9 мм. Верхняя поверхность круглой головки 73 наконечника 71 штока примыкает к плунжеру 54 и включает в себя кольцеобразное углубление 75, в котором располагаются рукоятки плунжера 54. Когда к плунжеру 54 прилагается давление для приема восстановленного состава, плунжер 54, изготовленный из эластомера или каучука, имеет тенденцию деформироваться во время сжатия. Однако благодаря его упругости плунжер 54 возвращается к его первоначальной форме, что может вызвать утечку жидкости из пространства вокруг плунжера. Головка 73 штока служит для распределения наружки, создаваемой при сжатии наконечника 71 штока, для исключения утечки жидкости вокруг плунжера 54, которая может возникнуть в результате неравномерного и локализованного сжатия плунжера 54. Кольцеобразное углубление 75 удерживает рукоятки 55 для исключения поперечной деформации, которая может вызвать утечку.

Как показано на фиг. 10, соединитель 30 соединяется с колпачком 20 при помощи резьбы 28. Это происходит после установки контейнера 58 в гильзу 76 и прикрепления колпачка к нему. Соединитель 30, введенный, как было описано, имеет резьбовое соединение с резьбой 28 колпачка 20 и включает в себя первую секцию 92, расположенную под углом, и вторую секцию 94 большего диаметра. Первая секция 92 является трубчатой по форме и включает в себя верхнюю секцию 111, а на его нижнем конце часть 113 горловины, расположенную под углом и имеющую резьбу, сопрягаемую с резьбой 28. Часть горловины 113 расположена по *существу концентрично* и образует общую ось с контейнером 58. Верхняя секция 111 определяет ось, которая образует таким образом тупой угол с осью части 113 горловины. Часть 94 большего диаметра расположена эксцентрично с верхней секцией 111 первой секции 92. Между верхней секцией 111 и частью 94 также образуется общая ось.

Крышка 95 защелкивается на цилиндрической второй секции 94, *уплотняя* таким образом пространство между ними. Затем это все устройство

стерилизуют, таким образом, содержимое контейнера и зона вокруг дискового уплотнения являются стерильными для восстановления и приема лекарства.

Восстановление осуществляют, как показано на фиг. 9. После удаления крышки 95 соединителя соединитель 30 принимает шприц 96 во вторую секцию, которая поддерживает шприц 96, но позволяет игле 98 входить в отверстие 46 и проникать через уплотнение 52, таким образом, только небольшая часть иглы 98 проходит в контейнер 58. Во время восстановления лекарства действие, производимое усилием для движения разбавителя на лиофилизированную лепешку (например, человеческий гормон роста), начинает реакцию, которая заставляет лепешку человеческого гормона роста смешиваться и образовывать пену. Пенообразование образует пузырьки воздуха, ограничивая тем самым количество разбавителя, которое можно добавлять в контейнер. Результатом этого может быть неправильное отношение разбавления лиофилизированного продукта. Также, когда пена оседает, в контейнере образуется слишком большое пространство для напора.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения соединитель 30 расположен, как было описано, наклонно под углом, таким образом, игла 98 ориентирована предпочтительно в непосредственной близости от стенки 58 и впрыскивает разбавитель 102 вниз к стороне внутренней стенки контейнера 58 для исключения пенообразования состава во время процесса восстановления. Удар струи разбавителя сбоку уменьшает скорость разбавителя, когда он движется по направлению к брикету человеческого гормона роста. Такой косвенный прием разбавителя, когда его заставляют течь на внутреннюю боковую стенку контейнера 58 и затем вниз вокруг человеческого гормона роста и в него исключает пенообразование.

Шприц 96 предварительно заполняют соответствующим разбавителем 102, и когда плунжер 100 шприца 96 нагнетает жидкость в лиофилизированный контейнер, азот в контейнере 58 сжимается. Освобождение штока 100 плунжера шприца во время удержания шприца над контейнером позволяет выравнивать давление в контейнер за счет впуска азота в шприц, позволяя разбавителю в контейнере смешиваться с лиофилизированным лекарством. Затем шприц удаляют и выбрасывают.

Передающую иглу 32, например, из тех, которые изготавливает фирма Becton-Dickinson, можно затем закрепить в колпачке 20 при помощи резьбы, к которому прикрепили соединитель 30 во время восстановления лекарства. Это показано на фиг. 6. Типичная передающая игла 32 представляет собой двухконцевую иглу 110, которая проходит в одном направлении через отверстие 46 в верхней части 41 и уплотнение 52 для сообщения с восстановленным лекарством внутри контейнера. Иглу 110 закрепляют в корпусе 112 для иглы и защищают, когда ее не используют, пластмассовым колпачком 114 и защитным колпачком 116 для иглы.

Как показано в частности на фиг. 8, узел 90 контейнера прикрепляют при помощи резьбового

соединения к игольчатому шприцу 104, изготовленному, например, швейцарской фирмой Disetronic AB of Burgdorf. Шток 108 плунжера входит в углубление 107 в наконечнике 71 штока для взятия восстановленного лекарства из контейнера. Внутренняя часть наконечника 71 штока приспособлена для удержания штока 108 плунжера игольчатого шприца во время сжатия и отвода. Когда пациент должен принимать лекарство, к колпачку 20 прикрепляют иглу 32 описанным способом, как показано на фиг. 6.

Один такой тип шприца показан на фиг. 11, а его работа описана со ссылкой на фиг. 12-14. Как показано на фиг. 11, контейнер подсоединяется к игле посредством вспомогательной резьбы 86, 101. Шприц 104 включает в себя шток 108, кнопку 118 для дозирования и кнопку 120 для выдачи дозы. Для выполнения функции шприца шток 108 входит в соответствующий механизм внутри корпуса 106 шприца, как описано дальше в связи с фиг. 12-14.

В отношении фиг. 12-14 следует отметить, что для упрощения описания и чтобы лучше понять сущность настоящего изобретения, на этих фигурах показаны только резиновый плунжер 54 и наконечник 71 штока плунжера устройства патронного типа в связи со шприцом 104 и, в частности, со штоком 108. Для загрузки устройства в первый раз нажимают на кнопку разблокировки 120, при этом выскакивает кнопка 118 для выдачи дозы. Шток 108 плунжера отводится назад на известное или заданное расстояние, например, 8,1 мм в сторону от плунжера 54 в выемке 107. Затем поворачивают кнопку 118 до тех пор, пока она не остановится, что заставит шток 108 перемещать вперед к плунжеру 54 заданное максимальное количество для продувки. После отвода шток 108 шприца взаимодействует с наконечником 71 штока так, что шток 108 не перемещается больше, чем на 8,1 мм из выемки 107 в наконечнике 71 штока размером 8,9 мм (например). Таким образом, конец 109 штока 108 плунжера никогда не отводится назад за плоскость, определенную на конце 83 наконечника 71 штока, перпендикулярно к оси удлинения наконечника 71 штока. Таким образом, шток 108 никогда не выходит из выемки 107.

Наконечник штока, являющийся неотъемлемой частью корпуса для устройства патронного типа, препятствует вытеснению плунжера 54 в контейнере во время процесса восстановления лекарства. Кроме того, наконечник 71 штока допускает движение, необходимое для штока 108 плунжера шприца во время установки дозы и впрыскивания. При нажатии на кнопку 118 «доза» устройство удаляет 95% всего воздуха в контейнере для получения соответствующего пространства для напора. Таким образом, после восстановления и начальной продувки устройство игольчатого шприца готово для начала процесса приема лекарства, как показано на фиг. 11.

Для ввода лекарства пациенту нажимают на кнопку 120 выдачи, что заставляет кнопку 118 «доза» выскакивать и следовательно заставлять шток 108 плунжера отводиться назад на расстояние 8,1 мм максимального движения в пределах 8,9 мм для наконечника 71 штока, и это каждое действие отмечено соответствующими стрелками



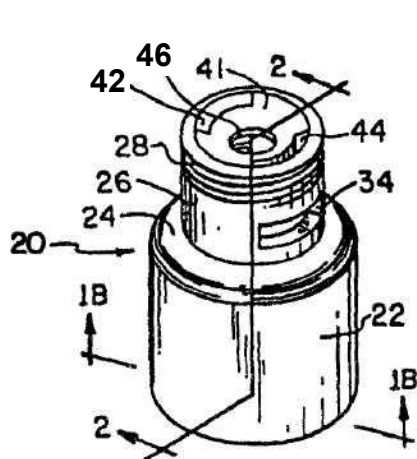
на фиг. 12. Как было указано, конец 109 никогда не отводится назад за конец 83. Затем поворачивают кнопку 118 «доза» через множество отметок в виде щелчков, которые соответствуют единицам объема дозы в зависимости от требуемого количества дозы. Каждая отметка соответствует данному объему вводимой жидкости. Это показано на фиг. 13. Когда устанавливается требуемое количество щелчков посредством кнопки 118 «доза», шток 108 перемещается соответственно вперед на величину, равную количеству щелчков, причем каждый щелчок соответствует движению штока 108 плунжера на заданное расстояние, скоординированное с установленным количеством дозы.

Как показано на фиг. 14, когда нажимают на кнопку 118 «доза», шток 108 плунжера касается головки 73 наконечника 71 штока для выдачи лекарства во время его движения на расстояние 8,1 мм. После отвода штока 108 плунжера для выдачи другой дозы, шток 108 плунжера отводится на установленное расстояние 8,1 мм в пределах 8,9 мм выемки 107. Это гарантирует, что шток 108 плунжера никогда не выйдет из наконечника 107 штока.

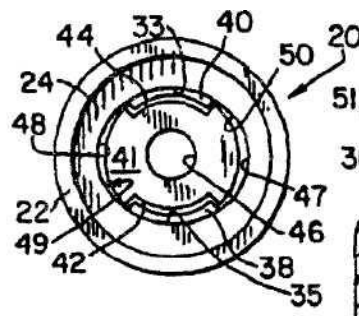
Способ, показанный на фиг 12-14, повторяют заданное количество раз до тех пор, пока не будет введено все лекарство. Предусмотрен индикатор дозы 122, который визуальнo показывает дозировку, установленную при помощи кнопки 118 «доза». Такой индикатор дозы может быть чисто механическим по своему характеру или электронным, например, жидкокристаллический индикатор.

После того, как будет введено все лекарство пациенту, все устройство с цилиндрическим контейнером и иглу пациента выбрасывают. Шприц готов для другого устройства 90 цилиндрического контейнера.

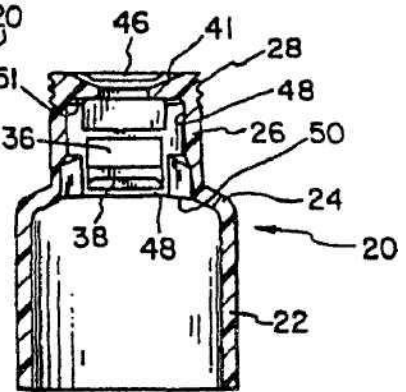
Хотя это изобретение было описано на примере его конкретного исполнения, однако его можно дополнительно модифицировать в объеме изобретения. Таким образом, эта заявка ставит своей целью охватить любые изменения применения или приспособления изобретения с использованием его общих принципов. Кроме того, эта заявка намерена охватить такие отклонения от настоящего изобретения, когда они имеют место, в пределах известной практики в области техники, к которой относится настоящее изобретение, и которые подпадают под объем приложенной формулы изобретения.



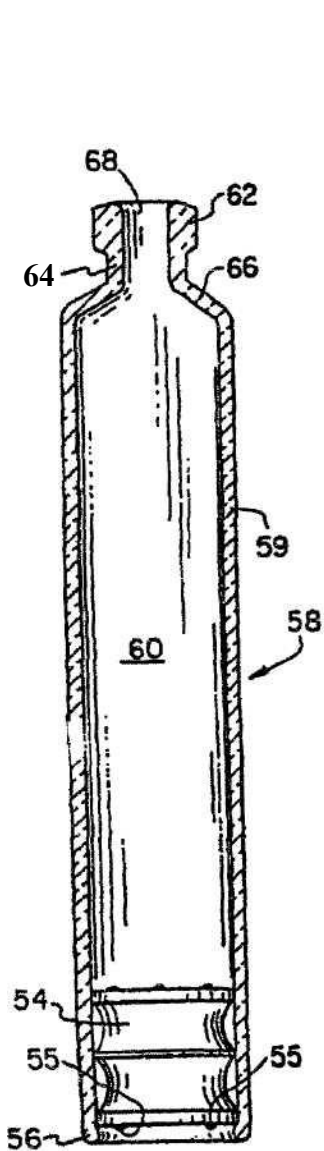
Фиг. 1А



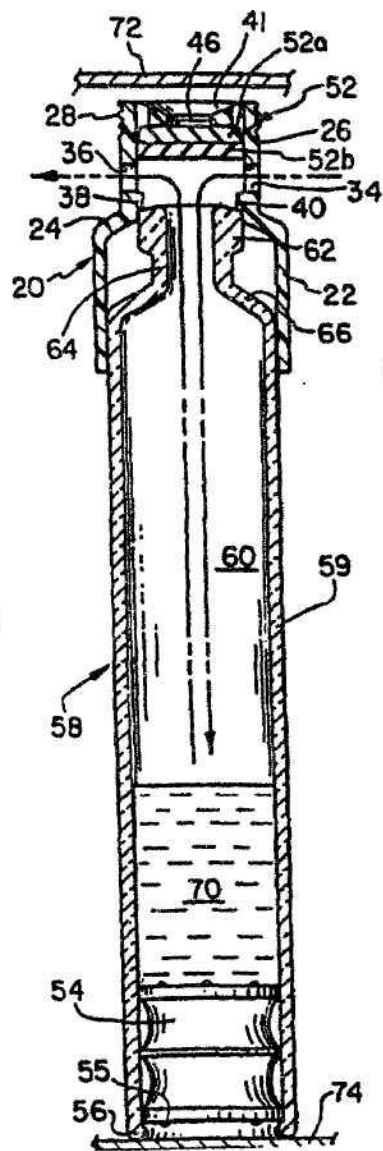
Фиг. 1В



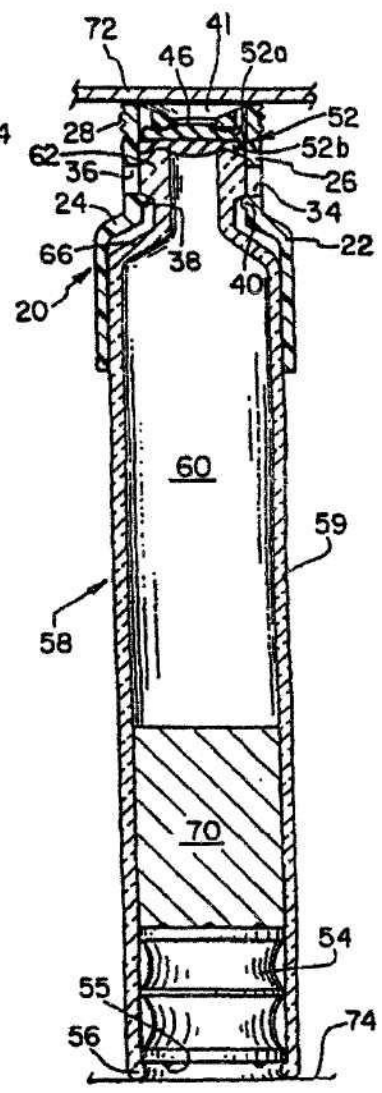
Фиг. 2



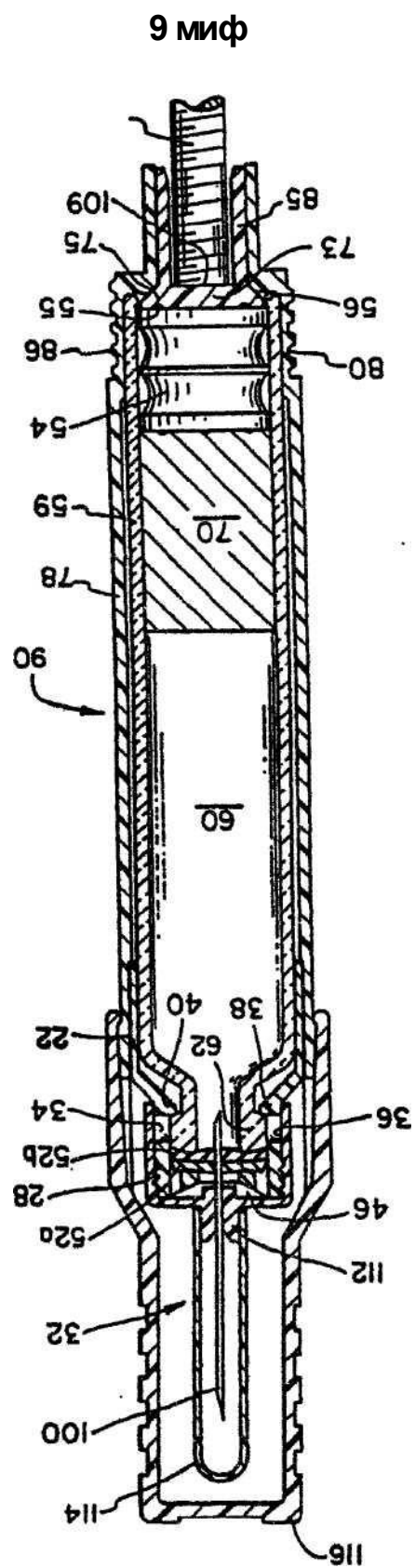
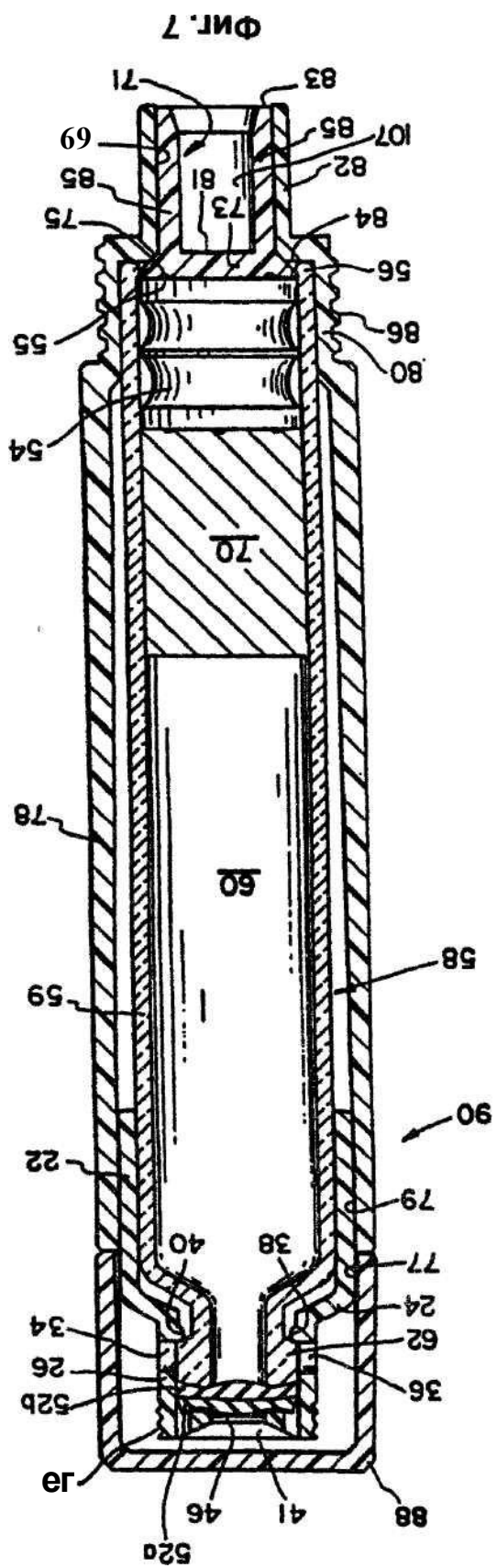
Фиг. 3

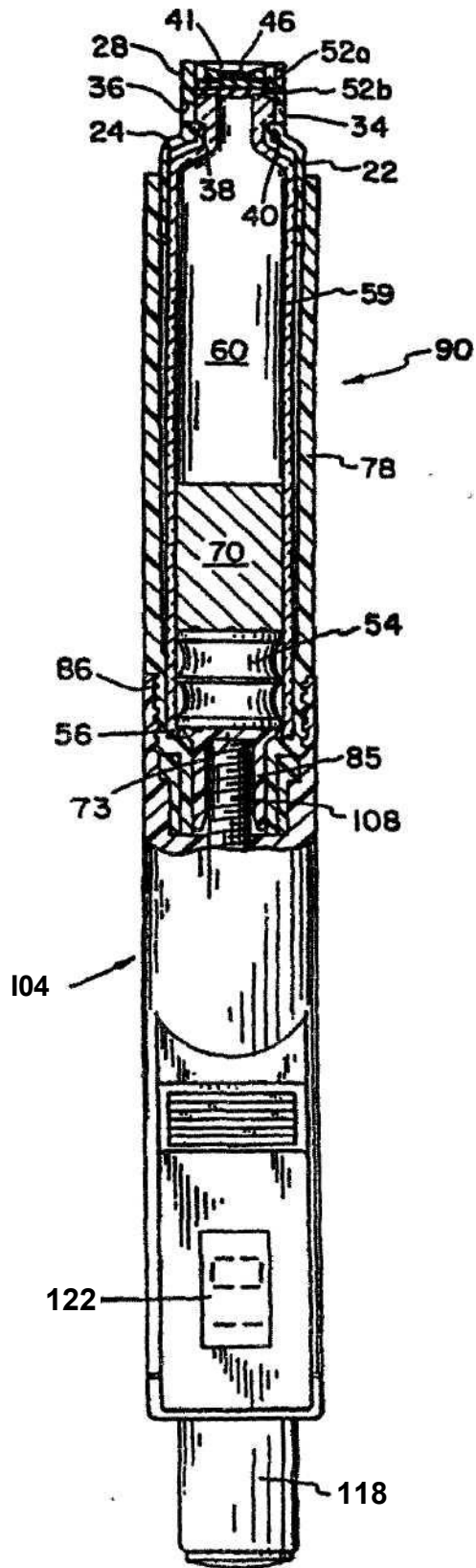


Фиг. 4

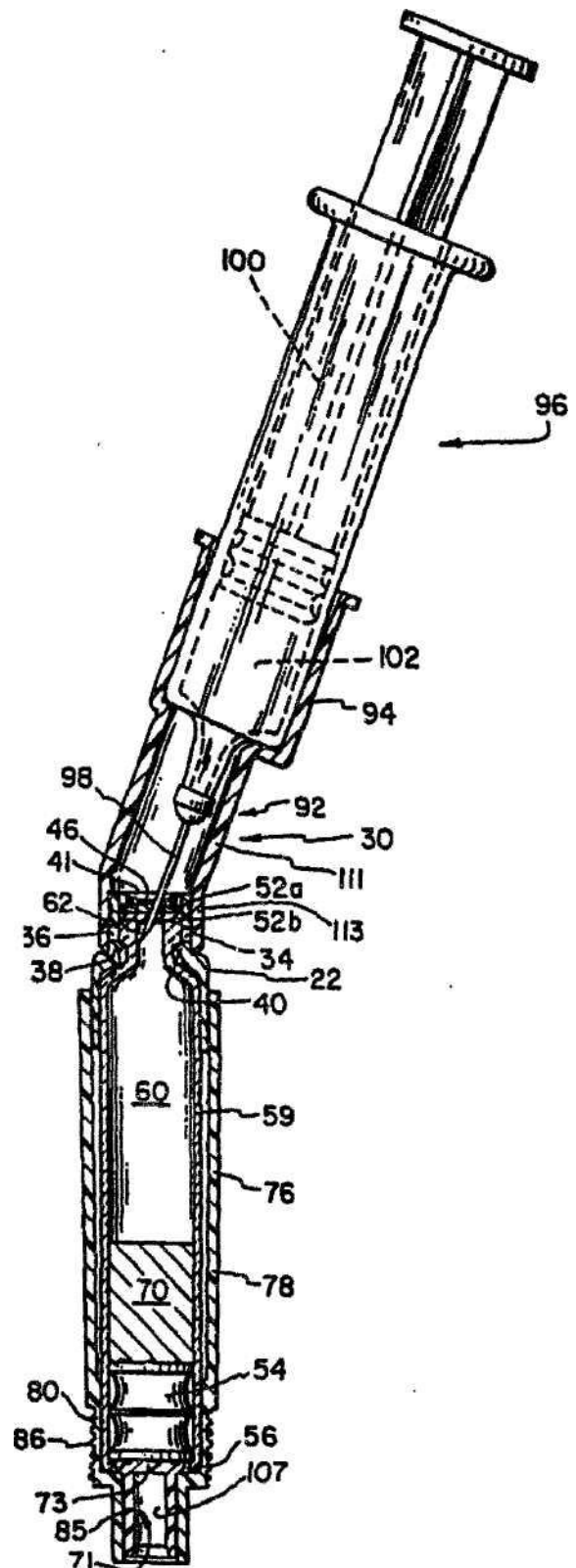


Фиг. 5

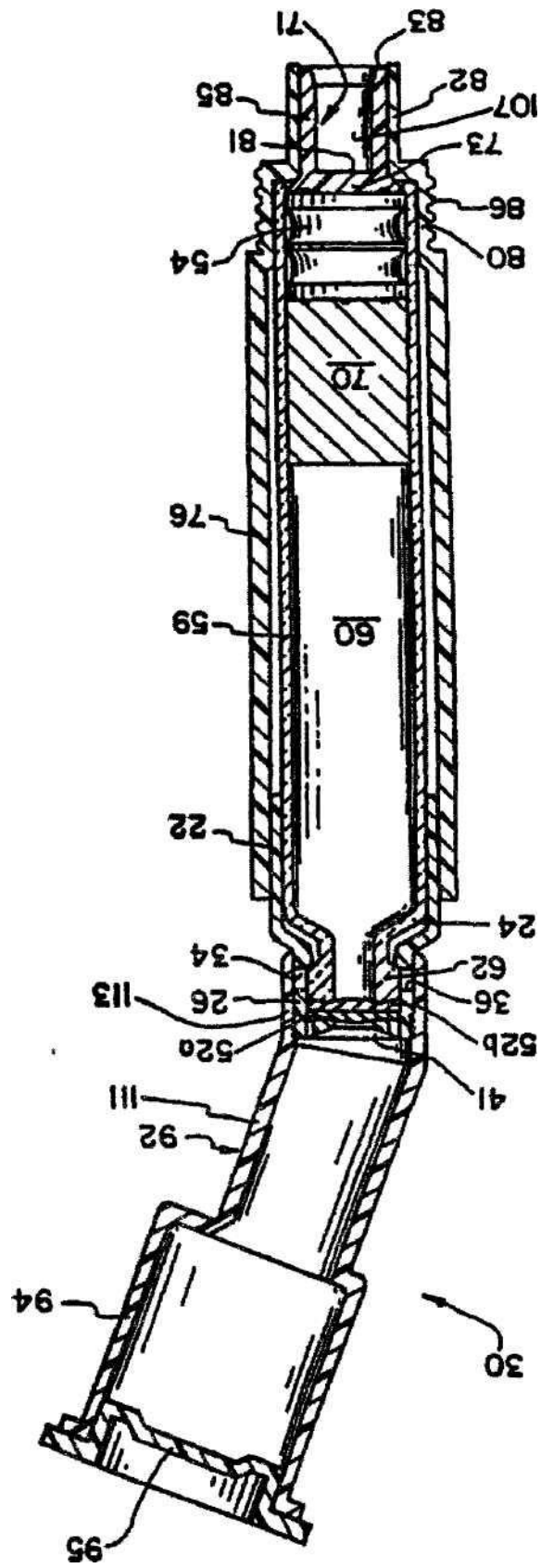


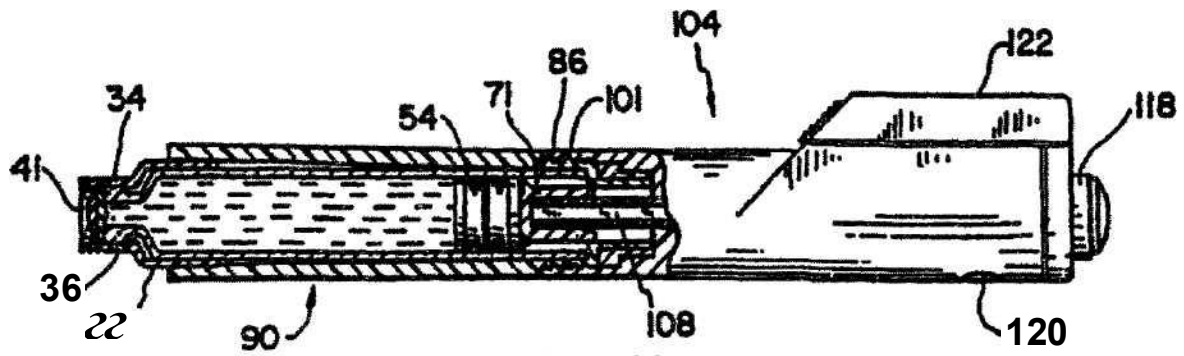


ФИГ. 8

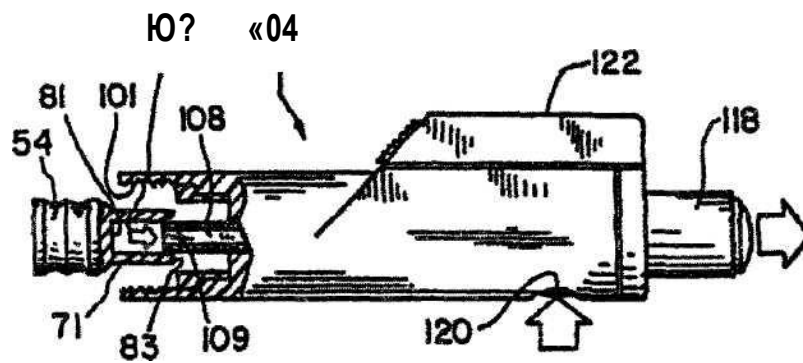


ФИГ. 9

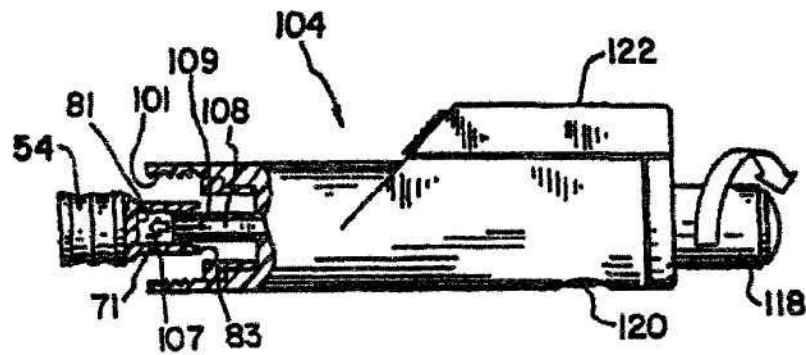




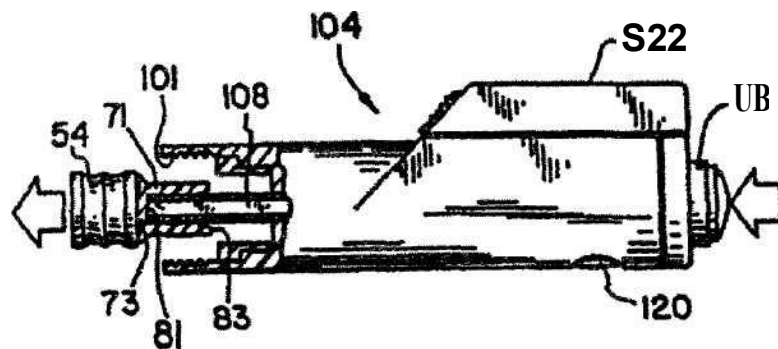
**Фиг. 11**



**Фиг 12**



**Фиг. 13**



Фиг. 14

---

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)  
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26  
(044) 295-81-42, 295-61-97

---

Підписано до друку С<sup>^</sup>,О<sup>^</sup> 2001 р. Формат 60х84 1/8.  
Обсяг Ј#Хобл -вид. арк. Тираж 50 прим Зам 4Об

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180. (044)  
268-25-22

---

