



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No. 05-29 248

54 TÍTULO Envases sellados y metodos para su
fabricación y llenado

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL B65B 1/04 B65D

71 SOLICITANTE Medical instill technologies , inc

DOMICILIO Stanford cre Estados Unidos

74 APODERADO Dilia Maria Rodriguez D' Aleman

22 BOGOTÁ, D. C., Abril -05- 2005

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

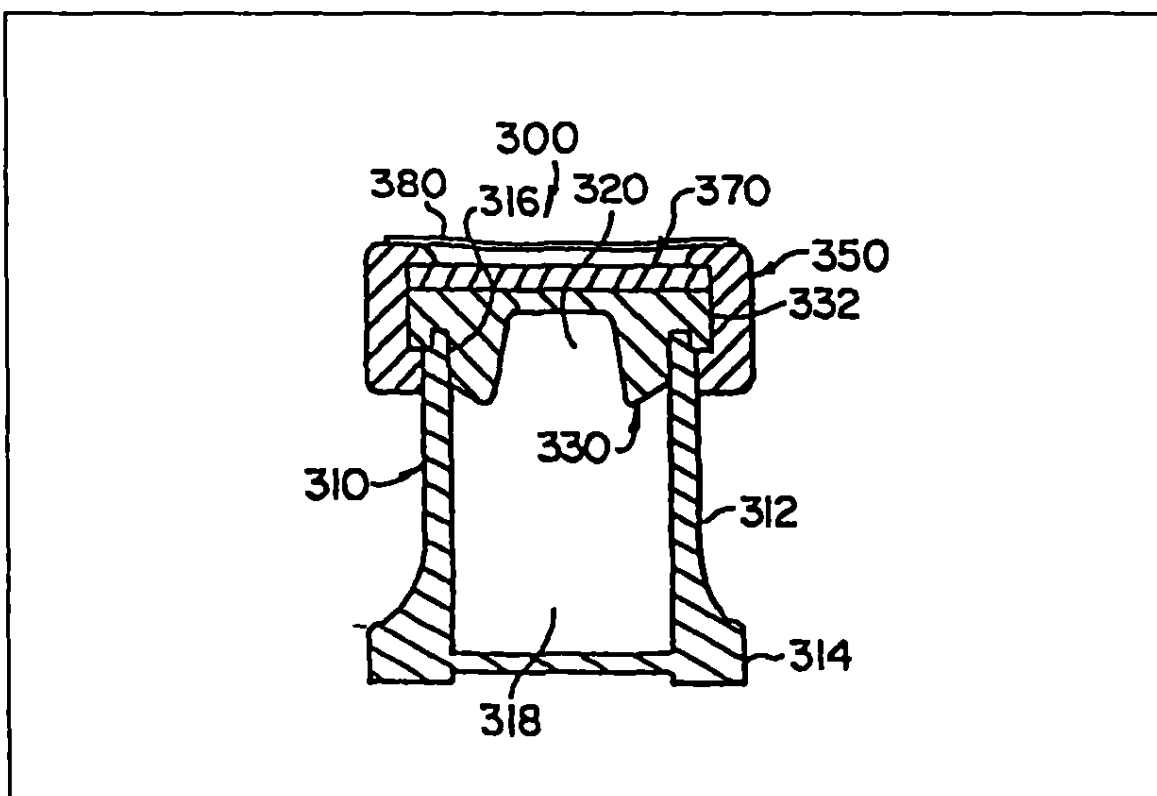
1) SOLICITUD DE			
☒ Patente de invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I		☒ Capítulo II	
2) S LICITANTE (71)	Nombre MEDICAL INSTILL TECHNOLOGIES, INC		IDENTIFICACIÓN C C ☐ NIT ☐ C E ☐ OTRO ☐ Cual _____ NÚMERO _____
	Dirección 419 West Avenue, Stamford, CT 06902, Estados Unidos		
	Nacionalidad o domicilio Stamford, CT, Estados Unidos		
	Lugar de constitución CT, Estados Unidos		
	Teléfono E Mail	Fax	
3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre DILIA MARIA RODRIGUEZ D ALEMAN		IDENTIFICACIÓN C C ☒ NIT ☐ C E ☐ OTRO ☐ NUMERO 41 654 882 TP 20824 CSJ
	Dirección Carrera 11 N° 93-43 Of 404 Bogotá D C		
	Teléfono 6350835 Fax 6350824 E Mail clarkemodet@clarkemodet.com.co		
4) INVENTOR (ES) (72)	Nombre 1 PY, Daniel, 2 ASSION, Norbert M		
	Dirección 419 West Avenue, Stamford, CT 06902, Estados Unidos, 2 23 Cynthia Lane, Shelton, CT 06484		
Nacionalidad o Domicilio 1 Francés, 2 Alemán			
5) PCT (86) Solicitud Internacional No PCT/US2003/027545 Fecha Septiembre 3, 2003 Publicación Internacional No WO 2004/026695 A 2 Fecha Abril 1, 2004			
6) Título (54) ENVASES SELLADOS Y MÉTODOS PARA SU FABRICACIÓN Y LLENADO			
7) Clasificación Internacional B65D			
8) PRIORIDAD		33) País de Origen	(32) Fecha
SI ☒ NO ☐		Estados Unidos	Sept. 3, 2002
			(31) Número de Solicitud 60/408,068
9) Comprobante de pag N° 05-21,316 Fecha Marzo 23, 2005			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario Ver reverso de esta pagina			

10)

ANEX S

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Jurídica
- ☐ Poderes si fuera el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud Internacional (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano (Resumen descripción reivindicación, Dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cm
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☒ Otros.
 - 1 Notificación oficinas designadas
 - 2 Información oficinas elegidas
 - 3 Notificación de un cambio
 - 4 Notificación de la recepción del IPEA
 - 5 Notificación de la transmisión del reporte de búsqueda
 - 6 Notificación de la transmisión del documento de prioridad
 - 7 Solicitud PCT

11) FIGURA CARACTERÍSTICA



12) Solicitud concesión de la patente,

NOMBRE DILIA RODRÍGUEZ D ALEMAN

FIRMA

[Handwritten signature]
C C 41 654 882 de Bogota TP 20824 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario Ver reverso de esta pagina

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE 05 - 21,316
FECHA MARZO 23 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 05023240 06003000 Folios 249
Fecha (MM/AA) 2005-04-04 17 03 15
Tramite 011 PCT-PATENT 379 FASE INACI 411 PRESENTA
Dependencia 2626 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
CLARKE NODET Y CO	COLONCONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37996383	23/03/2005	10,831,000 00

C O N C E P T O

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	443,000 00
		TOTAL :	\$ 443,000 00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 April 2004 (01.04.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/026695 A2

(51) International Patent Classification⁷

B65D

(21) International Application Number

PCT/US2003/027545

(22) International Filing Date:

3 September 2003 (03.09.2003)

(25) Filing Language

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data.

60408,068

3 September 2002 (03.09.2002) US

(71) Applicant (for all designated States except US) MEDICAL INSTILL TECHNOLOGIES, INC. [US/US] 419 West Avenue, Stamford CT 06902 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): PY, Daniel [FR/US] 419 West Avenue, Stamford CT 06902 (US).

(74) Agent: GIARRATANA Mark, D. McCarter & English, LLP CityPlace I 185 Asylum Street, Hartford, CT 06103 (US).

(81) Designated States (national) AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

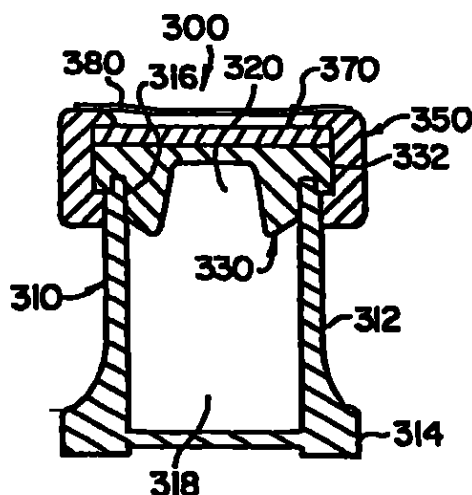
(84) Designated States (regional). ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

Published.

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SEALED CONTAINERS AND METHODS OF MAKING AND FITTING SAME



(57) Abstract: Disclosed is a uniquely configured medicament vial assembly which includes a storage vial, a stopper member and a securing ring. The vial assembly is configured to improve healthcare worker safety by providing a shielded gripping location to aid in the reduction of accidental needle sticks. The storage vial has a body portion which defines an interior chamber for storing a predetermined medicament and a neck portion through which medicament is received into and withdrawn from the interior chamber. The stopper member is inserted into the mouth of the vial and establishes a first seal. The securing ring is engaged with the mouth of the vial and adapted and configured for retaining the stopper member within the vial mouth and effectuating a second seal. The securing ring is formed from a thermoplastic and/or elastic material. Preferably the securing ring is formed by molding the thermoplastic and/or elastic material over a portion of the storage vial and stopper member when engaged within the vial mouth.

SEALED CONTAINERS AND METHODS OF MAKING AND FILLING SAME**Cross Reference to Related Applications**

This application is related to U S Patent Application Serial No. 10/393,966, filed March 21, 2003, entitled "Medicament Vial Having A Heat-Sealable Cap, And Apparatus and Method For Filling The Vial", which is a divisional of similarly titled U S Patent Application Serial No 09/781,846, filed February 12, 2001, now U S Patent No 6,604,561, issued August 12, 2003, which, in turn, claims the benefit of similarly titled U S Provisional Application Serial No 60/182,139, filed on February 11, 2000, and further, this application claims priority on U S Provisional Patent Application No 60/408,068, filed September 3, 2002, entitled "Sealed Containers And Methods Of Making And Filling Same", each of which is hereby expressly incorporated by reference as part of the present disclosure

Field of the Invention

The present invention relates to sealed containers, and more particularly, to containers, such as medicament vials, which have unique spool-like or "diabolo" shaped configurations, and still more particularly, to containers that include a closure device that hermetically seals the container, that can be sterilized using irradiation, such as laser, gamma, e-beam, x-ray or other forms of ionizing radiation, that can be needle filled when sealed to the container, and that can be thermally resealed after needle filling, such as by applying laser radiation to the needle fill hole

Background of the Related Art

Medicaments such as vaccines are often stored in vials prior to use Vials typically include a main body portion that is either cylindrical or spherical in shape and has a neck portion depending therefrom. The neck portion defines a mouth for receiving the medicament into an interior chamber defined in the vial body Normally, the vials are filled with medicament, and then a pre-sterilized cap or closure device is installed to seal the medicament within the vial

The vial cap is typically a two-piece assembly that includes a stopper and a securing ring. The stopper is inserted into the mouth of the vial and is configured to effectuate a circumferential seal The securing ring is engaged with the neck of the vial and at least partially overlies the stopper so as to retain the stopper within the vial mouth. The stopper is made of vulcanized rubber or similar resilient material that neither contaminates nor affects the contained medicament. Vulcanized rubber has been determined to be a safe and effective material for manufacturing vial caps for containing numerous types of medicaments

Vulcanized rubber, however, is infusible, and therefore any needle holes in such caps are not heat-resealable

The securing ring is typically configured such that a portion of the stopper is exposed and can be accessed by a needle, thereby allowing the medicament to be withdrawn.

- 5 Traditionally, securing rings are threadably engaged with the vial or affixed therewith by a metal crimping technique. In applications such as healthcare, a crimped metal securing ring is frequently preferred, since a crimped ring provides a mechanism for assuring that the vial has not been opened or compromised subsequent to being filled or sterilized.

Referring to FIG 1, a prior art cap for a medicament vial is designated generally by
10 reference numeral 10. The cap 10 includes a vulcanized rubber stopper 12, which is slidably received within the open end or mouth 8 of a cylindrical vial body 14. The vial body 14 is made of glass or like material, and it defines a chamber 16 for receiving medicament. An aluminum locking ring 18 surrounds the periphery of the stopper 12 and vial 14, and is crimped in place to secure, connect and seal the cap 10 to the vial body 14. The locking ring
15 18 includes a central aperture which affords limited access to the stopper 12.

In order to fill such prior art vials with a sterile fluid or other substance, such as a medicament, it is typically necessary to sterilize the unassembled components of the vial, such as by autoclaving the components and/or exposing the components to gamma radiation. The sterilized components then must be filled and assembled in an aseptic isolator or a sterile
20 filling machine. In some cases, the sterilized components are contained within multiple sealed bags or other sterile enclosures for transportation to the sterile filling machine. In other cases, the sterilization equipment is located at the entry to the sterile filling machine. In a filling machine of this type, every component is transferred sterile into the isolator, the storage chamber of the vial is filled with the fluid or other substance, the sterilized stopper is
25 assembled to the vial to plug the fill opening and hermetically seal the fluid or other substance in the vial, and then the crimping ring is assembled to the vial to secure the stopper thereto.

One of the drawbacks associated with such prior art vials, and processes and equipment for filling such vials, is that the filling process is time consuming, and the processes and equipment are expensive. Further, the relatively complex nature of the filling processes and
30 equipment can lead to more defectively filled vials than otherwise desired. For example, typically there are at least as many sources of failure as there are components. In many cases, there are complex assembly machines for assembling the vials or other containers that are located within the aseptic area of the filling machine that must be maintained sterile. This type

of machinery can be a significant source of unwanted particles. Further, such isolators are required to maintain sterile air within a barrier enclosure. In closed barrier systems, convection flow is inevitable and thus laminar flow, or substantially laminar flow, cannot be achieved. When operation of an isolator is stopped, a media fill test may have to be performed which can last for several, if not many days, and can lead to repeated interruptions and significant reductions in production output for the pharmaceutical or other product manufacturer that is using the equipment. In order to address such production issues, government-imposed regulations are becoming increasingly sophisticated and are further increasing the cost of already-expensive isolators and like filling equipment. On the other hand, governmental price controls for injectables and vaccines, including, for example, preventative medicines, discourage such major financial investments. Accordingly, there is a concern that fewer companies will be able to afford such increasing levels of investment in sterile filling machines, thus further reducing competition in the injectable and vaccine marketplaces.

In order to address these and other concerns, the present inventor has determined that it would be desirable to manufacture and fill vials by first assembling the stopper to the vial, sterilizing the assembled stopper and vial, such as by irradiation, and then filling the assembled vial by inserting a needle or like injection member through the stopper and introducing the medicament through the needle into the sterilized vial. One problem encountered with this approach, however, is that when the needle or like injection member is inserted through the stopper and then withdrawn, it leaves a tiny hole in the stopper. The material of the stopper is resilient in order to reduce the diameter of the hole, and therefore the hole is usually small enough to keep the medicament from leaking out. However, the hole typically is not small enough to prevent air or other gases from passing through the hole and into the vial, and therefore such holes can allow the medicament to become contaminated or spoiled.

It has been a practice in the pharmaceutical fields to add preservatives to medicaments, such as vaccines, in order to prevent spoilage of the medicaments upon exposure to air or other possible contaminants. Certain preservatives, however, have been determined to cause undesirable effects on patients. Consequently, many medicaments, including vaccines, are preservative free. These preservative-free medicaments, and particularly preservative-free vaccines, are subject to contamination and/or spoilage if contained within a vial wherein the stopper has a needle hole as described above.

As noted above, it is difficult to maintain the sterility of stoppers and vials during the transportation, storage and assembly process. There is a need, therefore, for vials and stoppers

which can be assembled and then sterilized as a unit prior to filling the vial assembly with medicament. Although crimped metal rings provide a mechanism for ensuring that the vial has not been compromised, the metal ring does not allow the vial assembly to be easily sterilized as a unit by using a gamma sterilization technique or similar process. A metal ring complicates the gamma sterilization process. Due to the density of the material, shadows (i.e., areas where the gamma radiation is prevented from passing through the material) are created which reduces the assurance that the interior storage cavity has been completely sterilized. Also, the handling of the metal rings during the assembly process can create dust and/or other particulates that can contaminate the clean environment established for vial assembly and filling.

Additionally, the shape of conventional medicament vials can be disadvantageous from a safety and/or handling perspective. For example, when a healthcare worker is withdrawing medicament from the vial, his/her fingers must grasp the cylindrical or spherical vial body. In conventional vials, the vial body has an outer diameter that is greater than the outer diameter of the cap or closure. If the needle slips off of the cap due, for example, to the relative placement of the fingers with respect to the cap, the healthcare worker's fingers are positioned in the slip path of the needle and therefore are likely to be pierced, causing a variety of safety concerns. In addition, such conventional vials have a relatively high center of gravity making them prone to tipping during handling, and further, define shapes and/or configurations that are not always well suited for needle filling and/or automated handling in such needle filling and laser or other thermal resealing machines.

Accordingly, it is an object of the present invention to overcome one or more of the above-described drawbacks and disadvantages of the prior art.

Summary of The Invention

One aspect of the present invention is directed to a vial assembly for storing a substance, such as a medicament, comprising a body defining an opening, and a chamber in fluid communication with the opening for receiving therein the substance. The body defines a base, a mid-portion, and an upper portion axially spaced from the base on an opposite side of the mid-portion relative to the base. Each of the base and upper portion define a laterally-extending dimension that is greater than a maximum laterally-extending dimension of the mid-portion. In a currently preferred embodiment of the present invention, each of the base, mid-portion and upper portion are approximately circular in cross section, and a maximum diameter of each of the base and upper portion is greater than a maximum diameter of the mid-portion to thereby define an approximate diabolo or spool shape. Preferably, the vial assembly includes a

plastic tamper-resistant portion that is fixedly secured to the body and extends at least partially over the stopper for preventing unnoticeable removal of the stopper

In one embodiment of the present invention, the stopper includes a heat resealable portion overlying a substantially infusible portion. In another embodiment of the present invention, the stopper is a thermoplastic stopper defining a needle penetration region that is pierceable with a needle to form a needle aperture therethrough, and is heat resealable to hermetically seal the needle aperture by applying laser radiation at a predetermined wavelength and power thereto. The stopper comprises a thermoplastic body defining (i) a predetermined wall thickness in an axial direction thereof, (ii) a predetermined color and opacity that substantially absorbs the laser radiation at the predetermined wavelength and substantially prevents the passage of the radiation through the predetermined wall thickness thereof, and (iii) a predetermined color and opacity that causes the laser radiation at the predetermined wavelength and power to hermetically seal a needle aperture formed in the needle penetration region thereof in a predetermined time period of less than approximately 2 seconds and substantially without burning the needle penetration region.

Another aspect of the present invention is directed to a method comprising the following steps

- (i) providing a vial including a body defining an opening, a chamber in fluid communication with the opening for receiving therein a predetermined substance, a base, a mid-portion, and an upper portion axially spaced from the base on an opposite side of the mid-portion relative to the base, wherein each of the base and upper portion define a laterally-extending dimension greater than a maximum laterally-extending dimension of the mid-portion, and a heat-resealable stopper fusible in response to the application of thermal energy thereto,
- (ii) prior to filling the vial with substance, assembling the stopper and vial and forming a substantially gas-tight seal between the stopper and vial,
- (iii) sterilizing the empty assembled stopper and vial,
- (iv) supporting the vial with a vial support including a mounting surface in engagement with the mid-portion of the vial, an upper surface located on one side of the mounting surface, and a lower surface located on another side of the mounting surface,
- (v) penetrating the stopper with a needle coupled in fluid communication with a source of predetermined substance,

(vi) introducing the predetermined substance through the needle and into the interior of the vial,

(vii) withdrawing the needle from the stopper; and

(viii) applying sufficient thermal energy to the penetrated region of the stopper to fuse the penetrated region and form a substantially gas-tight seal between the penetrated region and the interior of the vial.

One advantage of the preferred embodiments of the present invention is that the vial defines a diabolo or spool-like shape, thus facilitating the prevention of accidental needle sticks during use and otherwise facilitating handling of the vial during filling and other processing.

Another advantage of certain preferred embodiments of the present invention is that the stopper and vial may be assembled without human intervention and prior to filling to thereby form hermetically sealed, empty vials that may be sterilized and maintained in the sterilized condition prior to filling. Yet another advantage of certain preferred embodiments of the present invention is that the plastic or like tamper-resistant portion allows the empty vials to be sterilized, such as by the application of gamma, e-beam or other radiation thereto

Other advantages of the present invention, and/or the disclosed embodiments thereof, will become more readily apparent in view of the following detailed description of currently preferred embodiments and accompanying drawings.

Brief Description of the Drawings

So that those having ordinary skill in the art to which the present application appertains will more readily understand how to make and use the same, reference may be had to the drawings wherein.

FIG 1 is a cross-sectional view of a prior art cap for a medicament vial,

FIG 2 is a cross-sectional view of a resealable stopper that may be employed in vial assemblies embodying the present invention,

FIG 3 is a cross-sectional view of the resealable stopper of FIG 2 shown with an injection needle or syringe inserted through the stopper for introducing medicament into the vial, and a venting needle or syringe inserted through the stopper for venting the vial during filling of the medicament,

FIG 4 is a cross-sectional view of another embodiment of the resealable stopper and vial,

FIG 5 is a cross-sectional view of the crimpable locking member of FIG 4 for securing the resealable cap to the vial,

9
§

FIG 6 is a cross-sectional view of the base portion of the resealable stopper of FIG 4 made of a material compatible with the predetermined medicament to be sealed within the vial, such as vulcanized rubber,

5 FIG 7 is a cross-sectional view of the resealable portion of the stopper of FIG 4 formed of a material that is fusible in response to the application of thermal energy thereto in order to hermetically re-seal the stopper after inserting and removing a filling needle or like instrument therethrough,

10 FIG 8 is an enlarged, partial, cross-sectional view of the resealable portion of FIG 7 and showing the penetrable portion thereof for receiving a needle or like instrument therethrough,

FIGS 9A through 9C are somewhat schematic, cross-sectional, sequential views illustrating an exemplary apparatus and method for sterilizing the resealable stoppers of the vials of the present invention by direct heat cauterization prior to introducing the filling needle or like instrument therethrough,

15 FIG 10 is a somewhat schematic, partial, cross-sectional view of an apparatus for sterilizing the resealable stoppers of the vials of the present invention by laser cauterization prior to introducing the filling needle or like instrument therethrough,

20 FIG 11 is a somewhat schematic, partial, cross-sectional view of an apparatus for needle filling the vial assemblies of the present invention with a predetermined medicament or other substance to be contained therein,

FIGS 12A through 12D are somewhat schematic, cross-sectional, sequential views illustrating an apparatus and method for hermetically sealing the penetrated region of the resealable stoppers of the vials of the present invention by direct heat sealing after withdrawing the filling needle therefrom,

25 FIGS 13A through 13C are somewhat schematic, cross-sectional, sequential views illustrating an apparatus and method for hermetically sealing the penetrated region of the resealable stoppers of the vials of the present invention by laser sealing after withdrawing the filling needle therefrom,

FIG 14A is a side elevational view of a vial embodying the present invention,

30 FIG 14B is a cross-sectional view of the vial of FIG 14A taken along line 14B-14B and illustrating a three-piece closure assembly partially inserted into the mouth of the vial, wherein the closure assembly includes a stopper, a heat-resealable portion and an over-molded securing or locking ring,

FIG 14C is a cross-sectional view of the over-molded vial of FIG 14B taken along line 14C-14C thereof, wherein the vial has a relatively enlarged base portion,

FIG 15 is a cross-sectional view of another vial embodying the present invention, and including a closure or cap wherein the over-molded securing ring is formed in an annular
5 recess defined between the outer periphery of the stopper and the vial body;

FIGS 16A and 16B illustrate representative sequential views of an exemplary over-molding process for making over-molded vials embodying the present invention,

FIGS 17A through 17C are cross-sectional, sequential views of an alternate over-molding process for making over-molded vials embodying the present invention, wherein both
10 the vial closure and the base portion of the vial are formed by injection molding;

FIG 18 is a cross-sectional view of another vial embodying the present invention wherein the base and locking ring are snap fit to the vial body, and the tamper-resistant cover is snap fit to the locking ring;

FIG 19 is a cross-sectional view of another vial embodying the present invention
15 wherein the stopper and securing ring are formed using a sequential molding process,

FIG 20 is a cross-sectional view of the stopper of the vial of FIG 19,

FIG 21 is a cross-sectional view of the stopper and securing ring of the vial of FIG 19,

FIG 22A is a perspective view of the vial of FIG 18 with the tamper-resistant cover removed,

20 FIG 22B is a perspective view of the vial of FIG 18 including the tamper-resistant cover fixedly secured thereto,

FIG 22C is a perspective view of the vial of FIG 18 illustrating the frangible portion of the tamper-resistant cover flipped upwardly to expose the rescalable stopper and allow same to be penetrated with the needle of a syringe to withdraw the medicament of other substance
25 contained within the vial into the syringe,

FIG 23 is a side elevational view of another vial embodying the present invention wherein the locking ring, cover and base are connected together by ultrasonic welding,

FIG 24 is a cross-sectional view of the vial of FIG 23,

FIG 25 is a partially exploded, perspective view of the vial of FIG 23,

30 FIG 26 is a perspective view of the vial assembly of FIG 23 with the tamper-resistant cover removed,

FIG 27 is an exploded, perspective view of the vial of FIG 23,

FIG 28 is partially cut-away, perspective view of the vial of FIG 23,

FIG 29 is a cross-sectional view of another vial embodying the present invention,

FIG 30 is a perspective, exploded view of the vial of FIG 30,

FIG 31 is a perspective, partial, cut-away view of the vial of FIG 30,

FIG 32 is a perspective, partly exploded view of a needle manifold used in a needle
5 filling module of a sterile filling machine for needle filling the vials with a medicament or
other substance to be contained therein,

FIG 33 is a front perspective view of the needle manifold of FIG 32 located in an "up"
position within a sterile enclosure of a sterile filling machine, and with a plurality of vials
mounted within a transport system including a star wheel and associated guide, that are aligned
10 with the needles and ready for needle filling,

FIG 34 is a front perspective view of the needle manifold and transport system of FIG
33 showing the needle manifold in a "down" position with the needles penetrating the
resealable stoppers of the vials and filling the interiors of the vials with a medicament or other
substance to be contained therein,

15 FIG 35 is a rear perspective view of the needle manifold and transport system of FIG
33 showing the needle in the "down" or fill position,

FIG 36 is a perspective view of a laser sealing and infrared sense manifold mounted
downstream of the needle manifold of FIGS 32-35 in a sterile enclosure of a sterile filling
machine for laser resealing the needle holes in the filled vials,

20 FIG 37 is a partly exploded, end elevational view of a module including a needle
manifold, laser optic assemblies, and sensors, for needle filling and laser resealing the vials
therein, and with some parts removed for clarity;

FIG 38 is an end elevational view of the module of FIG 37 showing the needle
manifold clamped to the drive plate, and with some parts removed for clarity,

25 FIG 39A is an end elevational view of the module of FIG 37, with parts removed for
clarity, without any vials received within the module, and showing the needles in the "up"
position,

FIG 39B is an end elevational view of the module of FIG 39A showing vials received
within the module and ready to be needle pierced and filled,

30 FIG 39C is an end elevational view of the module of FIG 39A showing the needle
manifold in the "down" position with the needles piercing the resealable stoppers for allowing
the medicament or other substance to be pumped through the needles to fill the vials,

FIG 40A is an end elevational view of the module with parts removed for clarity, and showing an exemplary laser optic assembly and sensor;

FIG 40B is an end elevational view of the module of FIG 40A showing the needle piercing the resealable stopper to, in turn, fill the interior chamber of the respective vial with a medicament or other substance to be contained therein,

FIG 40C is an end elevational view of the module of FIG 40A showing the needle removed from the resealable stopper, the laser beam being transmitted onto the penetration point of the needle, and the IR sensor sensing the temperature of the resealed portion of the stopper to ensure the integrity of the seal,

FIG 41 is a partly exploded view of the needle manifold of the module with some parts removed for clarity,

FIG 42 is a perspective view of the module showing an e-beam unit mounted within the module for sterilizing selected surfaces of the vial and needles located within the module chamber, and with the needle manifold and other parts removed for clarity;

FIG 43 is a top plan, somewhat schematic view of the module mounted adjacent to a screw-type conveyor for driving the vials through the module;

FIG 44 is a top plan, somewhat schematic view of the module mounted adjacent to a closed-loop conveyor, an inlet conveyor for transferring the empty vials onto the closed loop conveyor, and an outlet conveyor for receiving the filled and resealed vials,

FIG 45 is a cross-sectional view of another vial embodying the present invention wherein the filling needle may penetrate the stopper in a marginal portion of the penetrable region of the stopper at an acute angle relative to the axis of the vial, and the resealed portion of the stopper may be concealed under the tamper-resistant cover upon removing the frangible portion thereof;

FIG 46 is an upper perspective view of the vial of FIG 45 with the tamper-resistant cover removed,

FIG 47 is another cross-sectional view of the vial of FIG 45 including the tamper-resistant cover secured thereto, and illustrating the manner in which the laser resealed portion of the stopper is visually concealed under the tamper-resistant cover upon removal of the frangible portion thereof; and

FIG 48 is an upper perspective view of the vial of FIG 45

Detailed Description of the Currently Preferred Embodiments

Reference is now made to the accompanying figures for the purpose of describing, in detail, preferred embodiments of the present disclosure. The figures and accompanying detailed description are provided as examples of the disclosed subject matter and are not intended to limit the scope thereof.

Turning to FIG 2, a heat-rescalable cap or stopper that may be used in the vials of the present invention is indicated generally by the reference numeral 110. The cap 110 includes a resilient base 112 made of vulcanized rubber or like material which is known to those of ordinary skill in the pertinent art, and acceptable for use in the manufacture of end caps or the portions thereof placed in contact with, or otherwise exposed to medicaments or other substances to be contained in the vials, such as vaccines. The base 112 defines a lower peripheral wall 115 shaped and dimensioned to be slidably received within the open end of a vial 114. The vial 114 may be made of any of numerous different types of glass or plastic, or any other material that is currently or later becomes known for use in connection with making vials, such as vials for storing medicaments or other substances. The vial 114 defines therein a chamber 116 for receiving medicament. As described further below, the vial preferably defines a "dabolo" or spool-like shape to, for example, facilitate handling of the vial during sterilization, filling and/or other processing of the vial, and during use of the vial. The base 112 of the cap 110 further defines an upper peripheral wall 117 also shaped and dimensioned to be slidably received within the open end of the vial 114, and a peripheral sealing flange 118 projecting outwardly from the upper end of the peripheral wall 117. The vial 114 defines at its open end a peripheral flange 120. As shown in FIGS 2 and 3, the peripheral flange 118 of the base 112 sealingly engages the peripheral flange 120 of the vial 114 to seal the interface between the cap and vial. The base 112 further defines an upper recess 122 formed within the upper peripheral wall 117, and an annular rim 124 projecting inwardly from the upper end of the peripheral wall.

A rescalable portion 126 is fixedly received within the upper recess 122 of the base 112 to form the assembled cap 110. The rescalable portion 126 defines an upper peripheral flange 128, an annular recessed portion or recess 130, and a base 132 located on the opposite side of the annular recess 130 relative to the flange, and projecting outwardly from the recess. As can be seen in FIGS 2 and 3, the annular recess 130 and base 132 of the rescalable portion 126 are dimensioned and shaped complementary to (or define the mirror image of) the interior surfaces of the upper recess 122 and annular rim 124 of the base 112. Accordingly, the rescalable

portion 126 is pressed, snapped or otherwise received within the upper recess 122 such that the annular rim 124 is received within the annular recess 130 to thereby fixedly secure the resealable portion within the base

The resealable portion 126 is preferably made of a resilient polymeric material, such as a blend of a first polymeric material sold under the registered trademark KRATON® or DYNAFLEX® and a second material in the form of a low-density polyethylene, such as the polyethylene sold by Dow Chemical Co. under the trademarks ENGAGE™ or EXACT™. In some embodiments, the first and second materials are blended within a range of about 50:50 by weight to about 90:10 by weight (i.e., first material: second material). In one embodiment, the blend of the first and second materials is about 50:50 by weight. The benefits of the preferred blend over the first material by itself are improved water or vapor barrier properties, and thus improved product shelf life, improved heat sealability, a reduced coefficient of friction, improved moldability or mold flow rates, and a reduction in hysteresis losses. As may be recognized by those skilled in the pertinent art, these numbers and materials are only exemplary, however, and may be changed if desired or otherwise required.

An important feature of the resealable portion 126 is that it be resealable to form a gas-tight seal after inserting a needle, syringe or like injection member through the resealable member. Preferably, the resealable portion can be sealed by heating the area punctured by the needle as described further below. One advantage of the blended polymer described above is that it is known to minimize the degree to which the medicament can be absorbed into the polymer in comparison to either KRATON® or DYNAFLEX® itself.

An aluminum locking or crimping ring 134 defining an upper peripheral flange 136 and a lower peripheral flange 138 may be mounted over the end cap 110 and vial 114. The upper and lower flanges 136 and 138, respectively, of the locking ring are crimped or otherwise pressed against the adjacent surfaces of the cap and vial to press the sealing flanges of the cap against the vial and thereby maintain a fluid-tight and/or gas-tight seal between the cap and vial. Alternatively, the locking ring may be formed of a non-metallic material, such as a plastic material, that may be snap-fit to the underside of the peripheral flange 120, or otherwise secured to the flange of the vial body, as described further below.

As shown in FIG. 3, the heat-resealable cap 110 is shown with a hypodermic or other type of needle 140 inserted through the resealable portion 126 and the resilient base 112 in order to dispense medicament into the chamber 116 of the vial. A venting needle 142 likewise may be inserted through the resealable portion 126 and the resilient base 112 in order to allow

gas to escape from the vial 114 as the medicament is deposited into the vial. Alternatively, the needle 140 may define one or more axially-elongated grooves in an outer surface thereof to allow gas within the vial to vent therethrough and thereby eliminate the need for the venting needle 142, or the needle may take the form of a "double" or "multi" lumen needle wherein the one lumen of the needle delivers the medicament or other substance to be contained within the vial, and another lumen permits the gas displaced by the medicament or other substance to flow out of the vial. The apparatus and method for dispensing medicament or other substances into the vial may take a form as shown in U S Patent No. 5,641,004 to Daniel Py, issued June 24, 1997, and more preferably, may take a form as shown in U S Provisional Patent Application No. 60/484,204, filed June 30, 2003, entitled "Medicament Vial Having A Heat-Scalable Cap, And Apparatus And Method For Filling The Vial", each of which is hereby expressly incorporated by reference as part of the present disclosure.

In operation, the resealable portion 126 is inserted into the base 112, and the assembled end cap 110 is slidably inserted into the open end of the vial 114. The locking ring 134 is then crimped in place to lock the cap 110 to the vial and maintain the gas-tight seal at the interface of the cap and vial. The assembled cap 110 and vial 114 preferably are then sterilized, such as by exposing the assembly to irradiation, such as laser, beta, gamma or e-beam radiation, in a manner known to those of ordinary skill in the pertinent art. The medicament-dispensing needle 140 is then inserted through the resealable portion 126 and the resilient base 112 until the free end of the needle is received into the chamber 116 of the vial to, in turn, dispense medicament into the chamber. The venting needle 142 is likewise inserted through the resealable portion 126 and the resilient base 112 in order to draw gas from the sealed vial as the liquid medicament is deposited within the chamber of the vial. Once the medicament has been deposited within the chamber of the vial, the needles 140 and 142 are withdrawn from the cap 110, and as described further below, a heat or other energy source is applied to the portions of the resealable portion 126 punctured by the needles 140 and 142 to, in turn, seal the punctured areas and hermetically seal the medicament within the vial.

One advantage of the illustrated vial assemblies is that the stopper may be resealed following the deposit of medicament into the interior of the vials, thereby rendering the vials particularly suitable for use with preservative-free medicaments, such as preservative-free vaccines. Accordingly, a further advantage of the illustrated vial assemblies is that the medicament need not contain a preservative, and therefore the above-described drawbacks and disadvantages of such preservatives can be avoided.

Another advantage of the illustrated vial assemblies is that the medicament within the sealed chambers of the vials is not contaminated or otherwise affected by impurities or other agents in the atmosphere where the vial is stored or transported.

In FIGS 4 through 8 another resealable stopper or cap that may be employed in the
5 vials of the present invention is indicated generally by the reference numeral 210. The
resealable stopper 210 is essentially the same as the stopper 110 described above, and therefore
like reference numerals preceded by the numeral "2" instead of the numeral "1" are used to
indicate like elements. As shown best in FIGS 4 and 6, the base 212 of the cap defines on the
interior side of its upper peripheral wall 217 an annular groove 230. As shown best in FIGS 4
10 and 7, the resealable portion 226 defines on the peripheral surface of its base 232 an annular
raised portion or protuberance 224 dimensioned to be frictionally received within the
corresponding annular groove 230 of the base 212 to thereby secure the resealable portion to
the base. As shown in FIG 6, the base 212 further defines on the exterior side of its lower
peripheral wall 215 a plurality of raised annular portions or protuberances 244 axially spaced
15 relative to each other for frictionally engaging the interior wall of the vial 214 to thereby secure
the cap within the vial and facilitate maintaining a hermetic seal between the cap and vial. As
shown best in FIGS 7 and 8, the resealable portion 226 defines on its top surface an annular
raised portion or protuberance 246 defining a circular surface portion 248 therein for receiving
a filling needle or like instrument, as described further below. As shown in FIG 5, the locking
20 or crimping ring 234 defines a central aperture 250 in its upper side for receiving therethrough
the annular raised portion 246 of the resealable portion 226.

Preferably, the resealable cap 210 and vial 214 are assembled and the locking ring 234
is crimped or otherwise secured in place as described above and shown in FIG 4 prior to
introducing any medicament or other fluid into the vial. Then, one or more of the empty
25 cap/vial assemblies are enclosed, sterilized, and may be transported in accordance with the
teachings of the present inventor's commonly owned U.S. Patent No. 5,186,772, entitled
"Method Of Transferring Articles, Transfer Pocket And Enclosure", and/or U.S. Patent
Application Serial No. 10/241,249, entitled "Transfer Port And Method For Transferring
Sterile Items", filed September 10, 2002, each of which is hereby expressly incorporated by
30 reference as part of the present disclosure. The empty cap/vial assemblies may be placed in an
internal bag or "pocket" which is closed and, if desired, provided with a sterilization indicator.
Then, the internal pocket may be placed within a transfer pocket including a sealing frame
defining an annular groove on a peripheral surface thereof. The transfer pocket is stretched

over the surface of the frame and closed by an elastic band overlying the transfer pocket and received within the peripheral groove. The transfer pocket likewise may include therein a sterilization indicator. Preferably, the assembled transfer and internal pockets are sealed within an "external" pocket and the assembled pockets are subject to sterilization, such as by exposure to gamma radiation, to sterilize the pockets and the empty cap/vial assemblies within the pockets. The transfer pockets then can be used to store and/or transport the sterilized assemblies to a filling system without contaminating the sterilized assemblies. As further described in the above-mentioned patent and patent application, the filling system is located within a sterile enclosure, and the empty vials are introduced into the enclosure by removing and discarding the external pocket, and connecting the sealing frame of the transfer pocket to a window or transfer port of the enclosure. As further disclosed in the above-mentioned patent and patent application, an adhesive material is preferably superimposed on the sealing frame for securing the transfer pocket to the transfer port of the filling system enclosure. Prior to releasing the vial assemblies into the filling system enclosure, the sterilization indicators may be checked in order to ensure that the sterile condition of the vial assemblies were maintained throughout storage and transfer. As described in the above-mentioned patent and patent application, the portion of the transfer pocket overlying the frame is then cut away and simultaneously sterilized along the trimmed surfaces to destroy any microorganisms or germs thereon, and to allow the internal pocket to be received through the transfer port and into the enclosure.

Once received within the enclosure, the internal pocket is opened and the empty vial assemblies are removed and loaded into a filling machine located within the sterile enclosure. Once loaded into the filling machine, the resealable portion of each empty vial assembly may be sterilized again in order to further ensure that no contaminants enter the vial during the filling process. The resealable portions of the stoppers may be sterilized at this stage by direct heat cauterization, laser cauterization, or the application of another form of radiation, such as e-beam radiation.

As shown in FIGS. 9A through 9C, an apparatus for cauterizing the resealable stoppers or caps by application of heat thereto is indicated generally by the reference numeral 252. The apparatus 252 comprises a housing 254 mounted over a vial support 256. The vial support 256 may be adapted to hold a single vial, or preferably, is adapted to hold a plurality of vials. The embodiment of the support adapted to hold a plurality of vials defines a channel 258 for receiving therein the vials, and a pair of opposing shoulders 260 formed at the upper edge of

the channel for supporting thereon the flange 220 of the vial. If desired, a vibratory drive (not shown) may be drivingly connected to the support 256 to vibrate the support and, in turn, move the vials through the channel at a predetermined rate. Alternatively, the vial support 256 may be mounted on, or otherwise take the form of a conveyor for moving the vials through the sterile filling machine. As may be recognized by those skilled in the pertinent art based on the teachings herein, however, any of numerous different drive systems that are currently, or later become known, may be equally employed to move the vials through the filling machine

The housing 254 defines a peripheral sealing surface 262 formed on the free end of the housing for sealingly engaging the upper flange surface 236 of each locking member 234. As shown best in FIG 9b, the peripheral sealing surface surrounds the aperture 250 formed through the locking member and exposing the penetrable region 248 of the resealable portion 226 of the stopper. Preferably, the peripheral sealing surface 262 forms a substantially fluid-tight seal between the housing and the stopper. A heating surface 264 projects outwardly from the free end of a central support 266 of the housing for contacting the penetrable surface 248 of the resealable portion and cauterizing the surface. An annular conduit 268 extends about the periphery of the heating surface 264 and is coupled in fluid communication to a vacuum source 270 for drawing air through the conduit and away from the cauterized surface 248, as indicated by the arrows in the Figures. The housing 254 is drivingly connected to a drive source 272 for moving the housing and thus the heating surface 264 into and out of engagement with the exposed penetrable surface portion 248 for cauterizing the surface, as indicated by the arrows in the Figures. As may be recognized by those skilled in the pertinent art based on the teachings herein, the drive source 272 may take the form of any of numerous different types of drive sources that are currently, or later become known, for performing the function of the drive source as described herein, such as a pneumatic drive, or a solenoid-actuated or other type of electric drive. Similarly, the heating surface 264 may take any of numerous different shapes and configurations, and may be heated in any of numerous different ways that are currently or later become known, such as by an electric resistance heater (or "hot wire"). Preferably, however, the heating surface 264 defines a surface shape and contour corresponding to the desired shape and contour of the penetrable surface region 248 of the cap

In the operation of the apparatus 252, and as shown typically in FIG 9A, each vial is first introduced into the cauterizing station with the penetrable surface region 248 of the resealable portion 226 aligned with the heating surface 264. Then, the drive source 272 is actuated to drive the housing 254 downwardly until the peripheral sealing surfaces 262

sealingly engage the upper flange surface 236 of the respective locking member 234, and the heating surface 264 simultaneously engages the exposed penetrable surface portion 248 of the resealable portion 226. The heated surface 264 is maintained at a predetermined temperature, and is held in contact with the exposed surface portion 248 for a predetermined time period, sufficient to cauterize the exposed surface portion. One advantage of the construction of the resealable portion 226 as shown in FIGS. 7 and 8, is that the cauterization process deforms the annular protuberance 246 into a contour conforming to that of the heated surface, thus allowing an operator (or optical or other automatic sensing system) to visually determine whether each cap has been properly cauterized prior to filling. As shown in FIG. 9C, after cauterizing the exposed surface, the drive source 272 is actuated to drive the housing 254 upwardly and out of engagement with the cap, another vial is moved under the housing, and the process is repeated until all desired vials are cauterized. As described further below, upon exiting the cauterizing station of FIGS. 9A through 9C, the vials are preferably then moved into a filling station to promptly fill the sterilized vials. The cauterization and filling stations are preferably mounted within a sterile enclosure with a laminar gas flow through the enclosure to facilitate maintaining the sterile conditions, as described, for example, in the above-mentioned patent and patent application.

In the embodiment illustrated in FIGS. 9A through 9C, the temperature of the heating surface is within the range of approximately 250° C to 300° C, and the cycle times (i.e., the time period during which the heating surface is maintained in contact with the exposed surface 248 of the resealable portion) are within the range of approximately 10 to 30 seconds. The present inventor has determined that these temperatures and cycle times may achieve at least approximately a 6 log reduction in bio-burden testing to thereby effectively sterilize the surface.

In FIG. 10, an alternative apparatus for cauterizing the resealable caps is indicated generally by the reference numeral 274. The apparatus 274 differs from the apparatus 252 of FIGS. 9A through 9C in that the thermal energy required for sterilizing the filling area of the resealable portion is supplied by a laser (referred to herein as "laser cauterization"). The laser cauterization apparatus 274 comprises a laser or other suitable radiation source 276 optically coupled to a scanning mirror 278 mounted over the vial/cap assembly. Although not shown in FIG. 10, the vials are preferably mounted within the same type of support as shown in FIGS. 9A through 9C in order to allow the resealable caps to be rapidly cauterized in succession prior to filling each vial with medicament, as described further below.

In one embodiment, the laser 276 is a commercially available CO₂ or YAG laser. The CO₂ laser operates at a wavelength of approximately 10.6 μm. At this wavelength, absorption of the laser energy is governed in part by the electrical conductivity of the material. Therefore, an insulating material, such as the elastomeric material of the resealable portion 226, absorbs and converts most of the incident energy into thermal energy to cauterize the receiving surface 248. The YAG laser operates at wavelength of approximately 1.06 μm. At this frequency, absorption is governed in part by the lattice atoms. Thus, a clear or transparent polymer with little ionization would be permeable to the laser beam. Accordingly, when employing a YAG laser (as with other laser sources, as described below), it is desirable to add a colorant to the elastomeric material of the resealable portion in order to enhance its absorption of the laser energy. With the YAG laser, the superficial layer of the penetrable region of the resealable portion, and any germs, bacteria or other contaminants thereon, are transformed into plasma to rapidly and thoroughly sterilize the effected surface. If necessary, a UV-filtration coating may be applied to the surfaces of the sterile filling enclosure to prevent the operators from receiving any unnecessary UV exposure.

The present inventor has demonstrated that beam energies in the range of approximately 15 to 30 W are sufficient to effectively cauterize the surface 248 of the elastomeric resealable portion. In addition, bio-burden testing has demonstrated that laser energies of approximately 20W or greater may achieve about a 6.0 log reduction. At these energies, the apparatus may effectively sterilize the surface 248 within a cycle time of approximately 0.5 seconds. Accordingly, a significant advantage of the laser cauterization apparatus and method is that they may involve significantly shorter cycle times than various direct heat methods. Yet another advantage of laser cauterization, is that it involves both a non-contact method and apparatus, and therefore there is no need to be concerned with the cleaning of a contact head or like heating surface.

Turning to FIG. 11, after direct heat or laser cauterization of the resealable portion 226 of each vial, the vial is moved within the support 256 (such as by vibratory drive) into a filling station 280. The filling station 280 includes a needle or like injection member 282 reciprocally mounted over the support 256, as indicated by the arrows in FIG. 11, and axially aligned with the penetrable region 248 of the resealable portion 226 of each vial assembly passing therethrough. A drive source 284 is drivingly connected to the needle 280 for reciprocally driving the needle 282 into and out of engagement with each cap or stopper 210. A medicament or other formulation reservoir 286 is coupled in fluid communication with the

needle 282 for introducing a predetermined medicament or other formulation through the needle and into the vial. In the illustrated embodiment, the needle 282 defines a plurality of fluid conduits therein, including a first fluid conduit 288 for injecting the predetermined medicament or other formulation into the vial, as indicated by the arrow in FIG 11, and a
5 second fluid conduit 290 coupled in fluid communication with a vacuum source 292 for withdrawing air or other gases from the interior cavity 216 of the vial prior to and/or during the filling of the cavity with the medicament or other formulation. In the illustrated embodiment, the needle 282 is a "double lumen" needle, defining a central fluid conduit 288 for injecting the predetermined medicament or other formulation into the vial, and an outer annular fluid
10 conduit 290 for drawing the displaced air or other gases out of the interior cavity of the vial. Alternatively, the outer fluid conduit 290 of the double-lumen needle may be defined by one or more axially-elongated grooves formed in the outer wall of the needle that form fluid-flow passageways between the needle and the pierced portion of the resealable stopper. As may be recognized by those of ordinary skill in the pertinent art based on the teachings herein, the
15 needles used to needle fill the vial assemblies of the present invention may take any of numerous different shapes and/or configurations that are currently known, or later become known for performing the functions of the needles as described herein.

As shown in FIGS 12A through 12D, after filling the vial with the medicament or other formulation and withdrawing the needle 282 from the cap or stopper 210, the penetrated
20 region of the cap defines a needle hole 294 along the path of the withdrawn needle (FIG 12B). Upon withdrawing the needle, the vulcanized rubber base 212 of the stopper is sufficiently resilient to close upon itself in the penetrated region and thereby maintain the vial in a sealed condition. However, as described above, vapors, gases and/or liquid may be allowed over time to pass through the needle hole of the vulcanized rubber base, and therefore each vial/cap
25 assembly is passed through a sealing station, as shown typically in FIG 12C, to heat seal the resealable portion 226 of the cap promptly after withdrawing the needle therefrom. As shown typically in FIG 12C, a heated member or surface 264 may be reciprocally mounted over, and axially aligned with the penetrable region 248 of the vial/cap assembly received within the filling station. A drive source 272 is drivingly connected to the heated member 264 to
30 reciprocally drive the heated member into and out of engagement with the resealable portion of each cap. As shown typically in FIG 12C, the heated member 264 is maintained at a sufficient temperature, and maintained in engagement with the penetrated region of the resealable portion 226 to fuse the elastomeric material and hermetically seal the needle hole 294. As a result, and

as shown typically in FIG 12D, the needle hole is eliminated from the exterior region of the resealable portion to thereby maintain a hermetic seal between the cap and vial.

As may be recognized by those skilled in the pertinent art based on the teachings herein, the drive source and heating member/surface of FIGS 12A through 12D may take the form of any of numerous different drive sources and heating members as described above. As indicated typically in FIG 12C, however, the heating member 264 may define a smaller width than the heating member/surface described above for cauterizing the penetrable region of the cap prior to filling. In addition, the temperature of the heating member 264 for sealing may be higher than that of the heating member described above in order to rapidly melt and seal the penetrated region. One advantage of resealable stoppers is that the base thermally insulates the heated region from the medicament in the vial to thereby maintain the medicament in the vial within an appropriate temperature range throughout the cauterization and heat sealing processes and thereby avoid any thermal damage to the medicament.

Alternatively, and as shown in FIGS 13A through 13C, the laser source 276 and scanning mirror 278 may be employed to heat seal the penetrated region 294/248 of the resealable portion. Accordingly, the same type of laser source 276 and scanning mirror 278 as described above may be employed in the heat sealing station to perform this function, or alternatively, a different type of laser system may be employed. In one embodiment, a CO₂ laser of approximately 50 W is employed to seal a region approximately 0.10 inch in diameter in the resealable stopper.

In the currently-preferred embodiments of the present invention, each sealable cap or stopper is formed of a thermoplastic material defining a needle penetration region that is pierceable with a needle to form a needle aperture therethrough, and is heat resealable to hermetically seal the needle aperture by applying laser radiation at a predetermined wavelength and power thereto. As described further below, each cap or stopper includes a thermoplastic body or body portion defining (i) a predetermined wall thickness in an axial direction thereof, (ii) a predetermined color and opacity that substantially absorbs the laser radiation at the predetermined wavelength and substantially prevents the passage of the radiation through the predetermined wall thickness thereof, and (iii) a predetermined color and opacity that causes the laser radiation at the predetermined wavelength and power to hermetically seal the needle aperture formed in the needle penetration region thereof in a predetermined time period and substantially without burning the needle penetration region and/or the cover portion of the stopper (i.e., without creating an irreversible change in molecular structure or chemical

properties of the material). In some embodiments, the predetermined time period is approximately 2 seconds, and is preferably less than or equal to about 1.5 seconds. In some of these embodiments, the predetermined wavelength of the laser radiation is about 980 nm, and the predetermined power of each laser is preferably less than about 30 Watts, and preferably less than or equal to about 10 Watts, or within the range of about 8 to about 10 Watts. Also in some of these embodiments, the predetermined color of the material is gray, and the predetermined opacity is defined by a dark gray colorant added to the stopper material in an amount within the range of about 0.3% to about 0.6% by weight.

In addition to the thermoplastic materials described above, the thermoplastic material may be a blend of a first material that is preferably a styrene block copolymer, such as the materials sold under either the trademarks KRATON or DYNAFLEX, such as DYNAFLEX G2706-10000-00, and a second material that is preferably an olefin, such as the materials sold under either the trademarks ENGAGE or EXACT, such as EXACT 8203. In some embodiments of the invention, the first and second materials are blended within the range of about 50/50 by weight to preferably about 90/10 by weight, and most preferably about 90/5 by weight (i.e., first material/second material). The benefits of the preferred blend over the first material by itself are improved water or vapor barrier properties, and thus improved product shelf life, improved heat sealability, a reduced coefficient of friction, improved moldability or mold flow rates, and a reduction in hysteresis losses.

Alternatively, the thermoplastic material of the resealable stoppers may take the form of a styrene block copolymer sold by GLS Corporation of McHenry, Illinois under the designation LC 254-071. This type of styrene block copolymer compound exhibits approximately the following physical properties: (i) Shore A Hardness about 28-29, (ii) Specific Gravity about 0.89 g/cm³, (iii) Color approximately grey to dark grey, (iv) 300% Modulus, flow direction about 181-211 psi, (v) Tensile Strength at Break, flow direction about 429-498 psi, (vi) Elongation at Break, flow direction about 675% - 708%, and (vii) Tear Strength, flow direction about 78-81 lbf/in. In one embodiment, the predetermined color and opacity of the thermoplastic is defined by a grey colorant that is provided in an approximately 3% color concentrate (i.e., there is an approximately 33/1 ratio of the concentrate to the natural resin or TPE). The color concentrate contains about 88-83% carrier or base resin, and the remainder is pigment. In one embodiment, the pigment is grey carbon black. Thus, the pigment is about 0.34% by weight of the resulting thermoplastic.

In addition, if desired, a lubricant of a type known to those of ordinary skill in the pertinent may be added to the thermoplastic compound, such as the aforementioned styrene block copolymer compound, in order to prevent or otherwise reduce the formation of particles upon penetrating the needle penetration region of the thermoplastic portion with a needle or other filling member. In one embodiment, the lubricant is a mineral oil that is added to the styrene block copolymer or other thermoplastic compound in an amount sufficient to prevent, or substantially prevent, the formation of particles upon penetrating same with the needle or other filling member. In another embodiment, the lubricant is a silicone, such as the liquid silicone sold by Dow Corning Corporation under the designation "360 Medical Fluid, 350 CST", that is added to the styrene block copolymer or other thermoplastic compound in an amount sufficient to prevent, or substantially prevent, the formation of particles upon penetrating same with the needle or other filling member.

Each of the vials of the present invention may be made of any of numerous different materials that are currently, or later become known for making vials. For example, in some embodiments of the present invention, the vials are made of glass. In one such example, the vial body is made of glass, however, a laterally extending base is made of plastic, and is secured to the base of the glass vial body by an adhesive, snap-fit, over-molding, or other known joining mechanism, and the locking ring likewise is made of plastic and is secured to the open end of the vial body by an adhesive, snap-fit, over-molding, or other known joining mechanism. In other currently-preferred embodiments of the present invention, the vial bodies are made of a thermoplastic material, such as the thermoplastic material sold under the trademark TOPAS by Ticona Corp. of Summit, New Jersey. In some embodiments of the present invention, the TOPAS™ material is sold under any of the following product codes 5013, 5513, 6013, 6015, and 8007, and is a cyclic olefin copolymer and/or cyclic polyolefin.

As may be recognized by those skilled in the pertinent art based on the teachings herein, the specific formulations of the polymeric compounds used to form the stoppers and the vials or other containers of the present invention can be changed as desired to achieve the desired physical characteristics, including sorption (both absorption and adsorption), and moisture-vapor transmission ("MVT"). For example, the wall thicknesses of the vials and/or stoppers can be increased or otherwise adjusted in order to provide an improved or otherwise adjusted MVT barrier. Alternatively, or in conjunction with such measures, the blend of components forming the thermoplastic compounds may be changed as desired to meet desired sorption levels with the particular product(s) to be contained within the vial, and/or to achieve

desired MVT characteristics. Still further, in those embodiments of the resealable stopper of the present invention employing multiple layers of fusible and infusible materials, the relative thicknesses of the different materials can be adjusted to, in turn, adjust the MVT characteristics of the stopper. In addition, as described further below, a tamper-resistant or other cover, that may include a frangible or like portion that is removable immediately prior to use of the vial to expose the resealable stopper, can form a hermetic or gas-tight seal between the needle penetrable surface of the stopper and the ambient atmosphere, to further improve the MVT barrier to medicament or other substance contained within the vial. As also may be recognized by those of ordinary skill in the pertinent art based on the teachings herein, the above-mentioned numbers and materials are only exemplary, and may be changed as desired or otherwise required in a particular system.

Referring now to FIGS. 14A through 14C, a further embodiment of an assembled medicament vial constructed in accordance with the inventive aspects of the present disclosure is designated generally by reference numeral 300. Vial assembly 300 includes, among other things, a storage vial 310, a stopper member 330, a securing ring 350 and a heat resealable disc 370.

Storage vial 310 includes a body 312, a base 314 and a neck 316. Body 312 defines an interior chamber 318 that is adapted for storing a predetermined medicament or other substance to be contained therein. As shown herein, body 312 is substantially cylindrical in shape. However, those skilled in the art would readily appreciate that body 312 can be spherical or any other shape conducive to defining an interior chamber suitable for the storage of medicaments or other substances. Neck 316 is associated with the top of body 312 and defines a vial mouth 320. In the currently preferred embodiments, medicament flow into and out of the interior chamber 318 is through a needle (both directions).

Stopper member 330 is inserted into mouth 320 and includes an outer peripheral surface 332 which is adapted and configured for insertion into mouth 320 and for engagement with neck 316 of storage vial 310. The stopper member 330 provides a first primary seal for containing the predetermined medicament within the interior chamber 318 of storage vial 310. Stopper member 330 may be formed of vulcanized rubber. However, those skilled in the art to which this application appertains would readily appreciate that other suitable materials may be used for stopper member 330.

Heat-resealable portion 370 is also inserted into the mouth 320 of storage vial 310 and preferably completely overlies stopper member 330. As described above with respect to the

other embodiments of the resealable stopper, heat-resealable portion 370 is preferably made of a resilient polymeric material, such as a blend of a first polymeric material sold by Shell Oil Co under the registered trademark KRATON® or DYNAFLEX®, and a second material in the form of a low-density polyethylene, such as the polyethylene sold by Dow Chemical Co under the trademarks ENGAGE™ or EXACT™. In one embodiment, the first and second materials are blended within a range of about 50:50 by weight to about 90:10 by weight (i.e., first material:second material). In another embodiment, the blend of the first and second materials is about 50:50 by weight. The benefits of the preferred blend over the first material by itself are improved water or vapor barrier properties, and thus improved product shelf life; improved heat sealability, a reduced coefficient of friction, improved moldability or mold flow rates, and a reduction in hysteresis losses. As may be recognized by those skilled in the pertinent art, these numbers and materials are only exemplary, however, and may be changed if desired or otherwise required in a particular system.

An important feature of the heat-resealable portion 370 is that it can be resealed to form a gas-tight seal after inserting a needle, syringe or like injection member therethrough. Preferably, the resealable portion can be sealed by heating the area punctured by the needle in the manner described above. One advantage of the blended polymer described above is that it minimizes the degree to which the medicament can be absorbed into the polymer in comparison to either KRATON® or DYNAFLEX® itself.

With continuing reference to FIGS. 14A through 14C, securing ring 350 is shown engaged with the neck 316 of the vial 300 and is adapted and configured for retaining the heat-resealable portion 370 and the stopper member 330 within the vial mouth 320 and effectuating a second seal. The securing ring 350 is formed preferably from at least one of a thermoplastic and elastic material. The securing ring can be formed from a resilient polymeric material and a low-density polyethylene, similar to that used in the heat-resealable portion 370. Preferably, the securing ring 350 is formed by inserting the storage vial 310/stopper member 330 assembly into a molding apparatus and then molding the securing ring material directly over a portion of the storage vial 310 and stopper member 330 (referred to as "over-molding").

As noted above, it is difficult to maintain the sterility of caps and vials during the transportation, storage and assembly process. The use of a non-metallic material for securing ring 350 allows the vial and cap to be assembled and then sterilized as a unit prior to filling the vial assembly with medicament by using, for example, a gamma sterilization technique or other irradiation or sterilization process. Unlike threaded plastic caps, an over-molded

securing ring provides a mechanism for ensuring that the vial has not been compromised and prevents the stopper from being removed.

As shown in FIG 14B, securing ring 350 defines a somewhat C-shaped cross-section having a web 356 that separates a lower flange 352 and an upper flange 354. The securing ring 350 is formed so that lower flange 352 is engaged with shoulder 322 of storage vial 310. Additionally, upper flange 354 partially overlies stopper member 330 and heat-resealable portion 370 and thereby secures these elements within the mouth 320 of vial body 310.

During the over-molding process, if desired, the material used to form the securing ring 370 can be provided to the mold at a temperature that is sufficient to partially melt in the region of interface of the neck 316 of the vial and/or the heat-resealable disc 370 or stopper member 330. As a result, upon the cooling of the materials, the securing ring 370 is effectively fused with the neck 316 of the vial and/or the heat-resealable portion 370 or stopper member 330. The fusing of the materials further enhances the sealing and retaining function of securing ring 350. Partial fusion of one or more of the elements as described also is advantageous in vials having a relatively large diameter mouth, since the insertion of a needle into a stopper tends to push the stopper into the interior chamber. If necessary, the fusing of the securing ring with the stopper or heat-resealable portion may facilitate preventing the collapse of the stopper. It should be noted that the fusion of the materials can be accomplished by ultrasonic welding, by applying thermal energy or by using any other known technique for joining thermoplastics, elastics or other materials employed.

It is presently envisioned that in an alternate embodiment, the heat-resealable disc can be removed and the securing ring can be formed so that it completely overlies the stopper member. In this embodiment, the securing ring could be formed of heat-resealable material that is the same as or similar to that described for disc 370 or otherwise described above. In operation, the stopper member and the securing ring would be penetrable by a needle or like filling member for the introduction of medicament into the interior chamber of the vial. Upon withdrawal of the filling needle, thermal energy would be applied to the securing ring for hermetically sealing any hole created by the filling needle.

With continuing reference to FIGS 14A through 14C, vial assembly 300 further includes a peel back cover 380. Cover 380 is adhered to securing ring 350 subsequent to the filling and resealing processes and provides a tamper-proof seal which signifies whether medicament has been withdrawn or the vial tampered with subsequent to the filling process and vial storage. In addition, if necessary or otherwise desired, the peel back cover can

provide a further barrier to moisture and/or vapor transmission into or out of the interior of the vial.

As shown in FIG 14A, the vial 310 defines a spool-like or diabolo shape. More specifically, the upper portion or securing ring 350 defines a first laterally-extending dimension or diameter "D1", the vial body 312 defines a second laterally-extending dimension or diameter "D2", and the base 314 defines a third laterally extending dimension or diameter "D3". As can be seen, both D1 and D3 are greater than D2, thus forming a diabolo or spool-like shape. As described above, this shape facilitates handling during use by permitting the user to grasp the reduced diameter D2 of the vial body with, for example, an index finger and thumb of one hand. The relatively larger diameter D1 of the upper portion and relatively larger diameter D3 of the base facilitate a user's ability to secure the vial against axial movement. Further, the relatively larger diameter D1 of the upper portion facilitates in preventing needle sticks by guarding a user's fingers in the event the needle slips or otherwise misses the stopper. In addition, as described further below, the diabolo or spool-like shape can cause the vial to define a lower center of gravity than other prior art vials, and thus better prevent tipping of the vial during handling in, for example, an automated filling machine. As also described further below, the diabolo or spool-like shape facilitates in securing and otherwise handling the vial during automated sterilization, needle filling and/or thermal resealing of the vial.

Referring now to FIG 15, another vial assembly constructed in accordance with a representative embodiment of the present disclosure is designated generally by reference numeral 400. Vial assembly 400 includes, among other things, a storage vial 410, a stopper member 430, and a securing ring 450. Storage vial 410 has a cylindrical body 412 which interconnects a base 414 and a neck 416. The body 412 has an outer wall 411 that defines an interior chamber 418 for storing a predetermined medicament and a central axis 413 for vial assembly 400.

Unlike vial 300, in which base 314 and body 312 are formed as a unit, the base 414 and the body 412 of storage vial 410 are formed independently. Base 414 includes an inner surface 422 which is adapted and configured for engagement with an axially depending flange 424 of storage vial 410. The base 414 can be engaged with the body 412 by means of a press-fit relationship, adhesion, ultrasonic welding or any other joining technique. Due to its width, and as with the base of the vial 300 as described above, the base 414 increases the vertical stability of vial assembly 400 when placed on a horizontal surface.

With continuing reference to FIG 15, in the embodiment shown herein, stopper member 430 has an annular groove 434 defined in outer periphery 432. When stopper member 430 is inserted into the mouth 420 of storage vial 410, an annular recess is formed between stopper member 430 and the neck 416 of storage vial 410. Securing ring 450 is formed in this
5 recess preferably in the manner hereinafter described.

Referring now to FIGS 16A and 16B, a representative process for forming securing ring 450 is illustrated. As shown in FIG 16A, vial body 412 is first placed within a cavity defined by lower mold assembly 460. For ease in manufacturing, base 414 has not yet been engaged with flange 424 of vial body 412. Mold assembly 460 includes a bottom 462 and first
10 and second sidewalls 464 and 466, respectively.

Stopper member 430 is then inserted into the mouth of vial body 412. As noted above with respect to FIG 15, stopper member 430 has an annular groove 434 defined in its outer periphery 432. When stopper member 430 is inserted into the mouth of vial body 412, an annular recess is formed between stopper member 430 and the neck 416 of storage vial 410.
15 Alternatively, to reduce the potential for particulate contamination, vial body 412 and stopper member 430 can be formed in side-by-side molds in a clean room environment. The stopper member 430 can be inserted into the mouth of the vial body 412 prior to the transfer out of the clean room environment and to mold assembly 460 thereby preventing particulate from accumulating in the interior chamber 418.

Next, as shown in FIG 16B, upper mold element 468 is positioned over lower mold assembly 460. Securing ring 450 is then formed by injecting (indicated by the flow arrows) at least one of a thermoplastic and elastic material in liquefied form into the annular recess. During the molding process, and when the vial body is formed of a plastic material (as opposed to glass, for example) the temperature of the material used to form securing ring 450 is
20 sufficient to partially melt on contact the adjacent material of neck 416. Therefore, upon cooling, securing ring 450 is partially fused with neck 416 so as to retain stopper member 430 within the vial mouth. It should be noted that the fusion can be achieved by ultrasonic welding, by applying thermal energy or by any other known technique for joining thermoplastics, elastics, or other materials employed.

A closure for a vial manufactured in accordance with the method detailed in FIGS 16A and 16B includes a sealing ring formed by injecting liquefied ENGAGE™ polyolefin into the annular recess defined between the stopper and the vial neck at a temperature in excess of about 390° F. The stopper is made from a thermoplastic comprising a blend of ENGAGE™
30

and DYNAFLEX™ in the manner described above. The temperature of the liquefied ENGAGE™ is sufficient to locally melt the thermoplastic stopper as well as the vial neck. Upon cooling of the materials, air may be supplied to the interior chamber through an aperture drilled or otherwise formed in the bottom of the vial body. Applicant has determined that the interior chamber may be pressurized in excess of about 80 psi without dislodging the closure formed by the stopper and securing ring from within the vial mouth.

Referring now to FIGS 17A through 17C, a representative process for making a vial assembly in accordance with the present disclosure is illustrated. Vial assembly 500 includes a storage vial 510, an over-molded stopper 530 and an over-molded base 580. Storage vial 510 is structurally similar to storage vials 310 and 410 described above, except that storage vial 510 has both an open top and an open bottom end.

As with the vial 310 described above, and as shown in FIG 15, the vial 410 defines a diabolo or spool-like shape formed by the relatively larger diameters D1 of the upper portion 417 and D3 of the base 415, and the relatively smaller diameter D2 of the body 412 extending axially between the upper portion and base.

As shown in FIG 17A, storage vial 510 is first positioned within a cavity partially defined by mold assembly 560. Mold assembly 560 includes bottom portion 562, first and second sidewalls 564 and 566, respectively, and upper portion 568. Bottom portion 562 of mold assembly 560 has a cylindrical mold insert 570 projecting therefrom and into storage vial 510. An upper surface 572 of mold insert 570 is adapted and configured for defining a lower surface for over-molded stopper 530. Over-molded stopper 530 is formed by injecting at least one of a thermoplastic and elastic material in liquefied form into the cavity defined by the molding elements.

Upon the formation of stopper 530, the vial body 510 with over-molded stopper 530 is removed from the mold. As shown in FIG 17B, a base member 514 is engaged with the bottom of storage vial 510 by any of the methods described above. Lastly, the assembled vial is positioned within a second mold assembly (not shown) and an over-molded base 580 is formed in a manner similar to the previously described over-molding process.

Referring now to FIG 18, another vial assembly constructed in accordance with a representative embodiment of the present disclosure is designated generally by reference numeral 600. Similarly to the previously described embodiments, vial assembly 600 includes a storage vial 610 and a stopper member 630. Storage vial 610 has a cylindrical body 612, a

1a

snap-on base 614 and a neck 616. Body 612 defines an interior chamber 618 for storing a predetermined medicament and a central axis for vial assembly 600.

As described above, stopper member 630 includes an outer peripheral surface 632 which is adapted and configured for engagement with the neck 616 of storage vial 610.

5 Peripheral surface 632 of stopper member 630 provides a first primary seal for containing the predetermined medicament within the interior chamber of vial body. As can be seen, the neck 616 of the vial defines a pointed annular protuberance 617 that projects axially into the overlying stopper material to thereby further effectuate a hermetic seal between the stopper and vial. In contrast to the previously described embodiments, vial assembly 600 further includes a
10 locking or securing ring or locking ring 650 and a snap-off, tamper-resistant cover 640. Locking ring 650 has an outer peripheral flange 652 that defines a shoulder 654 on an inner surface thereof. Shoulder 654 is adapted and configured for interlocking engagement with lower surface 620 of neck 614. Locking ring 650 is made from a relatively flexible, non-metallic material, such as plastic.

15 During the assembly process, locking ring 650 is positioned over stopper member 630. Locking ring 650 is pressed axially downward so as to compress and retain stopper member 630 within the mouth of the vial. The flexibility and configuration of flange 652 of the locking ring allows the flange to flex radially outward of outer peripheral surface 622 of neck 614. Once shoulder 654 passes axially downward beyond lower surface 620, the flange 652 flexes
20 back and shoulder 654 and lower surface 620 form a snap-fit, interlocking engagement. In a representative embodiment, an annular recess is scored or otherwise formed in the outer surface of flange 652 after the locking ring 650 is engaged with neck 614 of storage vial 610. As can be seen, locking ring 650 can not be disengaged from neck 614 without breaking flange 652. This feature functions to prevent removal of the stopper and any tampering with the
25 contents of the vial without piercing the stopper.

Locking ring 650 defines a central aperture that allows stopper member 630 to be accessed therethrough by a needle or like device. Tamper-resistant cover 640 is configured to overlie the central aperture of locking ring 650 and engage with locking ring 650, thereby protecting the exposed stopper material. In the embodiment shown herein, cover 640 is
30 engaged with locking ring 650 by means of a press-fit similar to that previously described for the locking ring 650. Cover 640 includes an outer peripheral flange 642 that defines a shoulder 655 on an inner diameter thereof which is adapted for interlocking engagement with peripheral recess 656 associated with locking ring 650. Tamper-resistant cover 640 further defines on its

underside a pointed annular protuberance 657 that is pressed into engagement with the adjacent stopper material to thereby effectuate a hermetic seal between the cover 640 and stopper 630. Preferably, tamper-resistant cover 640 cannot be removed from the vial without breaking the cover, thus providing a further tamper-resistant feature. Alternatively, this tamper-resistant feature can be created by using ultrasonic welding, adhesion, or any other connection technique to engage tamper-resistant cover 640 with locking ring 650 so that once removed, cover 640 can not be re-engaged with locking ring 650.

As may be recognized by those of ordinary skill in the pertinent art based on the teachings herein, the vial may be made of glass, plastic, or a combination of glass and plastic. For example, the vial body may be made of glass, whereas the base 614 may be made of plastic, and the locking ring 650 and tamper-resistant ring may be made of plastic. The plastic base and locking ring may be attached to the glass vial body in any of the numerous different ways described herein, including by over-molding the plastic component onto the glass component, by mechanical snap-fit or other interlocking engagement between the plastic component and the glass component, or by adhesively joining the plastic component to the glass component. In addition, in this embodiment of the invention, the stopper may include a vulcanized rubber or other infusible base portion, and a thermoplastic or other thermally fusible portion overlying the base portion that is thermally fusible in the manner described above. One advantage of this type of embodiment of the present invention, is that the medicament or other substance contained within the vial is exposed to, or stored in contact with only the glass and vulcanized rubber surfaces. Thus, this type of embodiment may be easily used with medicaments or other substances that are were in the past stored in glass vials with vulcanized rubber or like stoppers.

In FIGS. 22A, 22B and 22C, the cover 640 is illustrated in further detail and includes a frangible portion 660 connected to the remainder of the cover by a plurality of radially-spaced frangible connections 662. As can be seen, in order to access the resealable stopper 630 with a needle or like device, the frangible portion 660 must be flipped away from the stopper with sufficient force to break the frangible connections 662 and thus permit release of the frangible portion 660 therefrom. As can be seen, the cover 640 may define a peripheral rim 664 that is engageable by a user's thumb, for example, to press and, in turn, break away the frangible portion 660. Once the frangible connections 662 are broken, the frangible portion 660 cannot be reattached, thus providing a tamper-proof feature. In addition, the annular protuberance 657 and associated portion of the cover overlying the stopper material within the central aperture of

the locking ring 650 further seals the stopper and interior portions of the vial from the ambient atmosphere, and thus further prevents the exposure of ambient gases, vapors or other unwanted substances to either the stopper or the substances contained within the vial. For example, the cover 640 can significantly improve the vapor (or MVT) barrier provided by the stopper assembly and thereby increase the effective shelf-life of the substances contained within the vial

One of the advantages associated with the vial assembly 600, as well as vial assemblies 300, 400, and 500, is that they are configured to be spool-shaped or diabolo-shaped. As described above, the upper and lower portions of the vial assemblies have outer peripheral surfaces which are positioned radially outward of the central vial body. As a result, during the withdrawal of the medicament by the healthcare worker, the fingers that grasp the recessed vial body are protected and are less likely to be pierced by a needle that has slipped off of the stopper

Configuring the vial assembly so as to be diabolo-shaped also improves the stability of the filled vials, as well as the handling of the vials during the sterilization and filling processes. A vial with a base that has an outer peripheral surface positioned radially outward of the central vial body has a lower center of gravity than a traditional blow molded vial of the same height with a base that does not protrude radially from the vial body. The protrusion of the upper and lower portions beyond the outer diameter of the vial body also improves the handling of the vial body or assembly by providing upper and lower shoulders which can be used to guide the vial during the handling process and facilitate the use of automated handling equipment (e.g., pick and place robotics)

A further advantage of the vial assemblies described herein is that the tamper-resistant covers may be hermetically sealed to the underlying locking members and/or the resealable stoppers to thereby seal the stoppers within the locking members and covers and with respect to the ambient atmosphere. In accordance with one aspect of a preferred embodiment of the present invention, the overlying locking members and covers can be formed of relatively rigid materials and/or of materials having relatively high resistances to moisture and vapor transmission in comparison to the material of the resealable stopper itself, in order to facilitate preventing the loss of any medicament or other substance contained within the vial or other container therethrough, or the ingress of moisture or vapor into the vial or other container, during, for example, storage, transportation and/or product shelf life.

With reference to FIGS 19 through 21, there is illustrated another vial assembly 700 constructed in accordance with inventive aspects of the present disclosure. Vial assembly 700 includes, among other features, a closure assembly 735 and a vial body 710. Similar to the closure assembly of FIG 18, closure assembly 735 is a three-piece assembly comprising a stopper member 730, a locking or securing ring or cap 750 and a tamper-resistant cover 740.

Unlike the closure assembly of FIG 18, closure assembly 735 is formed partially by a sequential molding process. More specifically, the stopper 730 (FIG 20) and the locking ring 750 are formed as a unit by a two-step molding process. The stopper 730 is first fabricated by any known molding process. As shown in FIG 20, the outer periphery 732 of stopper 730 includes an annular recess 736. Stopper 730 is then placed in a mold assembly and is used to define at least a portion of the inner surface 752 of locking ring 750. A thermoplastic or elastic is injected into the mold so as to form locking ring 750 having an annular protrusion 754 that is engaged within the annular recess 736 of stopper 730. Then, as shown in FIG 19, the unitized stopper/locking ring is engaged with the open end of vial body 710 so as to seal interior cavity 718.

Locking ring 750 includes an annular groove 756 formed along its outer periphery. As shown in FIG 19, tamper-resistant cover 740 includes an outer peripheral flange 744 depending therefrom. Flange 744 is slidably engaged within groove 756 of locking ring 750 and secures cover 740 to locking ring 750. When the tamper-resistant cover 740 is pressed into engagement with locking ring 750, annular rib 738 of stopper 730 is compressed by the bottom of the cover and a second hermetic seal is thereby formed. Accordingly, the tamper-resistant cover 740 forms a hermetic or gas-tight seal between the exterior surface of the stopper and the ambient atmosphere, thereby providing a further MVT barrier between the interior of the vial and the ambient atmosphere. As may be recognized by those of ordinary skill in the pertinent art based on the teachings herein, the material(s) and/or thickness of the tamper-resistant cover 740 and/or of the locking ring 750, or at least the portion(s) of the cover and/or locking ring that overly and seal the exposed surface(s) of the stopper, may be selected to control the MVT barrier between the interior and exterior of the vial in the direction through the stopper.

The annular groove 756 formed along the outer periphery of locking ring 750 also functions to reduce the likelihood of an accidental needle stick. In order to access stopper 730, for the purpose of removing medicament from within interior chamber 718, cover 740 is disengaged from locking ring 750 exposing groove 756. If by chance the needle being used to

12

withdraw the medicament accidentally slips off of or relative to the stopper 730, the needle will likely slide into annular groove 756 rather than continue in a downward trajectory and potentially pierce the hand of the healthcare worker

With continuing reference to FIGS 19 and 20, cavity 734, which is defined in the
5 bottom of stopper 730, allows the upper portion of the stopper 730 to flex upon the application of force to annular rib 738 by cover 740. As a result, the lower portion of the stopper member is forced radially outward and the circumferential seal created between the outer periphery 732 of the stopper 730 and the vial body 710 is improved. Additionally, the upper portion of
10 stopper 730 is radially compressed as a result of the forces applied to annular rib 738, forming a hermetic or gas-tight seal between the tamper-resistant cover 740 and the exposed surface of the stopper to thereby further seal the stopper from the ambient atmosphere and, if desired, further improve the MVT barrier between the interior of the vial and the ambient atmosphere

In FIGS 23 through 28, another vial embodying the present invention is indicated generally by the reference numeral 800. The vial 800 is similar in many respects to the vials
15 described above with reference to FIGS 14 through 23, and therefore like reference numerals preceded by the numeral "8" are used to indicate like elements. The primary difference of the vial 800 in comparison to the vials described above is that the locking ring 850 is welded, such as by ultrasonic welding, to the neck 816 of the vial body. In addition, the flip-top or tamper-resistant cover 840 is tack welded, such as by ultrasonic welding, to the locking ring 850. As
20 shown in FIGS 24 and 28, the stopper 830 defines an annular flange 832, the neck 816 of the vial body defines a pointed annular protuberance 817 that projects into one side of the stopper flange 832, and the locking ring 850 defines another annular protuberance 819 that projects into the opposite side of the stopper flange 832. Thus, the annular protuberances 817 and 819 define continuous, annular sealing surfaces that facilitate in effectuating a gas-tight or hermetic
25 seal between the stopper and vial body. Further, as shown in FIG 24, the peripheral surface 832 forms an interference fit with the interior of the valve body 810 to further effectuate a gas-tight or hermetic seal between the stopper and vial body. The neck 816 defines on its axial face a pointed annular protuberance 821 that is received within a corresponding annular recess 823 defined in the underside of the locking ring 850. The annular protuberance 821 is fused to
30 the locking ring 850 within the annular recess 823 by ultrasonic welding, for example, to thereby fixedly secure the locking ring to the vial body. In addition, the annular weld preferably defines a hermetic or gas-tight seal between the locking ring and vial body to further effectuate a gas-tight or hermetic seal between the interior of the vial and the ambient

atmosphere. The locking ring 850 further defines on its distal end a plurality of discrete radially-extending protuberances 866 received within corresponding recesses 868 formed within the underside of the locking ring 840. The protuberances 866 are fused to the cover 840 within the recesses 868 by, for example, ultrasonic welding, to thereby define a plurality of
5 frangible connections between the cover 840 and locking ring 850. Alternatively, as shown in FIG. 27, protuberances 866' may be formed at the base of the flange 842 of the cover and may be fused within corresponding recesses 868' formed within the annular recess 870 of the locking ring. As also shown in FIGS. 24, 27 and 28, the base of the vial body defines a pointed annular protuberance 815 that is received within a corresponding annular recess formed in the
10 base 814 for fixedly securing the base to the body, such as, for example, by ultrasonic welding.

In order to fill the vial 810, the stopper 830, locking ring 850, and base 814 are assembled to the empty vial body, such as by ultrasonic welding. Then, the empty vial is sterilized, such as by the application of gamma or other type of radiation thereto. Then, the
sterilized, empty vials are needle filled and thermally resealed, such as by laser resealing as
15 described above. Then, the tamper-resistant cover 840 is assembled to the filled vial by fixedly securing the cover to the locking ring 850, such as by ultrasonic welding as described above.

As shown typically in FIG. 24, the exterior surface of the stopper 830 may form an interference fit with the interior surface of the tamper-resistant cover to further effectuate a gas-tight or
hermetic seal between the cover and stopper to, in turn, form a further MVT barrier between
20 the interior of the vial and the ambient atmosphere through the cover. If desired, a peripheral seal may be formed between frusto-conical portion 870 of the locking ring and the underside of the tamper-resistant cover 840 by forming an annular seal at 866, 868 by, for example, ultrasonic welding, to form the hermetic or gas-tight seal between the stopper and the ambient atmosphere and, in turn, form the desired MVT barrier. In order to use the vial, the tamper-
25 resistant cover 840 is removed by gripping with, for example, a thumb, the peripheral edge 843 of the cover, and pushing the cover upwardly or substantially axially away from the locking ring to, in turn, break the frangible connections 866, 868 or 866', 868' and release the cover, or a frangible portion thereof, from the locking ring to expose the underlying stopper. As may be recognized by those of ordinary skill in the pertinent art based on the teachings herein, the
30 tamper-resistant cover and/or the frangible portion thereof may take any of numerous different shapes and/or configurations that are currently or later become known for performing the function of the tamper-resistant cover as described herein.

In FIGS 29 through 31, another vial embodying the present invention is indicated generally by the reference numeral 900. The vial 900 is similar in many respects to the vials described above with reference to FIGS 14 through 28, and therefore like reference numerals preceded by the numeral "9" are used to indicate like elements. The primary difference of the vial 900 in comparison to the vials described above is that the locking ring 950 is snap-fit to the vial body 910, and the locking ring 950 defines the neck 916 of the vial. As can be seen, the locking ring 950 defines a peripheral flange forming the neck 916 and further defines on its interior edge an annular recess 968 for receiving therein an annular protuberance 966 formed on the tamper-resistant cover 940. As can be seen, the interior edge of the annular flange 916 leading into the recess 968 defines a chamfered surface, and the leading edge of the annular protuberance 966 of the cover also is chamfered to allow the protuberance to be snapped into, or otherwise fixedly received within the recess, but to prevent removal of the cover therefrom. Similarly, the locking ring 950 defines on its inner diameter an annular protuberance 921 that is snapped into, or otherwise fixedly received within a corresponding annular recess 923 formed on the exterior of the vial body to fixedly secure the cover to the vial body. In this embodiment, the base 914 of the vial body is formed integral with the remainder of the vial body in order to reduce the number of parts, however, if desired, the base 914 can be made as a separate part that is snap-fit or otherwise attached to the vial body.

As shown typically in FIG 31, the tamper-resistant cover 940 defines a centrally-located frangible portion 960, an inwardly depending annular protuberance 963 that engages the exposed surface of the stopper 930 and forms a hermetic or gas-tight seal therebetween, and a frusto-conical portion 965 that is formed on its outer end contiguous to the annular protuberance 963 and preferably forms a gas-tight or hermetic seal therebetween. As shown in FIGS 30 and 31, a plurality of frangible connections 962 are angularly spaced relative to each other and extend between the frangible portion 960 and a substantially dome-shaped cover body 941 to allow removal of the frangible portion and access to the underlying stopper 930. As indicated by the arrow in FIG 32, the frangible portion 960 of the cover is pressed downwardly by, for example, a user's finger to slightly depress the underlying stopper material and, in turn, break the frangible connections 962. Once removed, the frangible portion 960 cannot be reconnected to thereby provide a tamper-proof feature. Thus, prior to removing the frangible portion 960 of the tamper-resistant cover 940, the frangible portion 960, along with its annular protuberance 963, and the frusto-conical portion 965 of the locking ring 950, form a substantially gas-tight or hermetic seal between the stopper and ambient atmosphere, and thus

provide a further MVT barrier between the interior of the vial and ambient atmosphere in the direction through the stopper. If desired, or otherwise deemed necessary to further obtain a desired MVT barrier, the frusto-conical portion 965 and peripheral flange 916 may form a continuous solid barrier, as indicated in broken lines in FIG. 29 (i.e., without any openings), to
5 completely seal the stopper from the ambient atmosphere.

Turning to FIGS. 32 through 36, a plurality of the diabolo shaped vials 610 of the present invention are shown mounted within a sterile filling machine that needle fills and laser reseals the vials as disclosed in co-pending U.S. Provisional Patent Application Serial No. 60/484,204, filed June 30, 2004, and incorporated by reference above. As can be seen, each
10 vial 610 does not include the tamper-resistant cover 640 (FIG. 18) during the needle filling and laser resealing process, but rather the tamper-resistant covers are secured to the vials after needle filling and laser resealing. As may be recognized by those of ordinary skill in the pertinent art based on the teachings herein, although the vials 610 are shown mounted within the sterile filling machine, any of the other vials described herein or otherwise embodying the
15 features of the invention equally may be filled and sealed in the illustrated sterile filling machine. The sterile filling machine includes a sterile enclosure (not shown), a laminar flow source (not shown) that provides a substantially laminar flow of sterile air or other gas over the vials being transported within the enclosure, and as shown in FIGS. 33-36, a transport system comprising in the illustrated embodiment a plurality of star wheels 1010, and associated guides
20 1012 spaced adjacent to the periphery of each star wheel 1010 for supporting the vials 610 therebetween.

As shown in FIGS. 33-36, each of the star wheels 1010 has a plurality of recesses 1014 along its peripheral surface that are adapted to receive the mid-portions of the vials 610. One or more of the star wheels may have a saw-tooth like periphery that reduces the likelihood of
25 jamming against vials as they are received, for example, from a turntable and infeed channel into the star wheels. In such embodiment, the periphery of the star wheel defines a plurality of teeth, wherein each tooth has a pointed end, and each two successive teeth form a respective one of the recesses adapted to receive a vial. In this embodiment, the teeth and/or recesses are shaped and/or dimensioned such that the portion of the tooth that is substantially upstream and
30 adjacent to the point defines a seat in which a respective vial rests. Also in this embodiment, the seat defines a surface that pushes against the container. Other designs may of course also be employed. If desired, the recesses 1014 of one or more star wheels may be provided with

vacuum ports which are selectively connected to a vacuum source (not shown) to thereby allow the star wheels to carry and release vials as appropriate

As shown best in FIGS 32-35, a needle fill manifold 1016 is disposed at a first position along the periphery of the star wheel 1010 in a needle filling station of the sterile filling machine. The needle fill manifold 1016 holds a plurality of needles, e.g., four needles 1018, 1020, 1022 and 1024, which are used to deliver medicament or other substances into the sealed vials. The needle manifold 1016 is drivingly mounted such that each needle is movable into and out of engagement with the resealable stoppers to pierce the stoppers and fill the vials with a medicament or other substance to be contained therein, and to then withdraw the needle upon filling the vial. Providing multiple needles makes it possible to fill multiple vials concurrently. Each of the needles is in flow communication with a respective flexible tube 1026, 1028, 1030 and 1032 that connects the respective needle 1018, 1020, 1022 and 1024 to a respective medicament or other substance source (not shown) through a respective one of a plurality of pumps (not shown). The medicament source may be located inside the filling machine or outside of the filling machine.

As shown in FIGS 33-35, the needle fill manifold 1016 is mounted on a pair drive shafts 1034 that are drivingly connected to a suitable drive source (not shown) driving the needle manifold, and thus the bank of needles mounted on the manifold, into and out of engagement with the resealable stoppers of the vials mounted in the needle filling station, as indicated by the arrow "a" shown typically in FIG 33. Although not shown, a bellows may encase the base of each shaft to seal the movable parts of the shafts. As shown best in FIG 32, the needle manifold 1016 further includes a base 1036, a plurality of needle mounts 1038 spaced relative to each other and defining laminar flow apertures 1040 therebetween, and a clamp 1042 that is fixedly secured by fasteners 1044 (FIG 33) to the base 1036 to, in turn, secure the needles to the manifold. As shown in FIG 32, each needle includes a mounting flange 1046 that is slidably received within an aperture formed in the respective needle mount 1038, and is fixed in place upon securing the clamp 1042 to the base 1036. Alignment pins 1048 project outwardly from the front face of the base 1036 and are received within corresponding apertures formed in the clamp 1042 to ensure proper alignment of the clamp and needles on the manifold. As shown in FIG 35, the a mounting plate 1050 is fixedly secured to the ends of the drive shafts 1034, 1034 and is movable therewith. Alignment pins (not shown) extend between the base 1036 of the needle manifold 1016 and the drive plate 1050 to ensure proper alignment of the needle manifold, and thus the needles, on the drive plate. A pair of

thumb screws 1052 are threadably received through opposite ends of the base 1036 of the manifold to releasably secure the manifold to the drive plate 1050

As shown in FIG 36, a laser sealing and infrared (IR) sense manifold 1054 is disposed at a second position along the periphery of the star wheel 1010, downstream of the needle fill manifold 1016. As shown typically in FIG 36, the laser sealing and infrared (IR) sense manifold 1054 holds a plurality of laser optics assemblies (e.g., four laser optic assemblies 1056, 1058, 1060 and 1062), along with a plurality of IR sensors (e.g., four IR sensors 1064, 1066, 1068 and 1070). The laser optic assemblies are adapted to provide a laser beam to reseal the resealable stoppers on the vials after needle filling. Each of the plurality of laser optic assemblies is mounted at a respective location near the periphery of the star wheel 1010 for transmitting a respective laser beam onto a respective resealable stopper to heat seal the needle aperture in the resealable stopper. Each of the laser optic assemblies 1056, 1058, 1060 and 1062 is connected to a respective fiber optic cable that connects the respective optic assembly to a respective laser source (not shown). Providing multiple fiber optic assemblies makes it possible to reseal multiple vials concurrently. In this embodiment, each of the plurality of IR sensor assemblies 1064-1070 is mounted at a respective location near the periphery of the star wheel 1010. Preferably, the laser sources (not shown) are mounted outside of the enclosure to enable repair and/or replacement of the laser sources without having to open the enclosure and/or otherwise risk contamination of the sterile enclosure. The IR sensors 1064-1070 detect the temperature of the needle penetration region of the resealable stopper achieved during laser resealing, and therefore can be used to determine whether the stopper was sufficiently reheated to achieve resealing. Each of the IR sensors 1064-1070 is connected to a respective IR sensor module (not shown). Providing multiple IR sensors enables the sterile filling machine to sense the temperature of multiple vials concurrently, for example, as they are being resealed.

As described above, each laser source transmits a predetermined wavelength of laser radiation at about 980 nm, and the predetermined power of each laser is preferably less than about 30 Watts, and preferably less than or equal to about 10 Watts, or within the range of about 8 to about 10 Watts. In the illustrated embodiment, each laser source is a semiconductor diode laser that outputs at about 15 Watts, and is fiber-optically coupled through a fiber-optic cable to respective collimating lens mounted over the vials within the interior of the filling unit. The laser and IR sensor manifold 1054 includes a tinted enclosure 1072 including a plurality of tinted glass or translucent or transparent plastic panels that surround the lasers on four sides to filter out potentially harmful radiation generated by the laser beams. Capacitor

sensors (not shown) also may be provided along the periphery of the star wheel 1010, downstream of the needle fill manifold 1016 in order to sense whether each vial received the medicament or other substance to be contained therein and to reject the vial if defective

In the operation of the sterile filling machine, the star wheel 1010 transports the vials 610 along the guide 1012 in the manner illustrated. The star wheel 1012 is indexed four positions and then paused for a momentary dwell. During the dwell, the needle manifold 1016 is driven downward so as to drive the four needles 1018-1024 through the resealable stoppers on the four vials beneath the needle manifold. Medicament or other substance is thereafter delivered by the pump through the needles and into the interior chambers of the vials, and the manifold is then driven up to thereby retract the four needles 1018-1024 from the four stoppers. In one embodiment, the needles are initially withdrawn at a relatively slow speed to allow the vials to fill "bottom-up"; then, when the vials are filled, the needles are withdrawn at a relatively faster speed to quickly remove the needles and decreases overall cycle time. As shown in FIGS. 33-35, the diabolo or spool-like shape of the vials facilitates the ability to transport the vials on the star wheels or other conveying system, and further, the diabolo shape support the vials and prevents axial movement of the vials during insertion and withdrawal of the needles during filling. The mid-portion of each vial is secured within the recess of the star wheel or other conveying mechanism, the relatively larger diameter upper portion of each vial prevents axial downward movement of the vial upon inserting the needle into the resealable stopper of the vial by engaging the upper surface of the star wheel and/or guide, and the relatively larger diameter base portion of the vial prevents upward axial movement of the vial upon withdrawal of the needle from the resealable stopper by engaging the underside of the star wheel and/or guide.

Also during the dwell, the four laser optic assemblies 1056-1062 deliver laser energy to the resealable stoppers on the four vials beneath the laser and IR manifold to reseal the stoppers. As the resealable stoppers are heated by the laser energy, the four IR sensors 1064-1070 detect the temperature of each stopper, so as to be able to determine whether each stopper was heated sufficient to cause resealing. After the dwell, the process is repeated, i.e., the star wheels index another four positions and then dwell again so that the next four vials are filled and four more vials are resealed.

After resealing, the vials are transferred to the another star wheel (not shown), which employs the vacuum ports in its recesses to retain each vial as it is transported. If a vial was successfully filled and sealed, then the star wheel transports that vial until reaching a discharge

guide, at which point the vacuum to the associated vacuum port is selectively removed and the vial is transferred to the discharge guide. The discharge guide transports the vial to a bin (not shown) of successfully filled and sealed containers. If a vial was not successfully filled and sealed, then the star wheel transports that vial until it reaches another star wheel, at which point
5 the vacuum to the associated vacuum port is selectively removed and vacuum is applied to the respective vacuum port on the other star wheel, thereby transferring the vial to the other star wheel for disposal with any other defective vials.

In FIGS 37-48, a module for needle filling and laser resealing the vials is indicated generally by the reference numeral 2000. The needle filling and laser resealing module 2000 is
10 similar in many respects to the needle manifold and laser and IR sensor manifold described above, and therefore like reference numerals preceded by the numeral "2" instead of the numeral "1" are used to indicate like elements. One of the primary differences of the module 2000 in comparison to the manifolds described above, is that the module 2000 permits both needle filling and laser resealing in the same module. Further, if desired, the module 2000 can
15 include an e-beam or other suitable radiation or sterilization source to further ensure sterilization of the vials and filling needles, as described further below.

The module 2000 may be mounted within any of numerous different types of sterile enclosures, and may be used with any of numerous different types of conveying systems for conveying the vials through the module. If desired, the sterile enclosure may include a laminar
20 flow source as described in the above-mentioned co-pending patent application. Preferably, the transport system through the module is substantially linear, and includes a guide 2010 defining an axially elongated aperture 2014 extending therethrough. As shown in FIGS 39 and 40, the axially extending aperture 2014 is dimensioned to slidably receive therein the mid-
25 portions of the diabolo-shaped vials, to support on the upper opposing surfaces of the guide 2010 the relatively larger diameter upper portion of each vial, and if desired, to support against the opposing lower surfaces of the guide the relatively larger diameter base portion of each vial. In one embodiment of the present invention illustrated in FIG 52, the transport system comprises a screw-type drive including a lead screw 2015 defining a helical groove 2017
30 forming the recesses for receiving the vials 610. A motor 2019 is drivingly connected to one end of the lead screw and rotatably drives the screw as indicated by the arrow "b" to, in turn, axially drive the vials 610 through the manifold 2000. The motor 2019 is electrically connected to a control unit (not shown) to precisely control the starting, stopping and speed of the screw, and to coordinate same with the actuation of the needle manifold and laser sources.

As may be recognized by those of ordinary skill in the pertinent art based on the teachings herein, the transport system may include any of numerous different structures for driving the vials through the manifold, including, for example, other types of conveyors, that are currently, or later become known, for performing this function.

5 The needle fill manifold 2016 is mounted on a pair drive shafts 2034 that are drivingly connected through a common drive shaft 2035 (FIG 42) to a suitable drive source (not shown) for driving the needle manifold, and thus the bank of needles 2018 (only one shown) mounted on the manifold, into and out of engagement with the resealable stoppers of the vials received within the guide 2010 of the manifold. Although not shown, a bellows may encase the base of
10 each shaft to seal the movable parts of the shafts. The needle manifold 2016 includes a base 2036, a plurality of needle mounts 2038 spaced relative to each other, and a clamp 2042 that is fixedly secured by fasteners (not shown) to the base 2036 to, in turn, secure the needles to the manifold. If desired, laminar flow apertures may be formed between the needle mounts 2038 to allow the flow of sterile air or other gas therethrough and over the sides of the needles. Each
15 needle includes a mounting flange 2046 that is slidably received within an aperture formed in the respective needle mount 2038, and is fixed in place upon securing the clamp 2042 to the base 2036. Providing multiple needles makes it possible to fill multiple vials concurrently. Each of the needles is in flow communication with a respective flexible tube 2026 that connects the respective needle 2018 to a respective medicament or other substance source (not
20 shown) through a respective one of a plurality of pumps (not shown). The medicament source may be located inside the filling machine or outside of the filling machine.

As shown typically in FIG 41, alignment pins 2039 may be provided on the clamp 2042 and received within corresponding pin holes 2041 formed on the base 2036 to ensure proper alignment of the clamp and needles on the manifold. A mounting plate 2050 is fixedly
25 secured to the ends of the drive shafts 2034, 2034 and is movable therewith. The drive plate 2050 defines a mounting surface 2053 that is received within corresponding mounting grooves 2055 formed within the base 2036 of the manifold to mount and align the manifold on the drive plate. Alignment pins (not shown) may extend between the base 2036 of the needle manifold 2016 and the drive plate 2050 to ensure proper alignment of the needle manifold, and
30 thus the needles, on the drive plate. A locking clamp 2052 is pivotally mounted on the drive plate 2050 and is movable between an open position to either release the manifold from, or attach the manifold to the drive plate, as shown in FIG 37, and a closed position fixedly securing the manifold to the drive plate, as shown in FIG 38. Alternatively, as shown in FIGS

40A-40C, fasteners 2052' may be employed to secure the manifold to the drive plate, instead of the clamp. As may be recognized by those of ordinary skill in the pertinent art based on the teachings herein, any of numerous different clamps or fastening mechanisms that are currently known, or later become known, equally may be employed to secure the manifold to the drive plate.

The module 2000 further includes a laser sealing and infrared (IR) sense manifold 2054 that is radially spaced adjacent to the needle manifold 2036 for laser sealing the pierced stoppers immediately following needle filling and withdrawal of the needles therefrom. As shown typically in FIG. 42, the laser sealing and infrared (IR) sense manifold 2054 holds a plurality of laser optics assemblies (e.g., five laser optic assemblies 2056, 2058, 2060, 2062 and 2063), along with a plurality of IR sensors (e.g., five IR sensors 2064, 2066, 2068, 2070 and 2071). Note that although only four laser optic assemblies and associated IR sensors are shown in FIG. 42 for simplicity, five laser optic assemblies and associated IR sensors are shown in FIG. 43. The laser optic assemblies are adapted to provide a laser beam to reseal the resealable stoppers on the vials after needle filling. Each of the plurality of laser optic assemblies is mounted at a respective location adjacent to the guide 2010 for transmitting a respective laser beam onto the resealable stopper of a respective vial 610 to heat seal the needle aperture in the resealable stopper. In addition, each laser optic assembly is aligned with a respective needle 2018 on the needle manifold 2016 to seal the location of the resealable stopper pierced by the respective needle. Each of the laser optic assemblies 2056-2063 is connected to a respective fiber optic cable that connects the respective optic assembly to a respective laser source (not shown). As can be seen, providing multiple fiber optic assemblies makes it possible to reseal multiple vials concurrently. In this embodiment, each of the plurality of IR sensor assemblies 2064-2071 is mounted adjacent to, and aligned with a respective laser optic assembly and needle 2018 on the needle manifold 2016. Preferably, the laser sources (not shown) are mounted outside of the sterile enclosure of the needle filling machine within which the module 2000 is mounted to enable repair and/or replacement of the laser sources without having to open the enclosure and/or otherwise risk contamination of the sterile enclosure. The IR sensors 2064-2071 detect the temperature of the needle penetration region of the resealable stopper achieved during laser resealing, and therefore can be used to determine whether the stopper was sufficiently reheated to achieve resealing. Each of the IR sensors 2064-2071 is connected to a respective IR sensor module (not shown). Providing

26

multiple IR sensors enables the sterile filling machine to sense the temperature of multiple vials concurrently, for example, as they are being resealed.

As described above, each laser source transmits a predetermined wavelength of laser radiation at about 980 nm, and the predetermined power of each laser is preferably less than about 30 Watts, and preferably less than or equal to about 10 Watts, or within the range of about 8 to about 10 Watts. In the illustrated embodiment, each laser source is a semiconductor diode laser that outputs at about 15 Watts, and is fiber-optically coupled through a fiber-optic cable to a collimating lens of the respective laser optic assembly. If desired, the module 2000 can be enclosed, or partially enclosed within a tinted enclosure (not shown) including a plurality of tinted glass or translucent or transparent plastic panels that surround the laser optic assemblies on four sides to filter out potentially harmful radiation generated by the laser beams. In addition, capacitor sensors (not shown) may be provided downstream of the module 2000 in order to sense whether each vial received the medicament or other substance to be contained therein and to reject the vial if defective.

In the operation of the module 2000, the drive motor 2019 is rotatably driven in the direction of the arrow "b" to rotate the lead screw 2015 and, in turn, transport the vials 610 along the guide 2012 in the manner illustrated, for example, in FIG. 43. In the exemplary module of FIG. 43, the module includes five needles, five laser optic assemblies and five IR sensors, thus permitting the needle filling and laser resealing of five vials at one time. Accordingly, the lead screw 2015 is indexed five positions and then paused for a momentary dwell. As may be recognized by those of ordinary skill in the pertinent art based on the teachings herein, the module 2000 may include any desired number of needles, laser optic assemblies, and/or sensors. In addition, if desired, the lasers and sensors may be mounted within the module downstream of the needle manifold, to allow simultaneous filling and sealing of different vials, and thereby possibly increase the overall throughput of the module. During the dwell, the needle manifold 2016 is driven downward so as to drive the needles 2018 through the resealable stoppers on the vials beneath the needle manifold. Medicament or other substance is thereafter delivered by the pumps (not shown) through the needles and into the interior chambers of the vials, and the manifold is then driven up to thereby retract the needles 2018 from the stoppers. In one embodiment, the needles are initially withdrawn at a relatively slow speed to allow the vials to fill "bottom-up", then, when the vials are filled, the needles are withdrawn at a relatively faster speed to quickly remove the needles and decrease overall cycle time. As can be seen, the diabolo or spool-like shape of the vials facilitates the ability to

transport the vials in the conveying system, and further, the diabolo shape supports the vials and prevents axial movement of the vials during insertion and withdrawal of the needles during filling. The mid-portion of each vial is secured within the aperture 2014 of the guide 2010, the relatively larger diameter upper portion of each vial prevents axial downward movement of the vial upon inserting the needle into the resealable stopper of the vial by engaging the upper surface of the guide, and the relatively larger diameter base portion of the vial prevents upward axial movement of the vial upon withdrawal of the needle from the resealable stopper by engaging the underside of the guide.

Also during the dwell, and following withdrawal of the needles from the resealable stoppers, the laser optic assemblies 2056-2063 deliver laser energy to the resealable stoppers on the vials to reseal the stoppers. As the resealable stoppers are heated by the laser energy, the IR sensors 2064-2071 detect the temperature of each stopper, so as to be able to determine whether each stopper was heated sufficient to cause resealing. After the dwell, the process is repeated, i.e., the lead screw indexes another five positions and then dwells again so that the next five vials can be filled and resealed.

As shown in FIG 44, the module 2000 may be mounted in a sterile enclosure wherein the transport system includes an endless conveyor 2076 and carriers 2078 mounted on the endless conveyor 2076 for transporting the vials 610 through the module 2000. An infeed conveyor 2080 feeds the sealed, empty vials onto the carriers 2078 of the endless conveyor 2076. Then, the endless conveyor 2076 feeds the vials through the module 2000 in the same manner, or in a manner similar to that described above. After the vials are filled and resealed in the module 2000, they are dispensed onto an outlet conveyor 2082. As may be recognized by those of ordinary skill in the pertinent art based on the teachings herein, the conveyors 2076, 2080 and 2082 and/or the components thereof may take the form of any of numerous different conveyors or conveyor components that are currently, or later become known for performing the functions of one or more of these conveyors or conveyor components.

As shown in FIG 42, the module 2002 further includes an axially elongated port 2084 located on an opposite side of the needle manifold 2016 relative to the laser optic assemblies and sensors for mounting therein an e-beam unit 2086 that transmits an e-beam into the axially-elongated chamber 2088 of the module and, in turn, sterilizes the surfaces of the vial and the needle surfaces within the chamber. The e-beam assembly, including the e-beam source, the chamber for containing the e-beam, and the conveyor for conveying the vials through the e-beam chamber, may be the same as, or similar to that disclosed in co-pending

U.S. Patent Application Serial No. 10/600,525, filed June 19, 2003, entitled "STERILE FILLING MACHINE HAVING NEEDLE FILLING STATION WITHIN E-BEAM CHAMBER", and U.S. Provisional Patent Application Serial No. 60/390,212, entitled "STERILE FILLING MACHINE HAVING NEEDLE FILLING STATION WITHIN

5 E-BEAM CHAMBER", filed June 19, 2002, each of which is hereby expressly incorporated by reference as part of the present disclosure. As described in these co-pending patent applications, the e-beam unit may be any of numerous different types of e-beam units or sources that are currently, or later become known, for performing the function of the e-beam unit described herein.

10 E-beam radiation is a form of ionizing energy that is generally characterized by its low penetration and high dose rates. The electrons alter various chemical and molecular bonds upon contact with an exposed product, including the reproductive cells of microorganisms, and therefore e-beam radiation is particularly suitable for sterilizing vials and other containers for medicaments or other sterile substances. An e-beam source produces an electron beam that is
15 formed by a concentrated, highly charged stream of electrons generated by the acceleration and conversion of electricity. Preferably, the electron beam is focused onto a penetrable surface of each vial for piercing by the respective needle. For example, in one embodiment, the electron beam is focused onto the upper surface of the resealable stopper to sterilize the penetrable surface of the stopper prior to insertion of the filling needle therethrough. In addition,
20 reflective surfaces may be mounted on opposite sides of the conveyor relative to each other to reflect the e-beam, and/or the reflected and scattered electrons, onto the sides of the vials to facilitate sterilization of these surfaces of the vial, if necessary. Alternatively, or in combination with such reflective surfaces, more than one e-beam source may be employed, wherein each e-beam source is focused onto a respective surface or surface portion of the vials
25 or other containers to ensure sterilization of each surface area of interest. In some embodiments, the current, scan width, position and energy of the e-beam, the speed of the transport system, and/or the orientation and position of any reflective surfaces, are selected to achieve at least about a 3 log reduction, and preferably about a 6 log reduction in bio-burden testing on the upper surface of the vial's resealable stopper, i.e., the surface of the stopper
30 defining the penetrable region that is pierced by a respective filling needle to fill the vial. In addition, as an added measure of caution, one or more of the foregoing variables also are preferably selected to achieve at least about a 3 log reduction on the sides of the vial, i.e., on the surfaces of the vial that are not pierced by the needle during filling. In addition, the e-beam

may be directed onto the needles prior to entry through the resealable stoppers, or at least the portions of the needles that contact the stoppers, to further ensure sterilization of the needles and vials. These specific levels of sterility are only exemplary, however, and the sterility levels may be set as desired or otherwise required to validate a particular product under, for example, United States FDA or applicable European standards, such as the applicable Sterility Assurance Levels ("SAL").

Turning to FIGS 45-48, another vial embodying the present invention is indicated generally by the reference numeral 2200. The vial 2200 is similar in many respects to the vial 900 described above with reference to FIGS 29-31, and therefore like reference numerals preceded by the numeral "22" instead of the numeral "9" are used to indicate like elements. With reference to FIG 45, a primary difference of the vial 2200 in comparison to the vial 900 described above is that the frusto-conical or innermost edge 2265 of the locking ring 2250 is spaced relatively inwardly to, in turn, permit a filling needle 2018 to pierce the resealable stopper 2230 at an acute angle "D" relative to the axis of the vial and in a peripheral portion of the penetrable region 2231 of the stopper. One advantage of this configuration is that, as shown in FIG 47, the penetrated and laser (or otherwise thermally) resealed portion 2231 of the stopper is located on a marginal or peripheral portion of the region 2231 of the stopper, and thus can be concealed under an inner edge 2233 of the tamper-resistant cover 2240 when the frangible portion 2260 of the tamper-resistant cover is removed in use, as described further below.

As can be seen, the locking ring 2250 defines a peripheral flange forming the neck 2216 and further defines on its interior edge an annular recess 2268 for receiving thereon an annular protuberance 2266 formed on the tamper-resistant cover 2250. The interior edge of the annular flange 2216 leading into the recess 2268 may define a chamfered surface, and the leading edge of the annular protuberance 2266 of the cover also may be chamfered to allow the protuberance to be snapped into, or otherwise fixedly received within the recess, but to prevent removal of the cover therefrom. Similarly, the locking ring 2250 defines on its inner diameter an annular protuberance 2221 that is snapped into, or otherwise fixedly received within a corresponding annular recess 2223 formed on the exterior of the vial body 2210 to fixedly secure the locking ring 2250 to the vial body. In this embodiment, the base 2214 of the vial body 2210 is formed integral with the remainder of the vial body in order to reduce the number of parts, however, if desired, the base 2214 can be made as a separate part that is snap-fit or otherwise attached to the vial body.

As shown in FIGS 47 and 48, the tamper-resistant cover 2240 defines a centrally-located frangible portion 2260, and an inwardly depending annular protuberance 2263 that engages the exposed surface of the stopper 2230 and, if desired, may form a hermetic or gas-tight seal therebetween. As shown in FIGS 47 and 48, a plurality of frangible connections 2262 are angularly spaced relative to each other and extend between the frangible portion 2260 and a substantially dome-shaped cover body 2241 to allow removal of the frangible portion and access to the underlying stopper 2230. The frangible portion 2260 of the cover is pressed downwardly by, for example, a user's finger, to slightly depress the underlying stopper material and, in turn, break the frangible connections 2262. Once removed, the frangible portion 2260 cannot be reconnected to thereby provide a tamper-proof feature. The tamper-resistant cover 2240 further includes a second downwardly depending protuberance 2235 located adjacent to the first protuberance 2263 and in engagement with the exposed stopper to form a hermetic or gas-tight seal therebetween. If desired, the first and second annular protuberances 2263 and 2235, respectively, may be formed contiguous with each other to, in turn, form a gas-tight or hermetic seal therebetween, and thereby increase the MVT barrier of the vial in the direction through the stopper.

As indicated in FIG 45, the vial 2200 may be filled in, for example, a needle filling and laser resealing module as described above. However, one difference enabled by the vial 2200 is that the needle 2018 is inserted into the penetrable region 2231 of the resealable stopper 2230 at an acute angle "D" relative to the axis of the vial, and in a marginal or outer peripheral portion of the penetrable region adjacent to the inner edge 2265 of the locking ring 2250. As can be seen in comparison to the locking ring 950 described above in connection with FIG 29, the inner edge 2265 of the locking ring 2250 is spaced radially outwardly to, in turn, expose the marginal portion of the penetrable region 2231 of the stopper and permit same to be penetrated by the needle 2018 at the acute angle "D". One advantage of penetrating the stopper 2230 with the needle 2018 at the acute angle D, is that the fluid injected by the needle is directed onto the side wall of the vial body 2210 substantially at the acute angle, as indicated by the arrow "E" in FIG 45, and thus facilitates creating a laminar flow, or substantially laminar flow of fluid into the vial. This type of flow facilitates in preventing the formation of bubbles or like turbulent effects upon filling the vial with fluid, and thus permits the vials to be filled more quickly and/or otherwise in a more desirable manner. As may be recognized by those of ordinary skill in the pertinent art based on the teachings herein, the acute angle "D" may be created by orienting the needles on the needle manifold at an acute angle relative to the

axis of the vial, or by orienting the axes of the vials in the filling station at an acute angle relative to the axes of the needles, or a combination of both. In the illustrated embodiment, the angle "D" is within the range of about 30° to about 45°, however, these angles are only exemplary, and may be changed as desired to obtain the desired flow and/or filling characteristics, or otherwise as desired to meet the requirements of a particular application.

Another advantage of this embodiment of the present invention is that the penetrated/resealed portion of the stopper may be visually concealed from the end user throughout the use of the vial. As shown typically in FIG 47, the needle hole, and thus the resealed portion 2231 of the stopper, is concealed under the inner edge portion 2233 of the tamper-resistant cover 2240. Accordingly, upon removing the frangible portion 2260 of the tamper-resistant cover 2240 to access with a syringe the contents of the vial, the underlying and visually exposed portion of the stopper 2230 does not include the resealed portion 2231, and thus may be considered more aesthetically desirable or pleasing than having the resealed portion visually exposed.

As may be recognized by those skilled in the pertinent art based on the teachings herein, numerous changes and modifications may be made to the above-described and other embodiments of the present application without departing from the inventive aspects disclosed herein. For example, the resealable portion may be integrally molded with a base such as by insert molding, the resealable portion may be fused or otherwise melted to a base, or the resealable portion may be sequentially molded to a base. Alternatively, the resealable stopper may be formed of only one material, i.e., the resealable portion with the infusible base or other infusible layer, may be formed with multiple layers, wherein some or all of the layers are thermally resealable. Thus, the resealable stopper may be made of any of numerous different materials which are currently known, or later become known for performing the functions of the resealable portion or stopper described herein, such as any of numerous different thermoplastic and/or elastomeric materials. In addition, the vials may be made of any of numerous different materials that are currently or later become known for forming vials, such as medicament vials, including any of numerous different types of glass or plastic, or combinations of glass and plastic. For example, the vial body can be formed of glass, and the base, locking ring and/or tamper-resistant cover can be formed of plastic, and can be joined to the body or to each other in accordance with any of numerous different joining mechanisms that are currently, or later become known, such as by over-molding, mechanical snap-fit or other interlocking engagements, by adhesively joining glass to plastic, or by ultrasonically

welding or otherwise welding plastic to plastic. In addition, the needles used to fill the vials may take the form of any of the needles disclosed in British patent application no GB 0308705 2, filed April 28, 2003, entitled "Novel Device", the vial closure may take any of the forms of the closures disclosed in British patent application no GB0304268 6, filed
5 February 26, 2003, entitled "Novel Device", the conveyor system and/or the components thereof may take any of the forms as shown in British patent application no GB0221510 1, filed September 17, 2002, entitled "Novel Device", and the needle filling and/or processing stations may take any of the forms shown in British patent application no GB0221511 9, filed
10 September 17, 2002, entitled "Novel Device", each of which is hereby expressly incorporated by reference in its entirety as part of the present disclosure. Accordingly, this detailed description of the preferred embodiments is to be taken in an illustrative, as opposed to a limiting sense.

What is Claimed Is.

- 1 A vial assembly for storing a substance, comprising
a body defining an opening, a chamber in fluid communication with the opening for
receiving therein the substance, a base, a mid-portion, and an upper portion axially spaced
5 from the base on an opposite side of the mid-portion relative to the base, wherein each of the
base and upper portion define a laterally-extending dimension greater than a maximum
laterally-extending dimension of the mid-portion, and
a stopper received within the opening and penetrable by a needle or like member for at
least one of introducing the substance into, and withdrawing the substance from, the chamber
- 10 2. A vial assembly as recited in claim 1, wherein each of the base, mid-portion and
upper portion are approximately circular in cross section, and a maximum diameter of each of
the base and upper portion is greater than a maximum diameter of the mid-portion.
- 3 A vial assembly as recited in claim 2, wherein the base, mid-portion and upper
portion are substantially spool shaped.
- 15 4 A vial assembly as defined in claim 1, further comprising
a tamper-resistant, substantially ring-shaped portion fixedly secured to the body and
extending at least partially over the stopper for preventing unnoticeable removal of the stopper
- 5 A vial assembly as defined in claim 4, wherein the tamper-resistant portion is
thermally fused to the body
- 20 6 A vial assembly as recited in claim 5, wherein the tamper-resistant portion is
over-molded to the stopper and body
- 7 A vial assembly as recited in claim 5, wherein the tamper-resistant portion is
formed integral with the stopper, and the integral stopper and tamper-resistant portion is over-
molded to the body
- 25 8 A vial assembly as recited in claim 4, wherein the tamper-resistant portion
defines a thermally-fused region forming a hermetic seal between the tamper-resistant portion
and at least one of the body and stopper
- 9 A vial assembly as recited in claim 1, further comprising a tamper-resistant
portion fixedly secured to the vial body and completely overlying the stopper, wherein the
30 stopper and tamper-resistant portion are penetrable by a needle for introducing a substance into
the interior chamber of the vial, and the tamper-resistant portion is fusible in response to the
application of thermal energy thereto for hermetically sealing any hole created in the tamper-
resistant portion by the needle upon removal of the needle.

10 A vial assembly as recited in claim 4, wherein the stopper has an annular groove defined in an outer periphery thereof such that an annular recess is formed between the stopper and the body, and the tamper-resistant portion is at least partially formed in the annular recess.

5 11 A vial assembly as recited in claim 1, wherein the stopper includes a heat resealable portion overlying a substantially infusible portion.

12 A vial assembly as recited in claim 1, wherein the stopper is a thermoplastic stopper defining a needle penetration region that is pierceable with a needle to form a needle aperture therethrough, and is heat resealable to hermetically seal the needle aperture by applying laser radiation at a predetermined wavelength and power thereto, wherein the stopper
10 comprises a thermoplastic body defining (i) a predetermined wall thickness in an axial direction thereof, (ii) a predetermined color and opacity that substantially absorbs the laser radiation at the predetermined wavelength and substantially prevents the passage of the radiation through the predetermined wall thickness thereof, and (iii) a predetermined color and opacity that causes the laser radiation at the predetermined wavelength and power to
15 hermetically seal a needle aperture formed in the needle penetration region thereof in a predetermined time period of less than approximately 2 seconds and substantially without burning the needle penetration region.

20 13 A vial assembly as recited in claim 12, wherein the needle penetration region of the stopper is formed of a thermoplastic consisting essentially of a styrene block copolymer and an olefin.

14 A vial assembly as recited in claim 12, wherein the ratio of the styrene block copolymer to the olefin are within the range of about 50 : 50 by weight to about 90 : 5 by weight.

25 15 A vial assembly as recited in claim 12, wherein the predetermined wavelength is approximately 980 nm.

16 A vial assembly as recited in claim 12, wherein the predetermined power is less than approximately 30 Watts.

17 A vial assembly as recited in claim 16, wherein the predetermined power is less than or equal to about 10 Watts

30 18 A vial assembly as recited in claim 12, wherein the predetermined color is gray

19 A vial assembly as recited in claim 12, wherein the predetermined time period is less than about 1.5 seconds.

20 20 A vial assembly as recited in claim 12, wherein the predetermined wavelength is about 980 nm, the predetermined power is within the range of about 8 to 10 Watts, the predetermined color is gray, and the predetermined opacity is defined by a dark gray colorant additive within the range of about 0.3% to about 0.6% by weight.

5 21 A vial assembly as recited in claim 1, in combination with a vial support including a vial mounting surface engageable with the mid-portion of the vial, an upper surface located on one side of the mounting surface, and a lower surface located on another side of the mounting surface, wherein the upper portion of the vial is engageable with the upper surface of the vial support for substantially preventing axial movement of the vial relative thereto, and the
10 base of the vial is engageable with the lower surface of the vial support for substantially prevent axial movement of the vial relative thereto.

 22. An assembly as recited in claim 21, further comprising a filling module comprising a needle manifold including a plurality of needles spaced relative to each other and movable relative to the vial support for penetrating a plurality of vials mounted on the support
15 within the module, filling the vials through the needles, and withdrawing the needles from the filled vials.

 23 An assembly as recited in claim 22, wherein the module further comprises a plurality of laser optic assemblies, wherein each laser optic assembly is mounted adjacent to a respective needle, is connectable to a source of laser radiation, and is focused substantially on
20 the penetration spot on a stopper of the respective needle for applying laser radiation thereto and resealing same.

 24 An assembly as recited in claim 23, wherein the module further comprises a plurality of optical sensors, wherein each sensor is mounted adjacent to a respective laser optic and focused substantially on the laser resealed region of a stopper of the respective laser optic
25 assembly, and generates signals indicative of the temperature of same.

 25 An assembly as recited in claim 23, further comprising an e-beam port, a chamber receiving at least the portions of the needles that penetrate the stoppers and at least the surfaces of the stoppers that are penetrated by the needles, and an e-beam unit coupled to the e-beam port, wherein the e-beam unit transmits an e-beam into the chamber and onto surfaces of
30 the needles and stoppers received within the chamber for sterilizing same.

 26 A vial assembly as recited in claim 1, in combination with at least one filling needle movable relative to the vial assembly for penetrating the stopper, filling the chamber of the vial assembly through the needle, and withdrawing the needle from the filled vial assembly.

and wherein at least one of the needle and an axis of the vial is oriented at an acute angle relative to the other

27 A vial assembly as recited in claim 1, further comprising
a tamper-resistant, substantially ring-shaped portion fixedly secured to the body,
5 extending at least partially over the stopper for preventing unnoticeable removal of the stopper,
and exposing a central portion of the stopper for penetrating same with a needle for removing
substance from the chamber of the body, and

a tamper-resistant cover overlying the ring-shaped portion and including a removable
portion overlying an exposed central portion of the stopper, and a non-removable portion
10 spaced laterally outwardly relative to the removable portion, wherein the removable portion is
removable from the tamper-resistant cover to expose a portion of the stopper for penetrating
same with a needle and removing substance from the chamber of the body therethrough, and
the stopper defines a thermally resealable portion spaced laterally outwardly relative to the
exposable portion of the stopper and underlying the non-removable portion of the tamper-
15 resistant cover for substantially visually concealing same from a user

28 A vial assembly for storing a substance, comprising
a body defining an opening, a chamber in fluid communication with the opening for
receiving therein the substance, a base, a mid-portion, and an upper portion axially spaced
from the base on an opposite side of the mid-portion relative to the base, wherein each of the
20 base and upper portion define a laterally-extending dimension greater than a maximum
laterally-extending dimension of the mid-portion, and

first means received within the opening for sealing the opening and being penetrable by
a needle for at least one of introducing the substance into, and withdrawing the substance from,
the chamber

25 29 A vial assembly as defined in claim 28, further comprising.
second means fixedly secured to the first means and extending between the body and
first means for preventing unnoticeable removal of the first means.

30 A vial assembly as recited in claim 28, wherein the first means is defined by a
stopper

30 31 A vial assembly as recited in claim 30, wherein the stopper is heat-resealable.

32. A vial assembly as recited in claim 29, wherein the second means is thermally
fused to at least one of the body and stopper

33 A vial assembly as recited in claim 29, wherein the second means is a tamper-resistant ring.

34 A vial assembly as recited in claim 32, wherein the second means is over-molded to at least one of the first means and vial body

5 35 A vial assembly as recited in claim 32, wherein the second means is formed integral with the first means and the integral first and second means is over-molded to the body

36 A vial assembly as recited in claim 28, wherein each of the base, mid-portion and upper portion are approximately circular in cross section, and a maximum diameter of each
10 of the base and upper portion is greater than a maximum diameter of the mid-portion.

37 A vial assembly as recited in claim 36, wherein the base, mid-portion and upper portion define an approximate diabolo shape.

38 A vial assembly as recited in claim 28, wherein the first means is a thermoplastic stopper defining a needle penetration region that is pierceable with a needle to
15 form a needle aperture therethrough, and is heat resealable to hermetically seal the needle aperture by applying laser radiation at a predetermined wavelength and power thereto, wherein the stopper comprises (i) a thermoplastic body defining a predetermined wall thickness in an axial direction thereof, (ii) third means for substantially absorbing the laser radiation at the
20 predetermined wavelength and substantially preventing the passage of the radiation through the predetermined wall thickness thereof, and (iii) fourth means for causing the laser radiation at the predetermined wavelength and power to hermetically seal a needle aperture formed in the needle penetration region thereof in a predetermined time period of less than approximately 2 seconds and substantially without burning the needle penetration region.

39 A vial assembly as recited in claim 38, wherein the third means is defined by a
25 predetermined color and opacity that substantially absorbs the laser radiation at the predetermined wavelength and substantially prevents the passage of the radiation through the predetermined wall thickness thereof.

40 A vial assembly as recited in claim 38, wherein the fourth means is defined by a
30 predetermined color and opacity that causes the laser radiation at the predetermined wavelength and power to hermetically seal a needle aperture formed in the needle penetration region thereof in a predetermined time period of less than approximately 2 seconds and substantially without burning the needle penetration region.

41 A vial assembly as recited in claim 28, wherein the first means is defined by a stopper including a heat rescalable portion overlying a substantially infusible portion.

42. A method comprising the following steps
providing a vial including a body defining an opening, a chamber in fluid
5 communication with the opening for receiving therein a predetermined substance, a base, a mid-portion, and an upper portion axially spaced from the base on an opposite side of the mid-portion relative to the base, wherein each of the base and upper portion define a laterally-extending dimension greater than a maximum laterally-extending dimension of the mid-portion, and a heat-rescalable stopper fusible in response to the application of thermal energy
10 thereto,
prior to filling the vial with substance, assembling the stopper and vial and forming a substantially gas-tight seal between the stopper and vial,
sterilizing the empty assembled stopper and vial,
supporting the a vial with a vial support including mounting surface in engagement
15 with the mid-portion of the vial, an upper surface located on one side of the mounting surface, and a lower surface located on another side of the mounting surface,
penetrating the stopper with a needle coupled in fluid communication with a source of predetermined substance,
introducing the predetermined substance through the needle and into the interior of the
20 vial,
withdrawing the needle from the stopper, and
applying sufficient thermal energy to the penetrated region of the stopper to fuse the penetrated region and form a substantially gas-tight seal between the penetrated region and the interior of the vial.

25 43 A method as recited in claim 42, further comprising the steps of substantially preventing axial movement of the vial during needle penetration of the vial by engaging at least one of the upper surface of the vial support and the upper portion of the vial with the other

44 A method as recited in claim 42, wherein the step of sterilizing the empty vial
30 and stopper assembly includes at least one of applying gamma radiation, e-beam radiation or laser radiation thereto

45 A method as recited in claim 42, wherein the step of assembling the stopper to the vial includes fusing a tamper-resistant portion between the stopper and vial.

46 A method as recited in claim 45, wherein the step of assembling the stopper to the vial includes over-molding the tamper-resistant portion to the stopper and vial.

47 A method as recited in claim 45, comprising the step of forming the tamper-resistant portion integral with the stopper and over-molding the integral stopper and tamper-resistant portion to the vial.

48. A method as recited in claim 42, comprising the steps of assembling the stopper and vial robotically and over-molding a tamper-resistant portion between the stopper and vial

49 A method as recited in claim 48, wherein the assembly of the vials and stoppers occurs prior to installing the vial/stopper assembly in the over-molding apparatus

50 A method as recited in claim 48, wherein the vials and stoppers are assembled in an over-molding apparatus so that the step of over-molding the tamper-resistant portions can be achieved without further transportation of the vial/stopper assembly

51 A method as recited in claim 42, further comprising the step of orienting at least one of an axis of the vial and an axis of the needle at an acute angle relative to the other defining a needle penetration axis through the stopper oriented at an acute angle relative to the axis of the vial.

52. A method as recited in claim 42, further comprising the step of introducing the substance through the needle at said acute angle and against a lateral wall of the body to facilitate substantially laminar flow of the substance into the vial.

FIG. 7

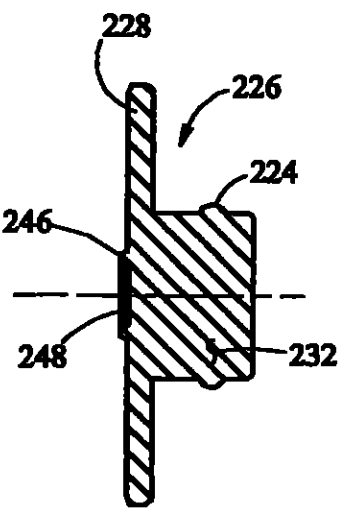
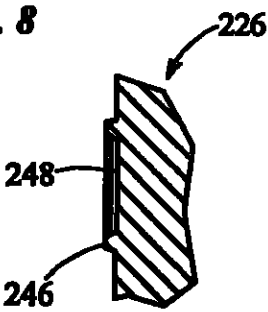


FIG. 8



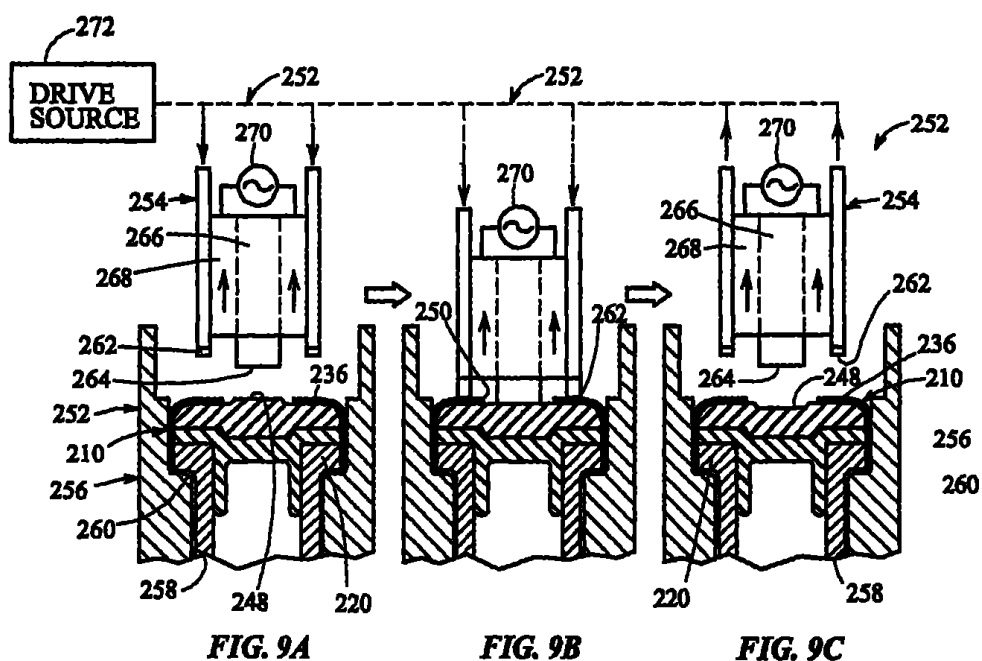


FIG. 10

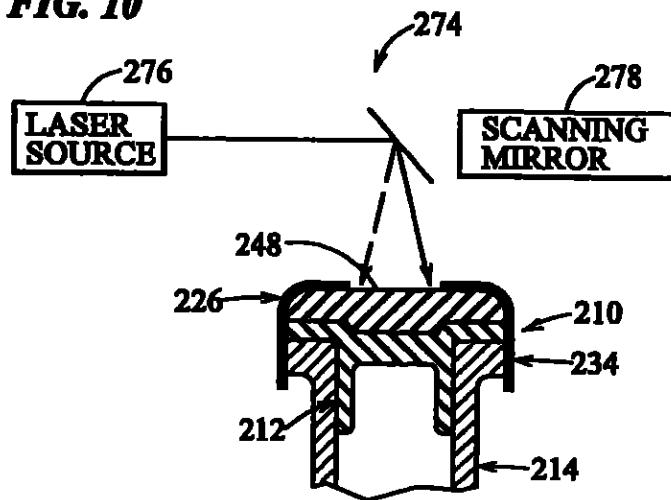
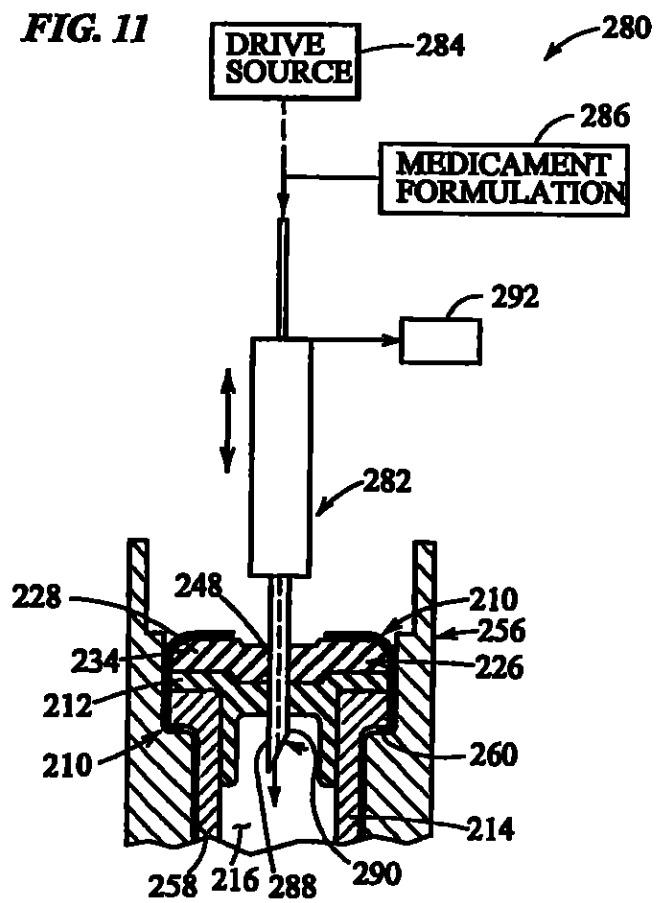


FIG. 11



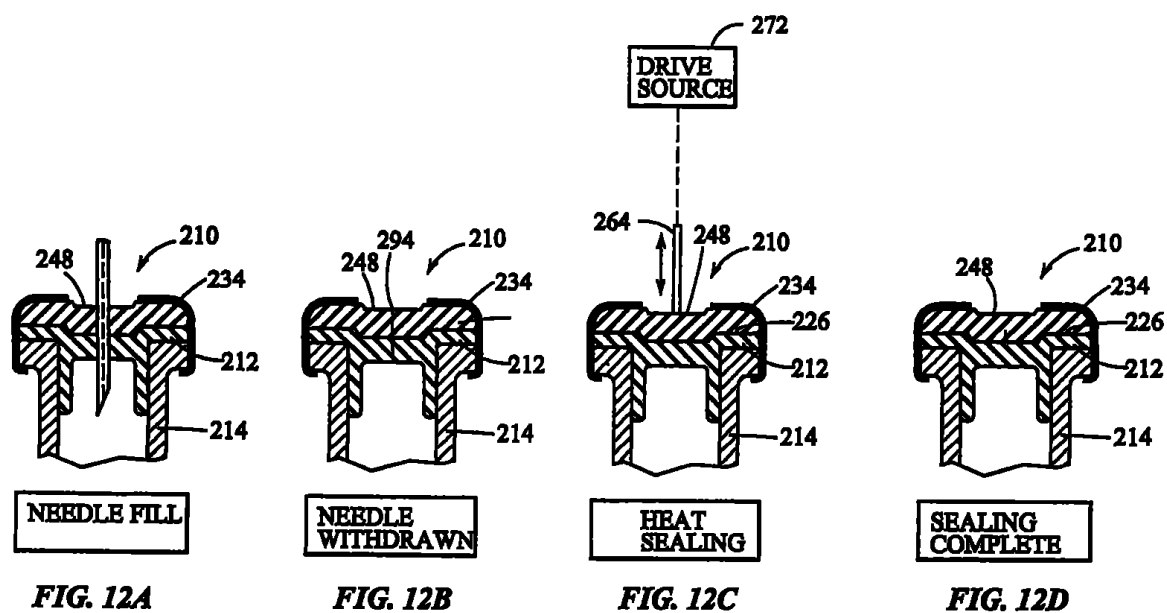


FIG. 13A

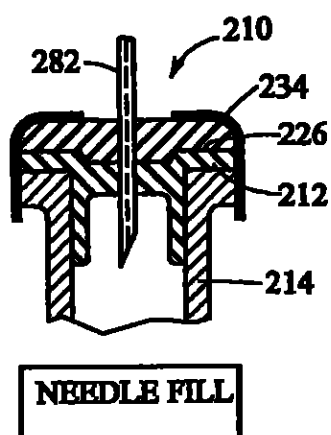


FIG. 13B

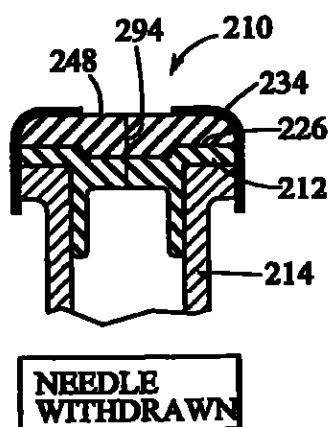
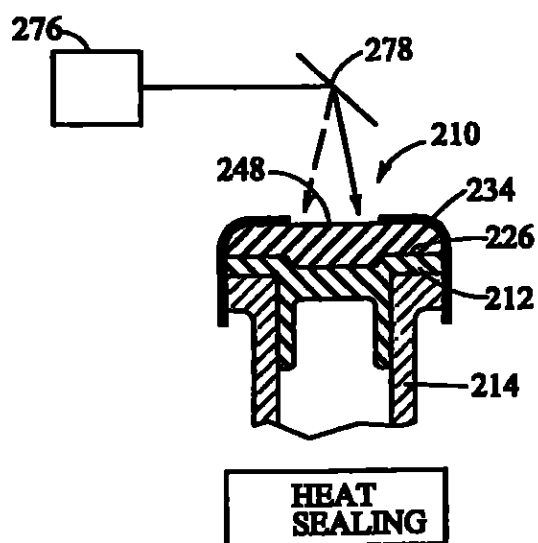
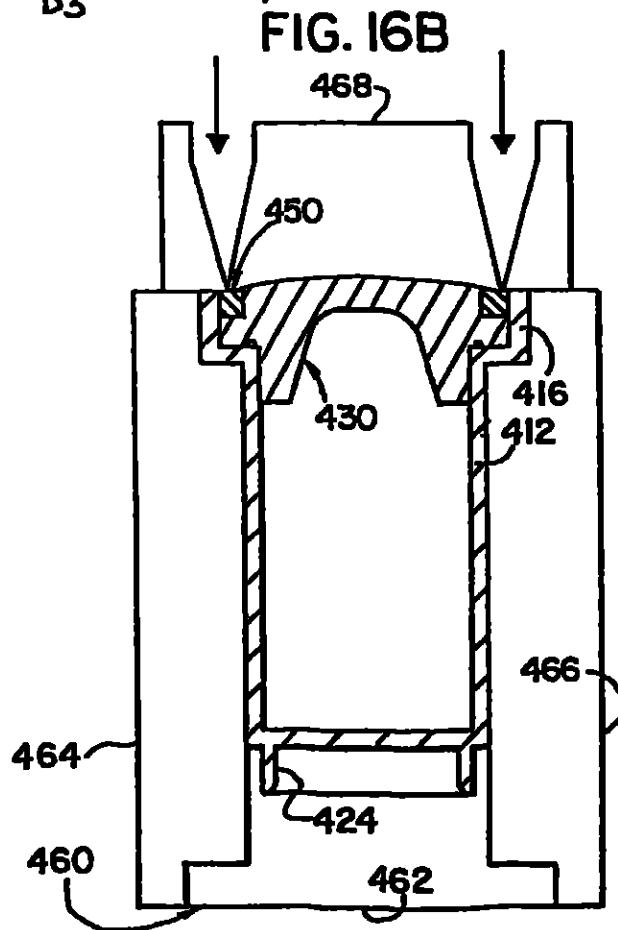
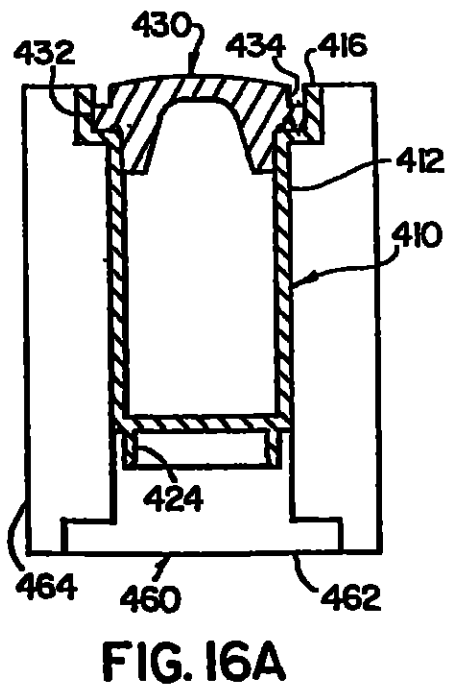
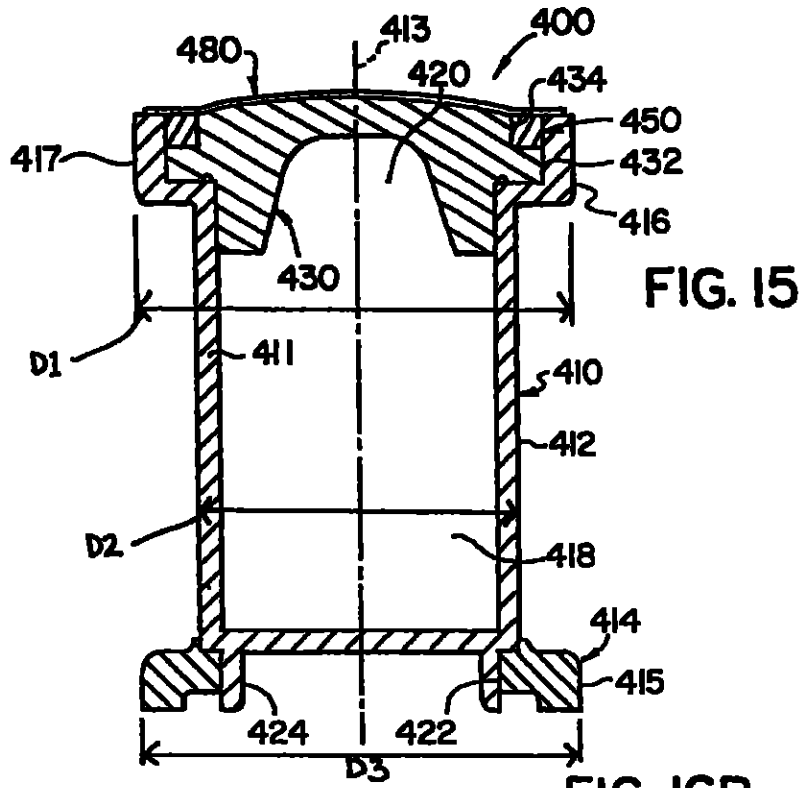


FIG. 13C





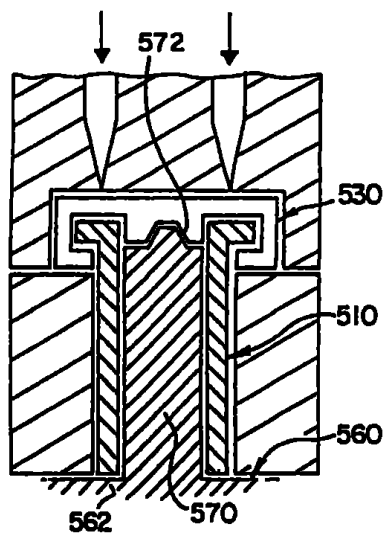


FIG. 17A

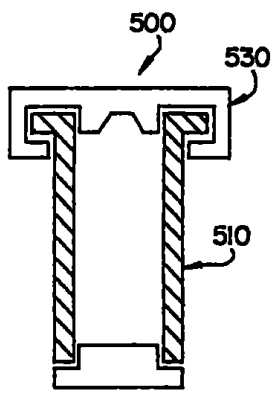


FIG. 17B

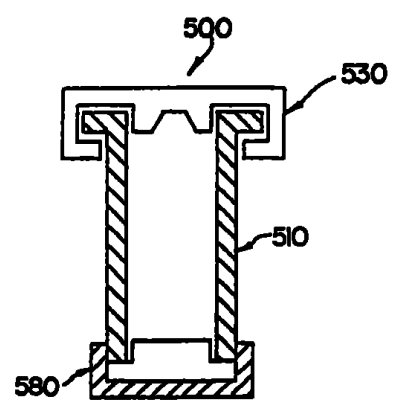


FIG. 17C

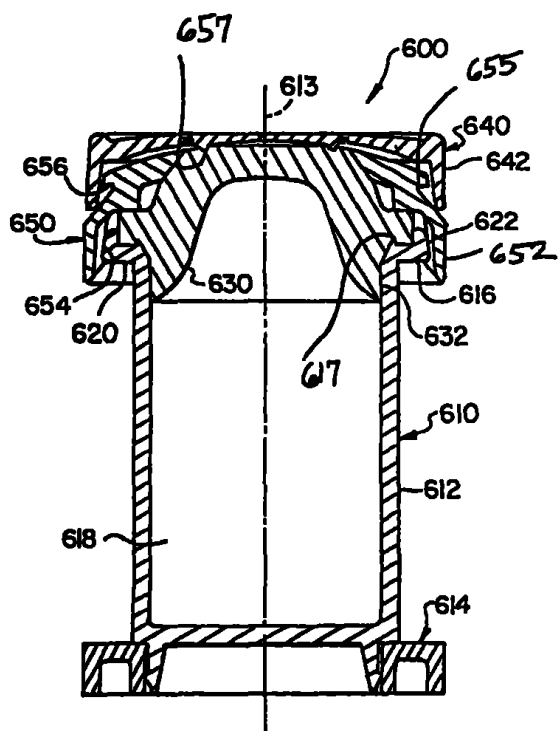


FIG. 18

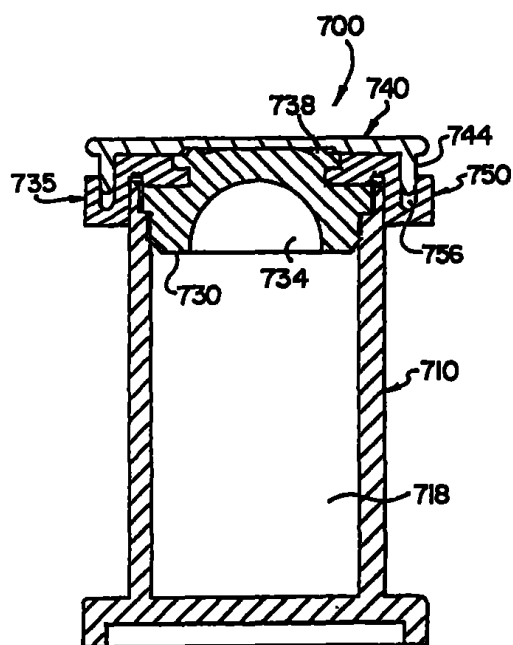


FIG. 19

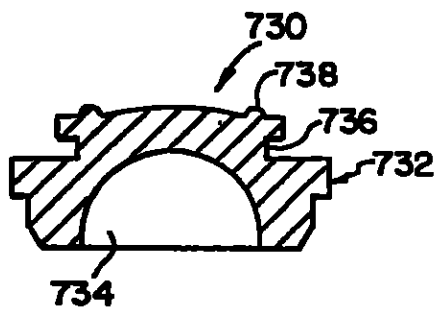


FIG. 20

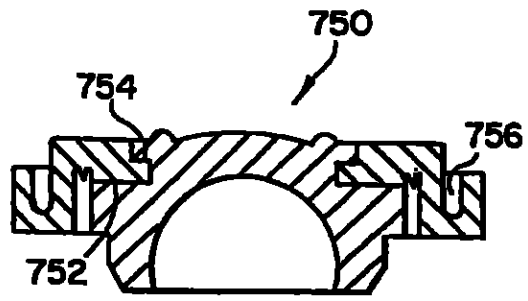


FIG 21

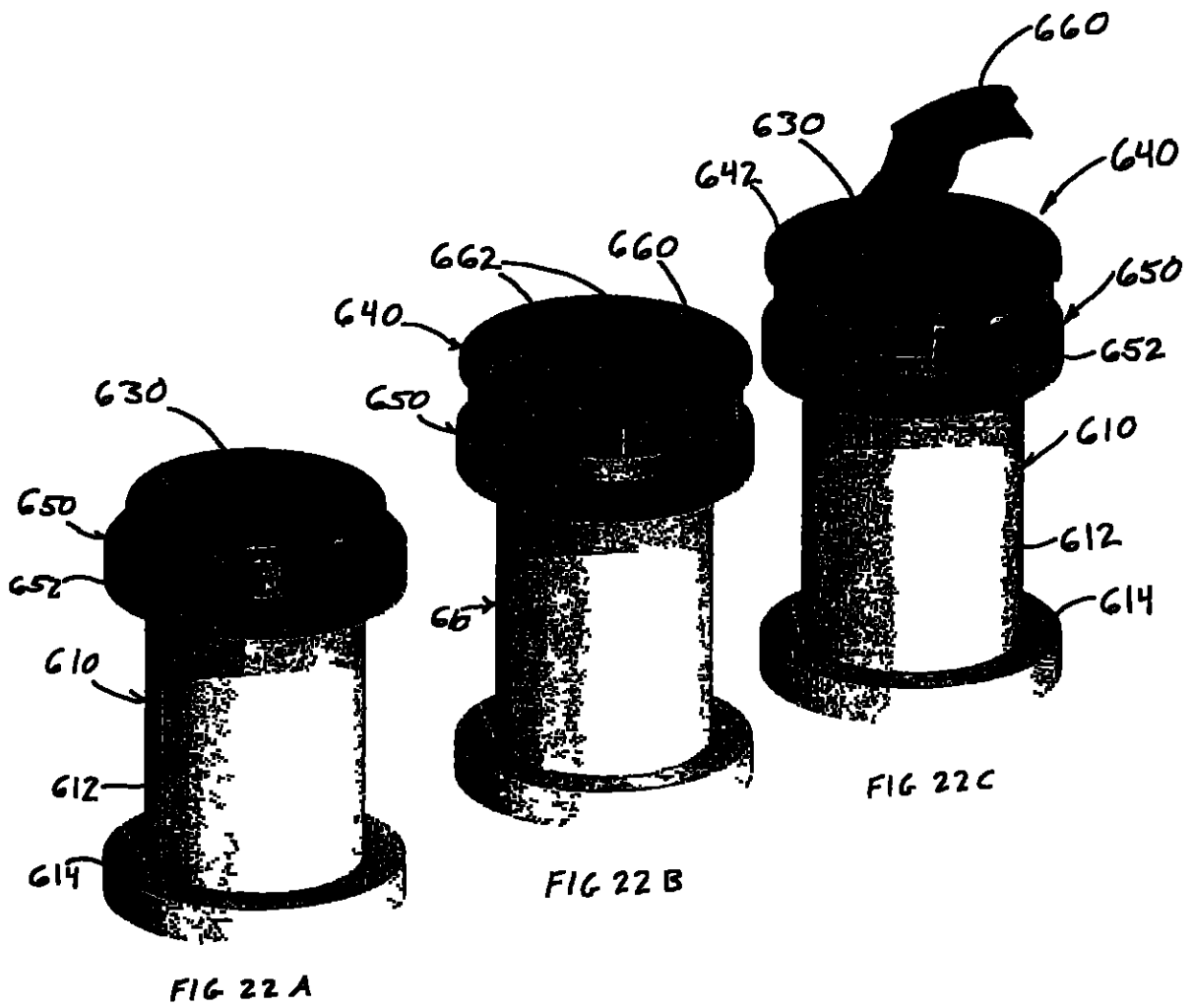


FIG 22

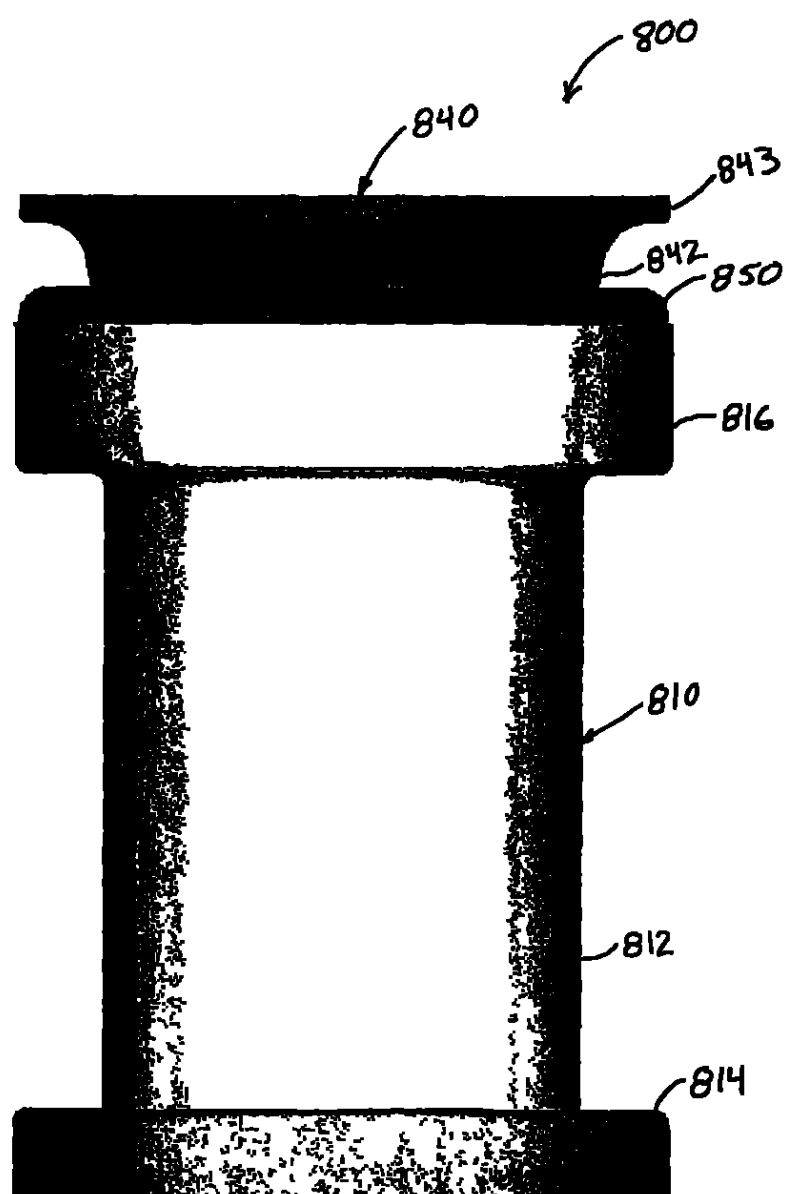


FIG 23

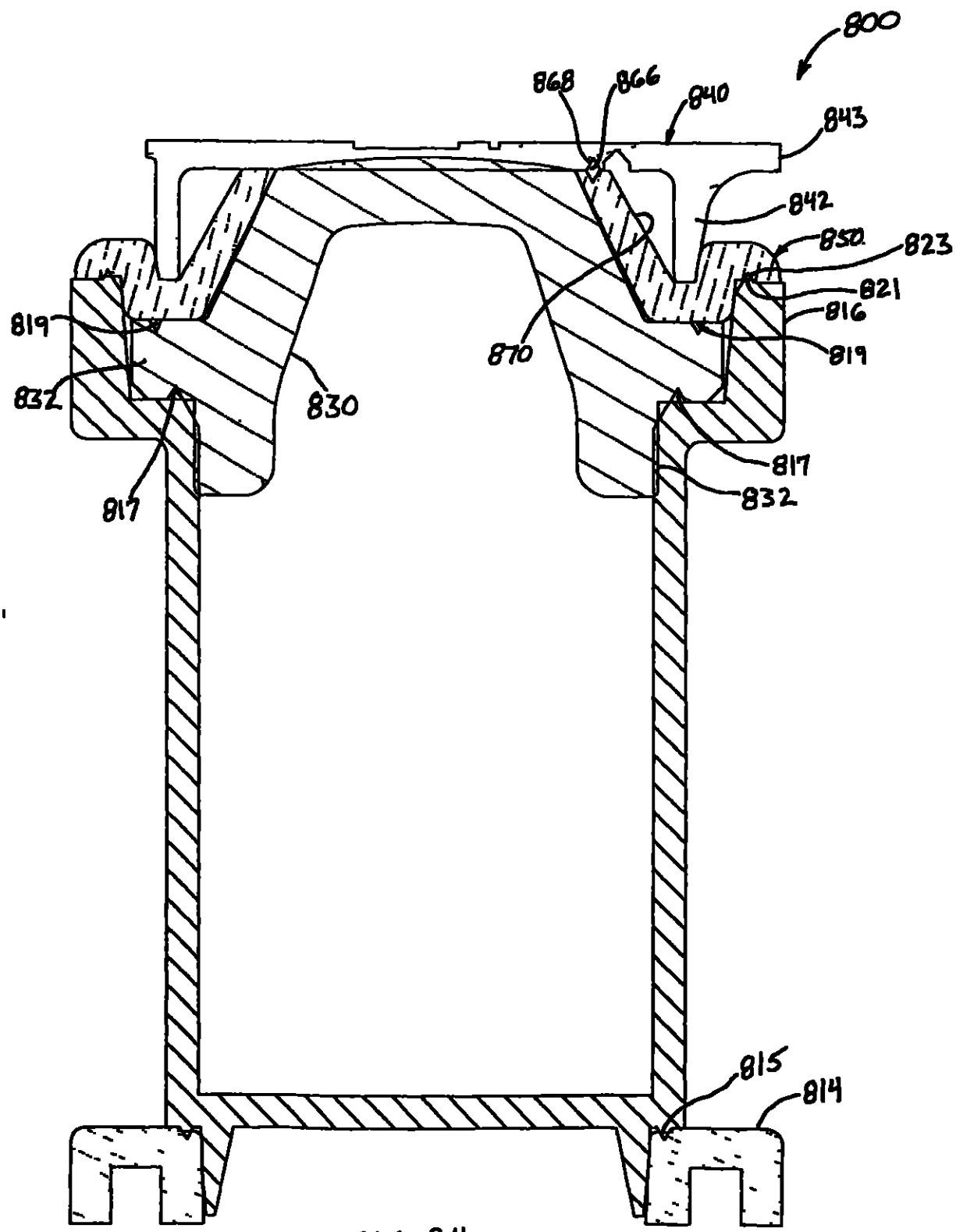


FIG 24

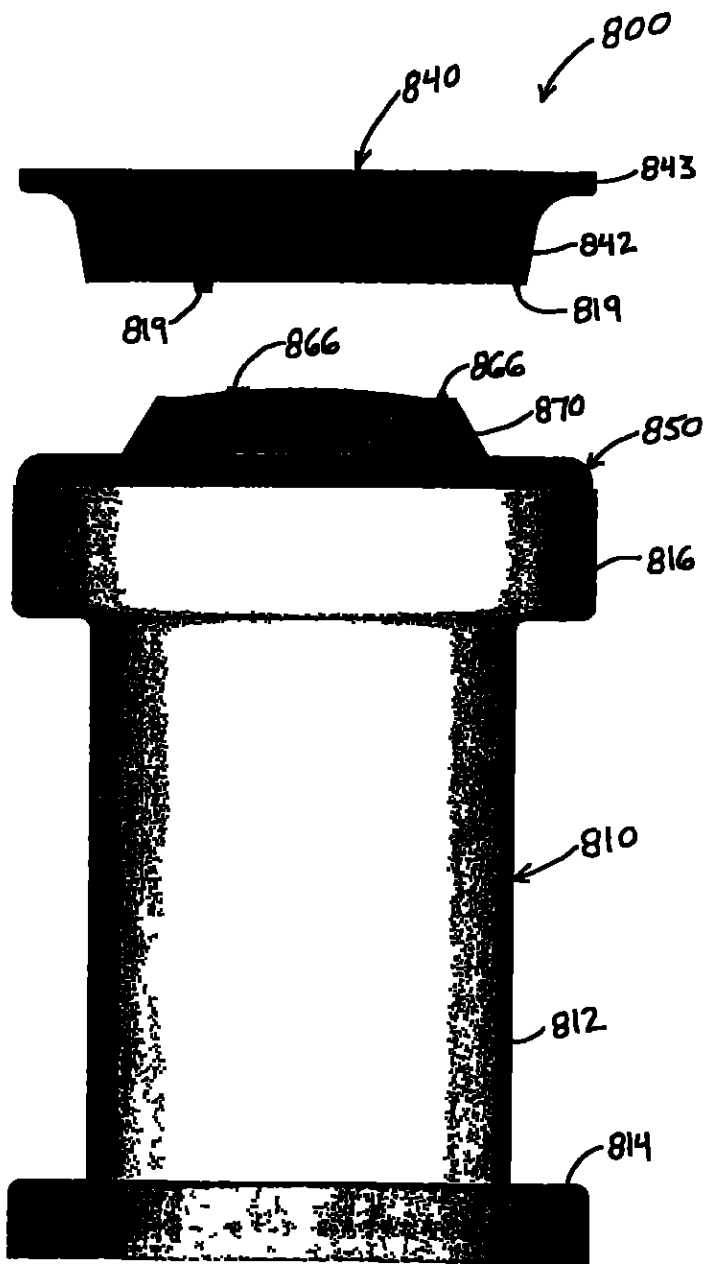


FIG 25

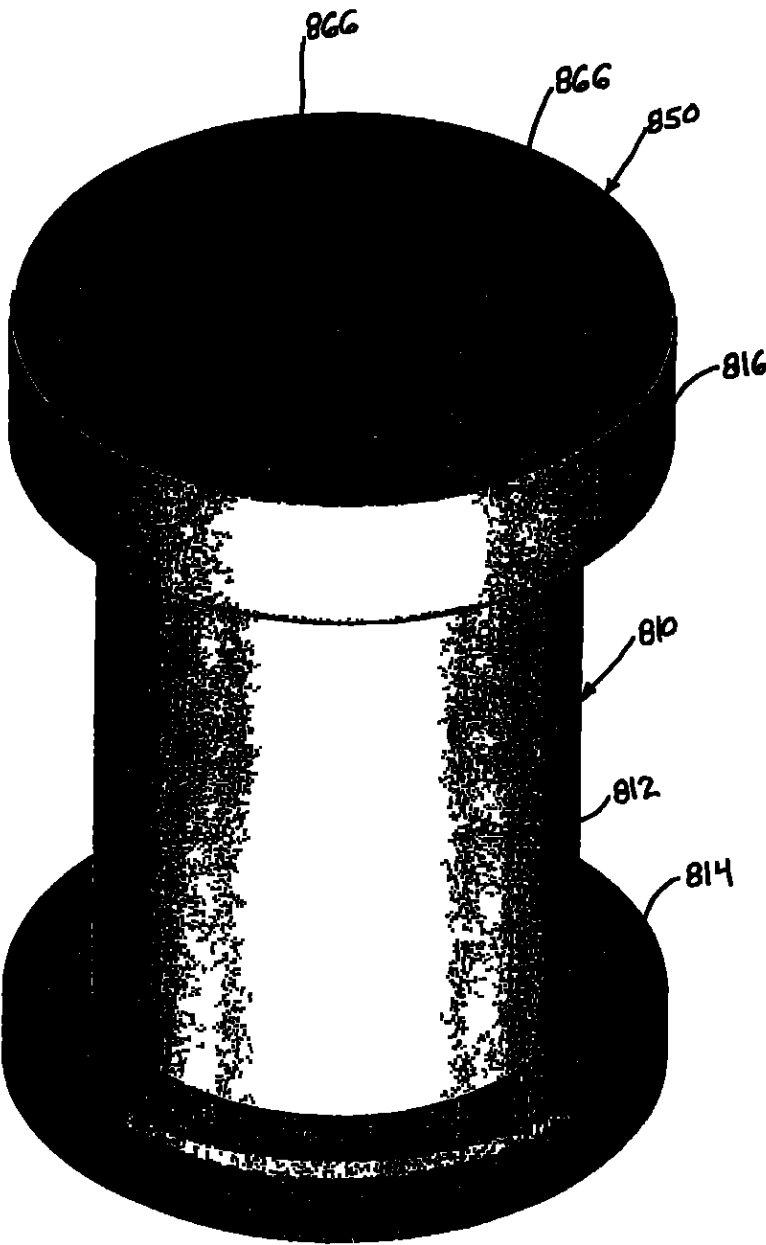
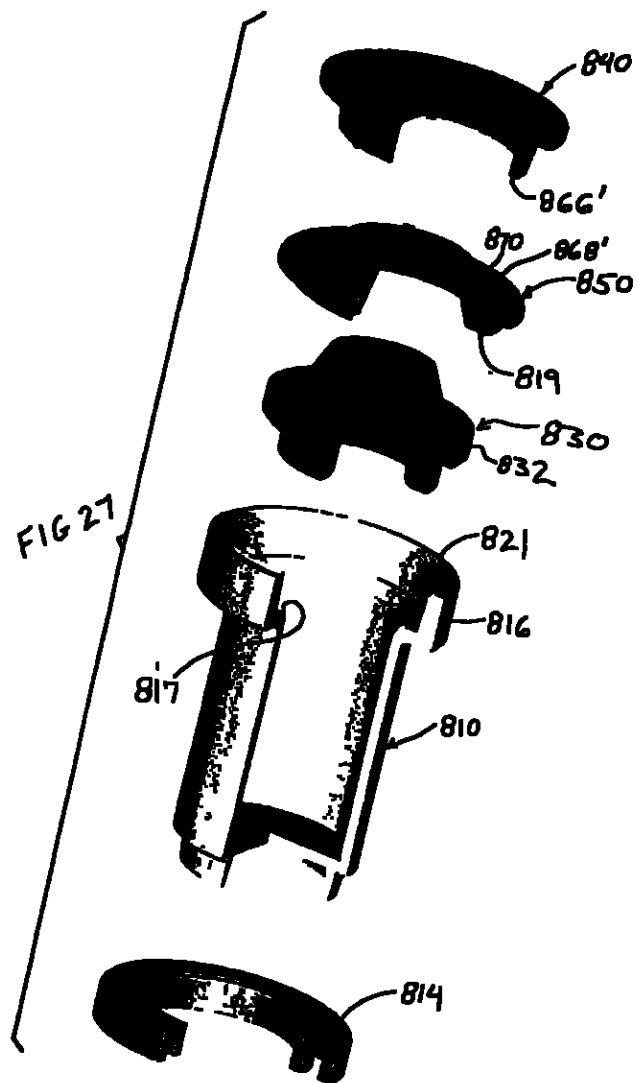


FIG 25



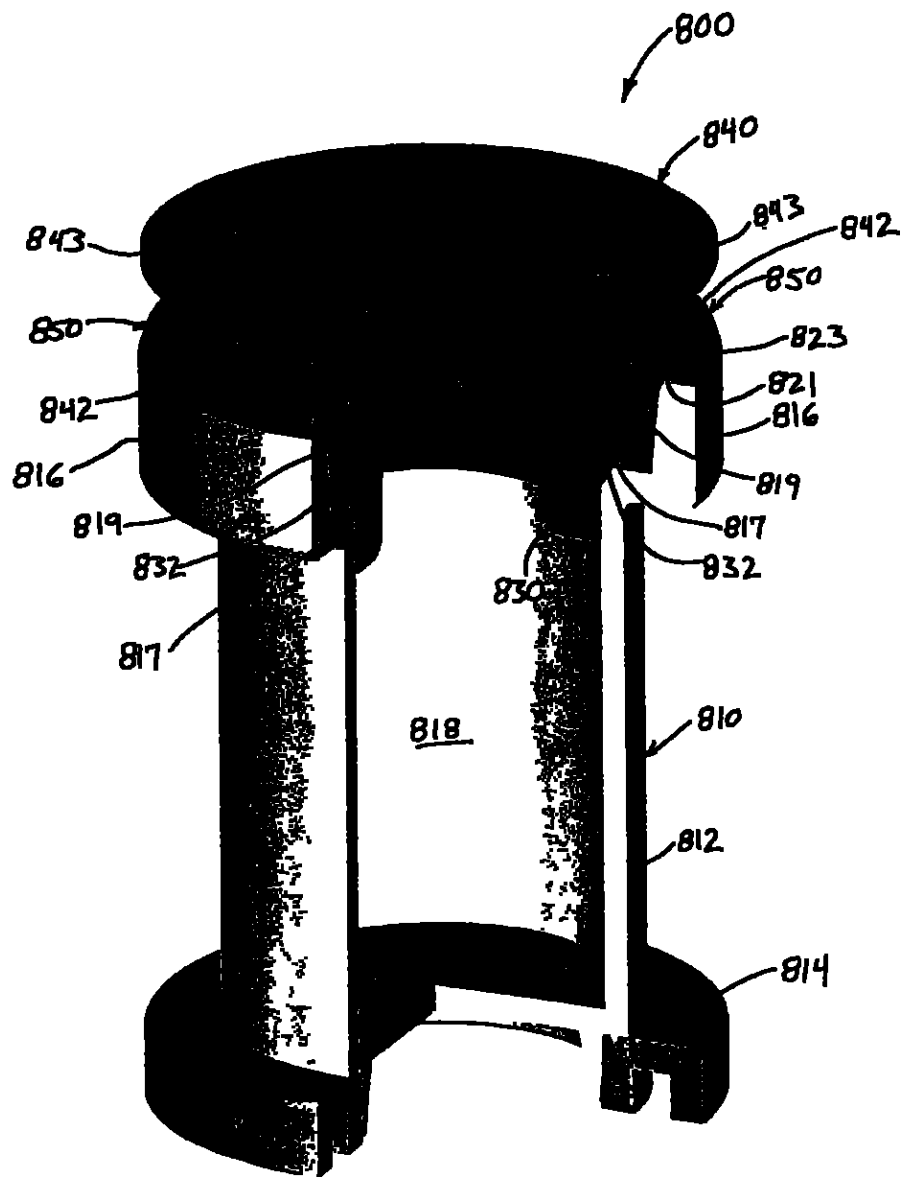


FIG 28

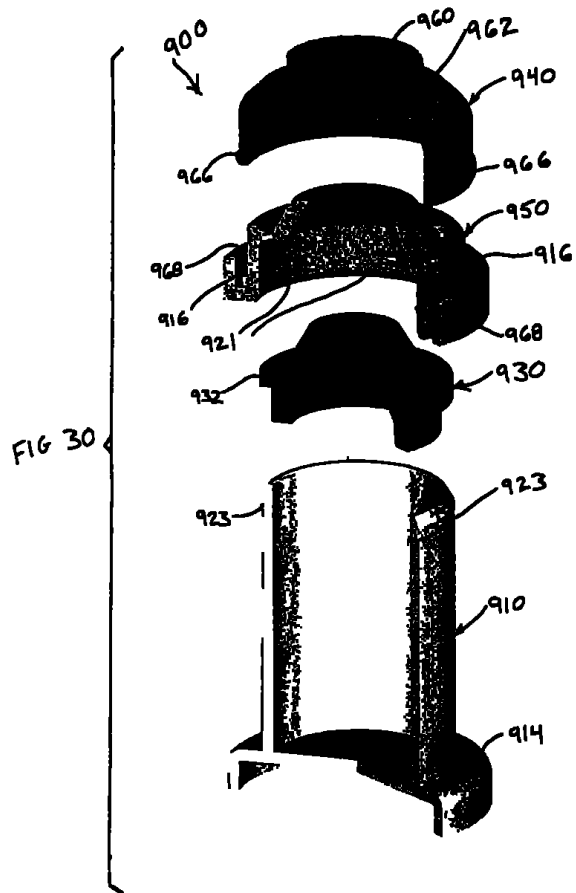
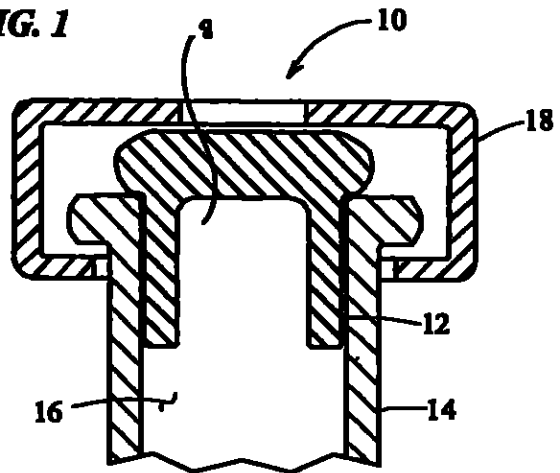
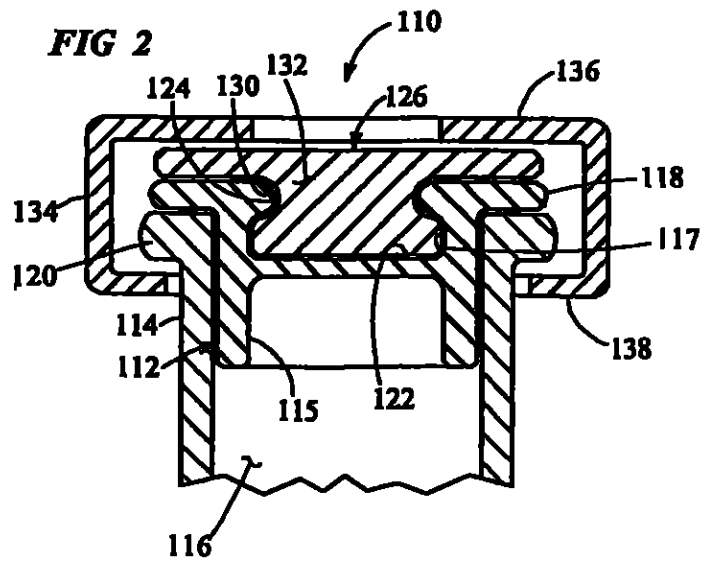


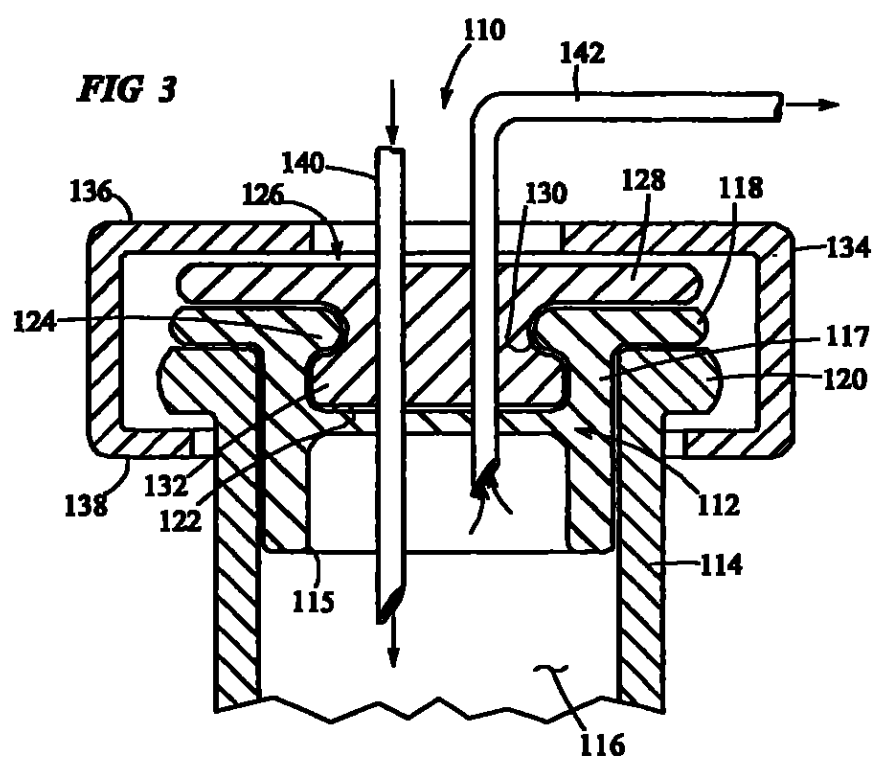
FIG. 1



(Prior Art)

FIG 2





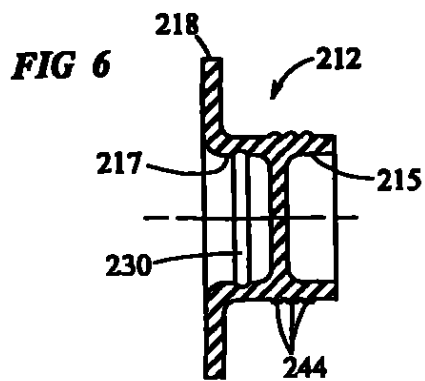
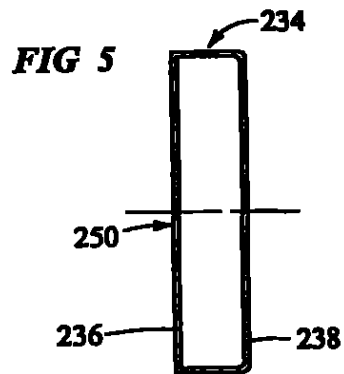
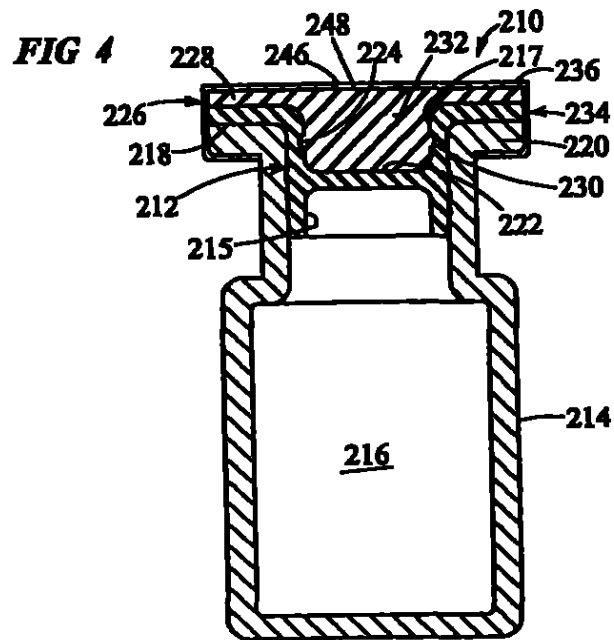
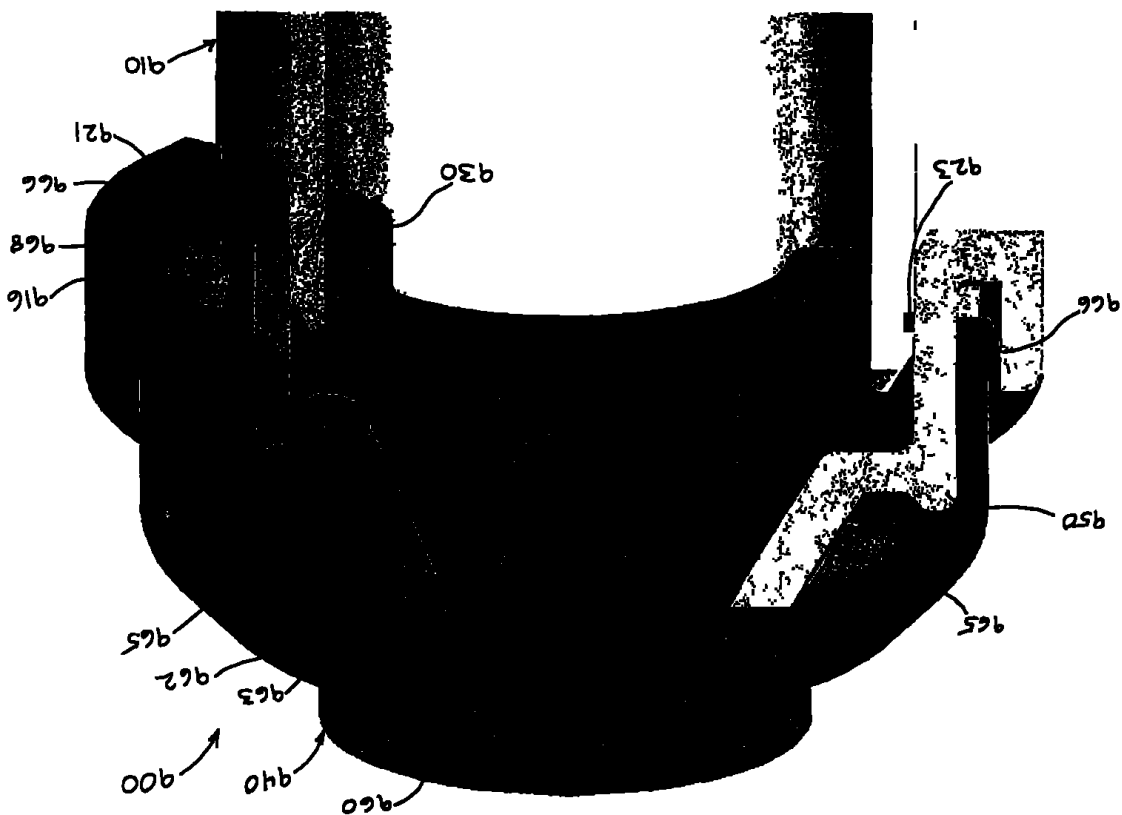


FIG 31



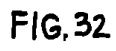
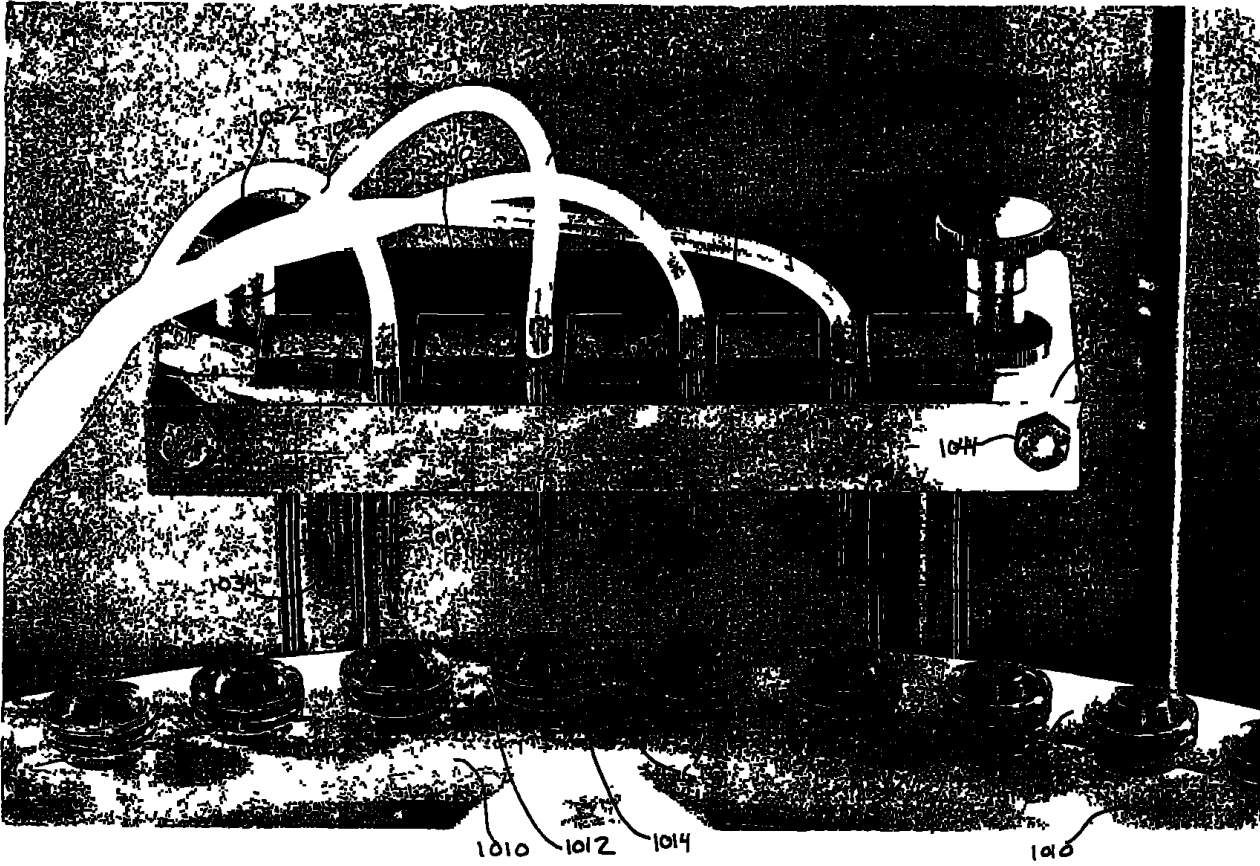


FIG. 33



W/O 2004/026695

PCT/US2004/027445

25

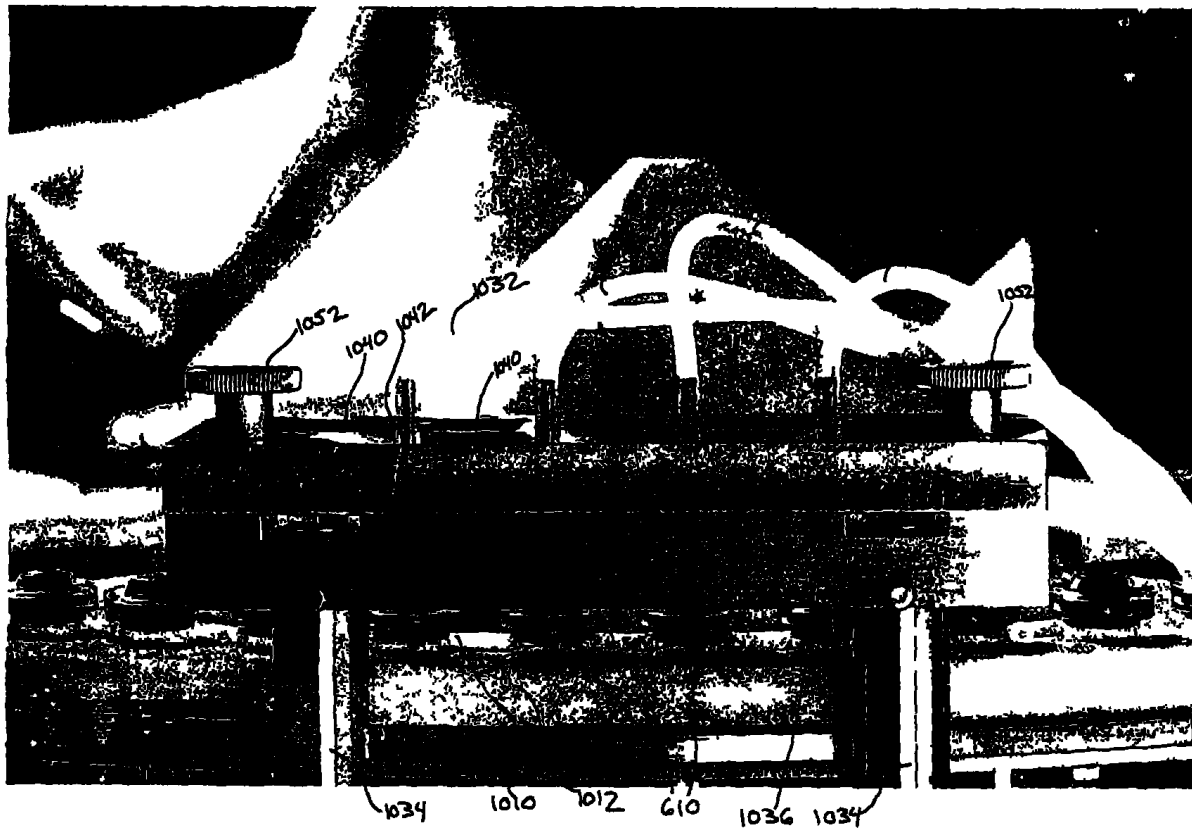
FIG. 34



WO 2004/026655

PC7/US2004/027745

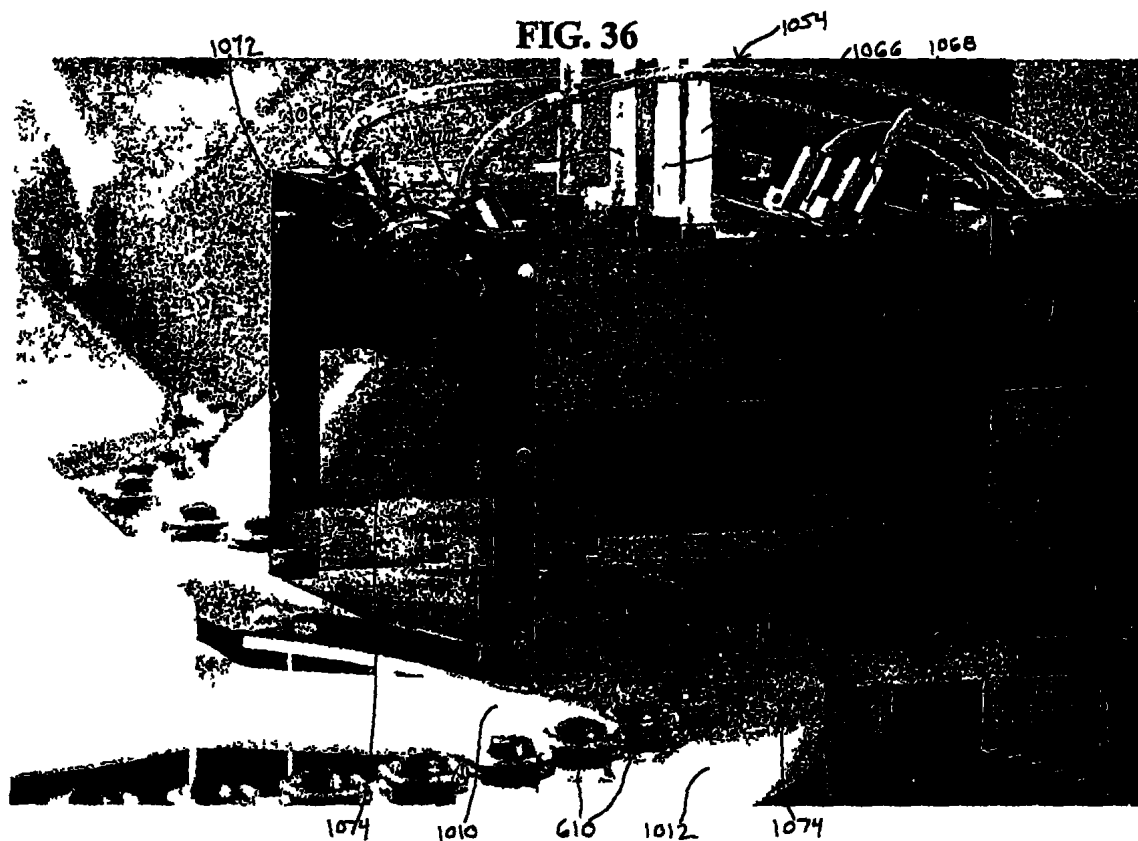
FIG. 35



W/O 2004/026695

PCT/US2004/072445

FIG. 36



WO 2004/026975

PCT/US2003/027345

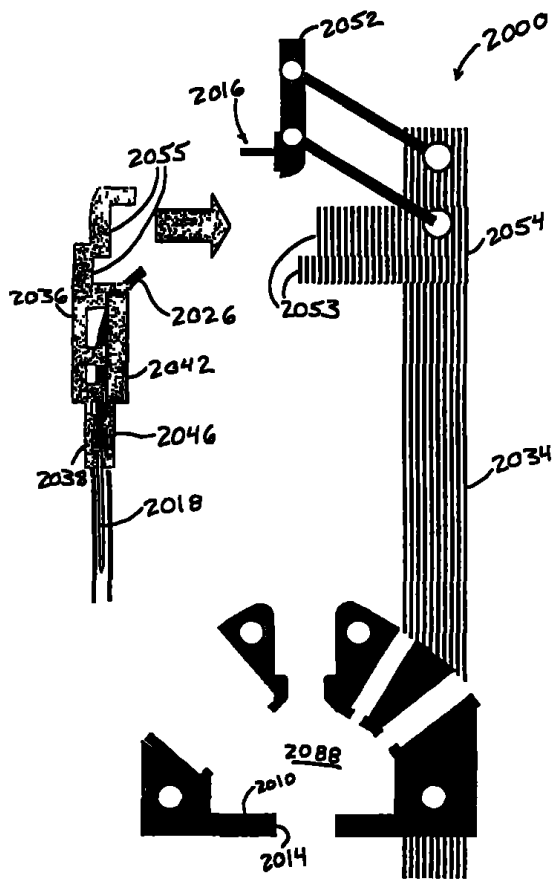


FIG 37

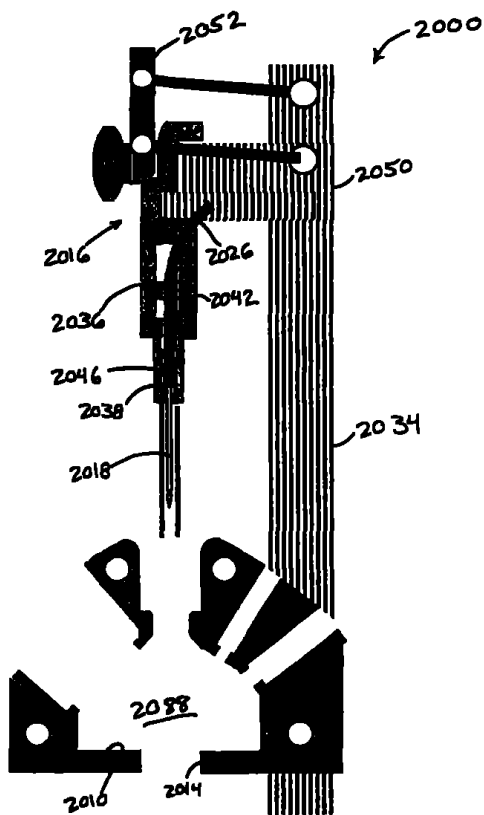
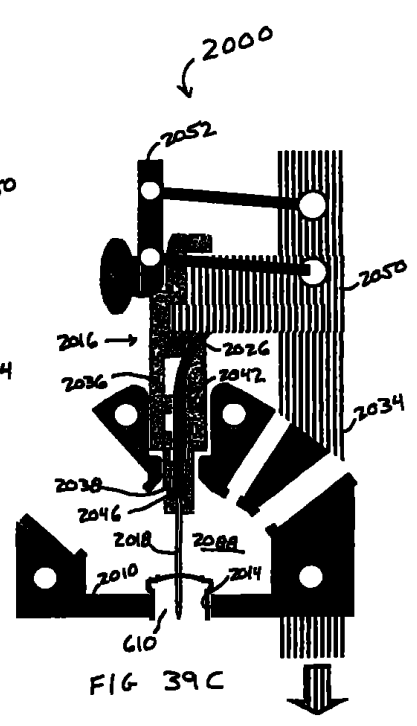
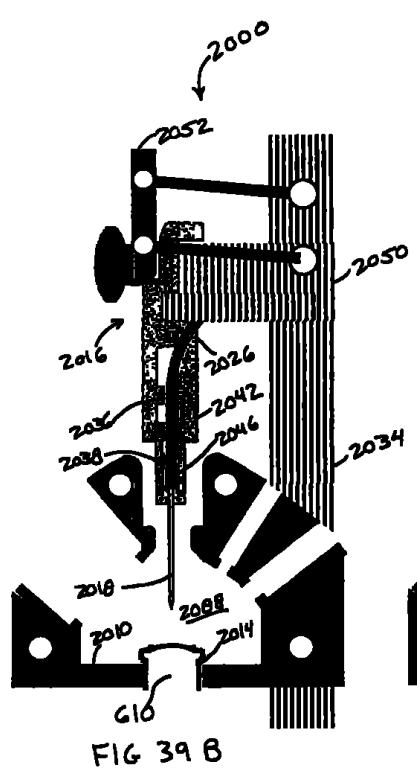
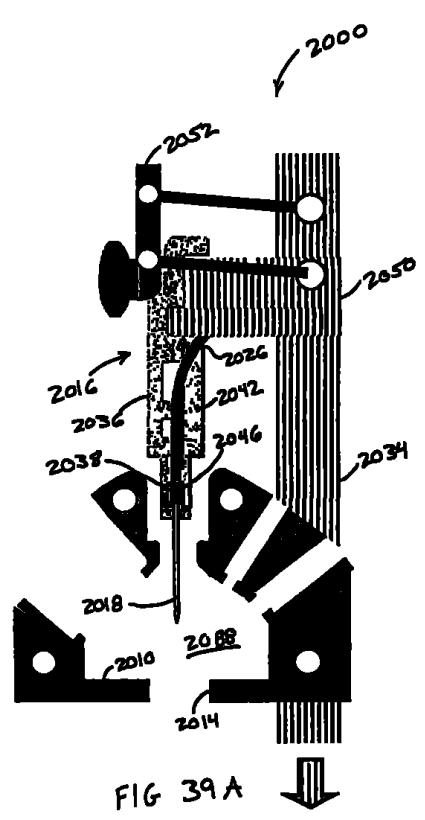


FIG 38



WO 2004/026695

PCT/US2002/027545

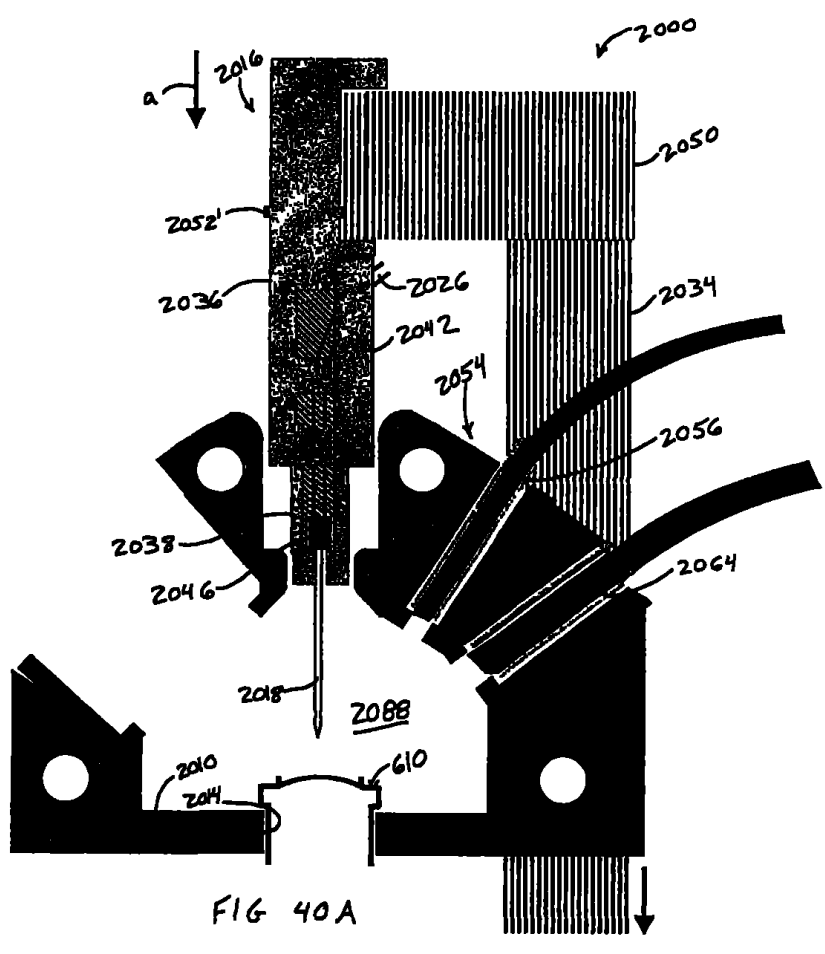
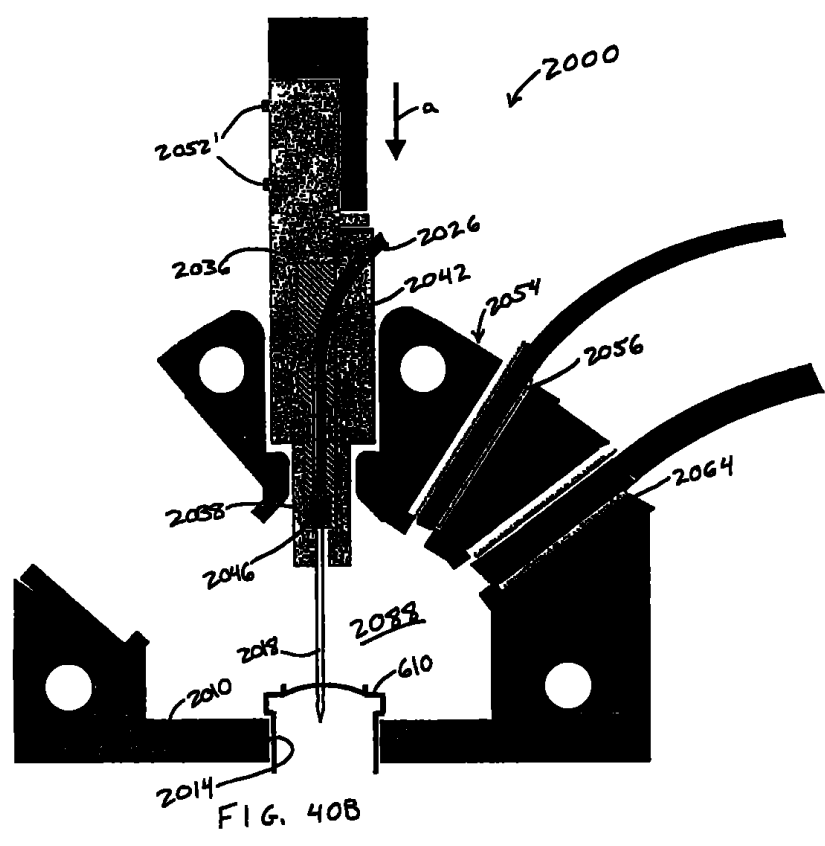


FIG 40A



WO 2004/026695

PCT/US2003/027545

5

WO 2004/026695

PCT/US2002/02545

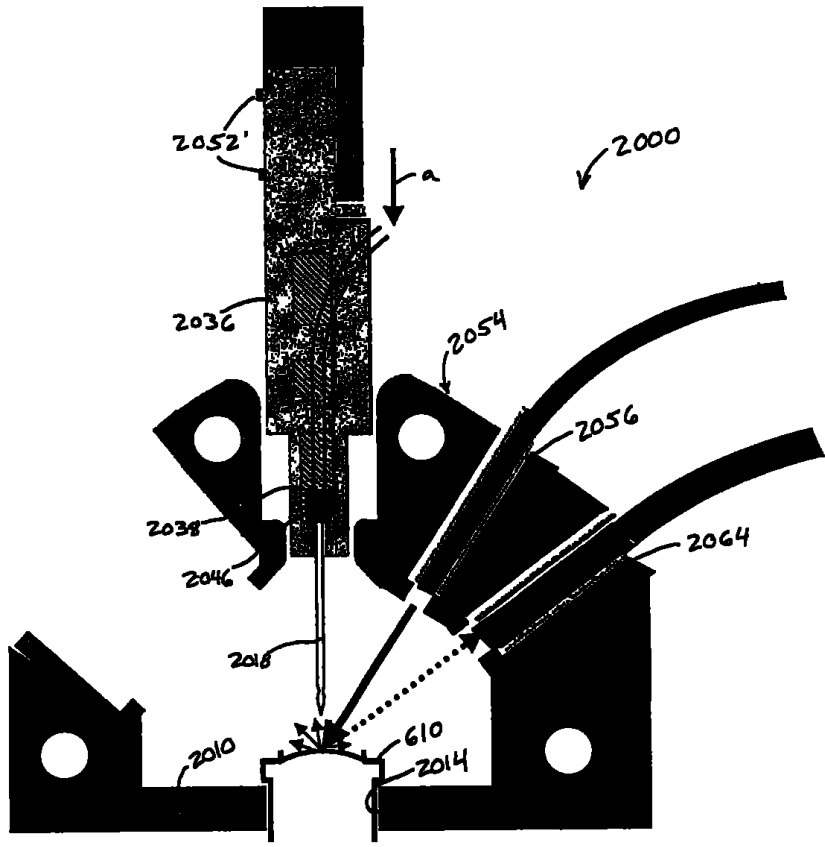
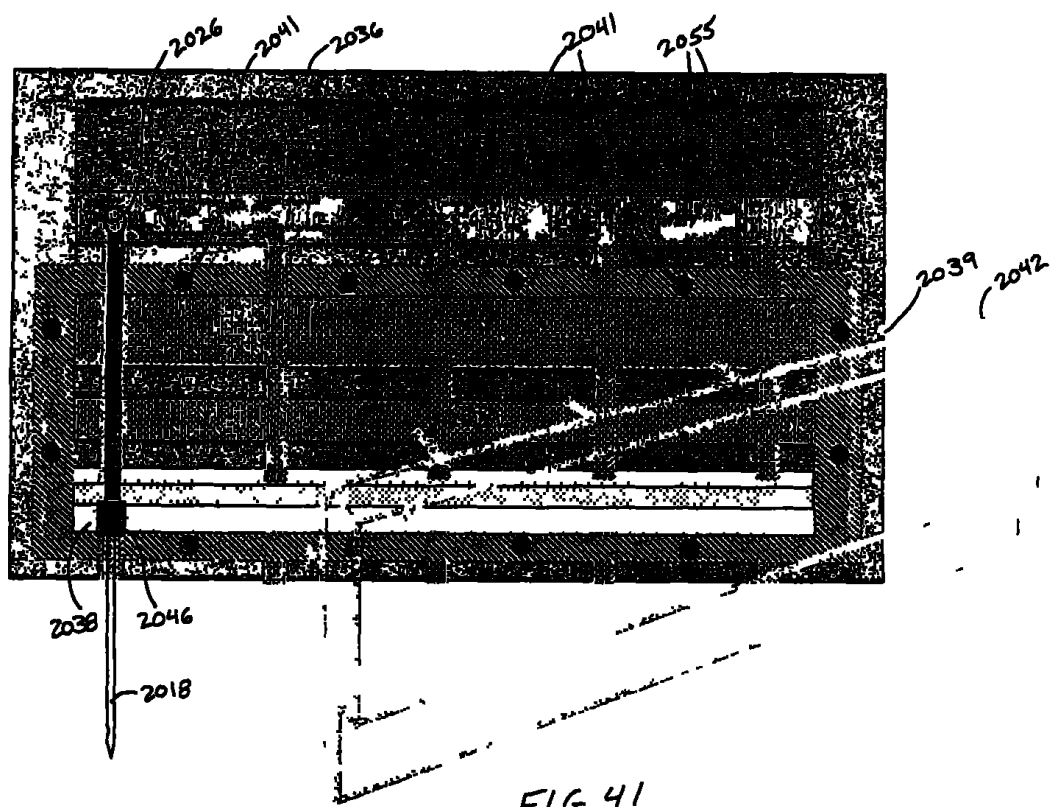
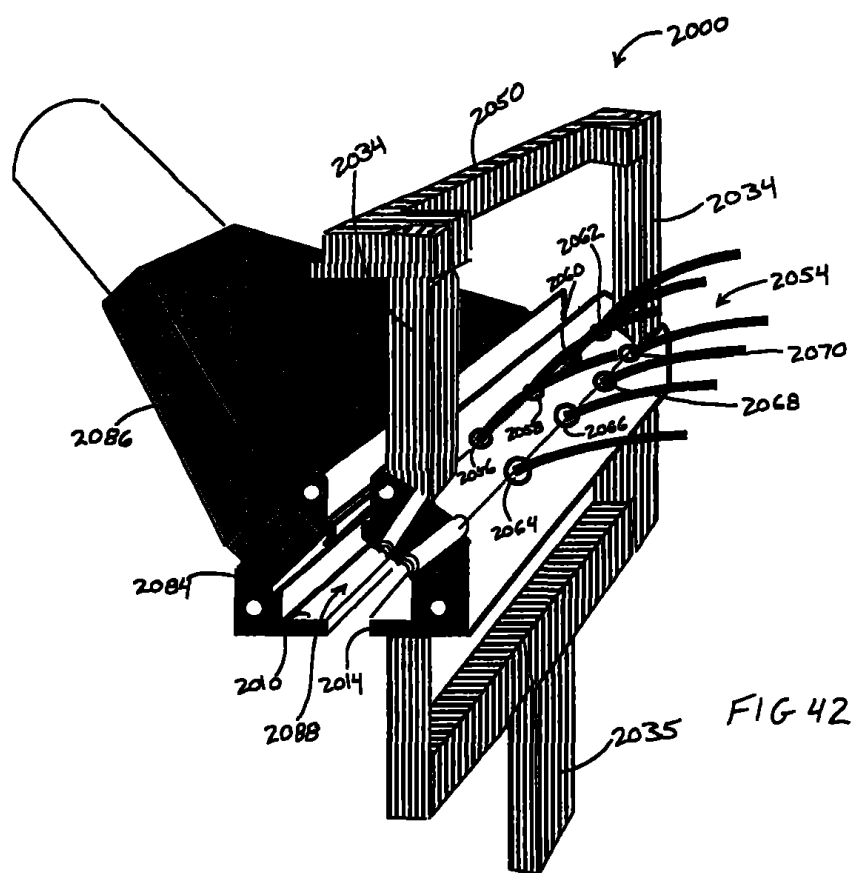


FIG. 40C



WO 2004/024495

PCT/US2003/027545



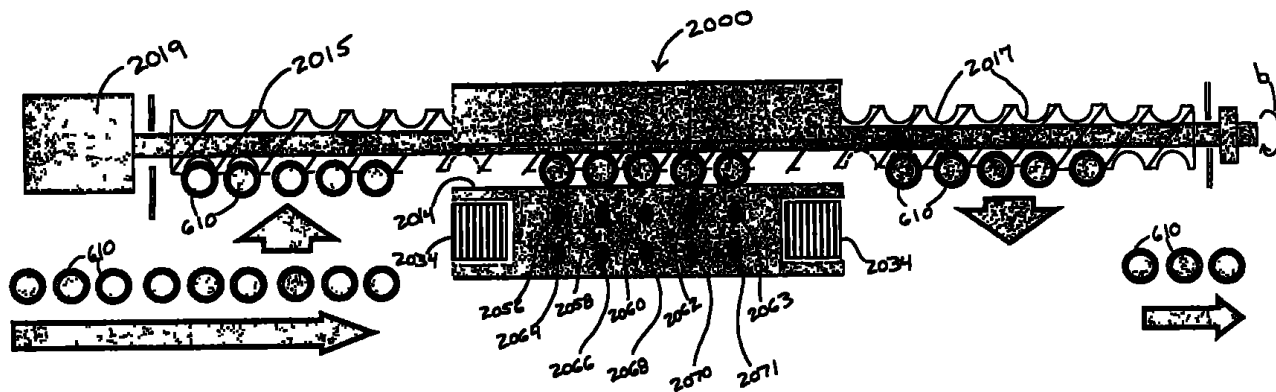


FIG 43

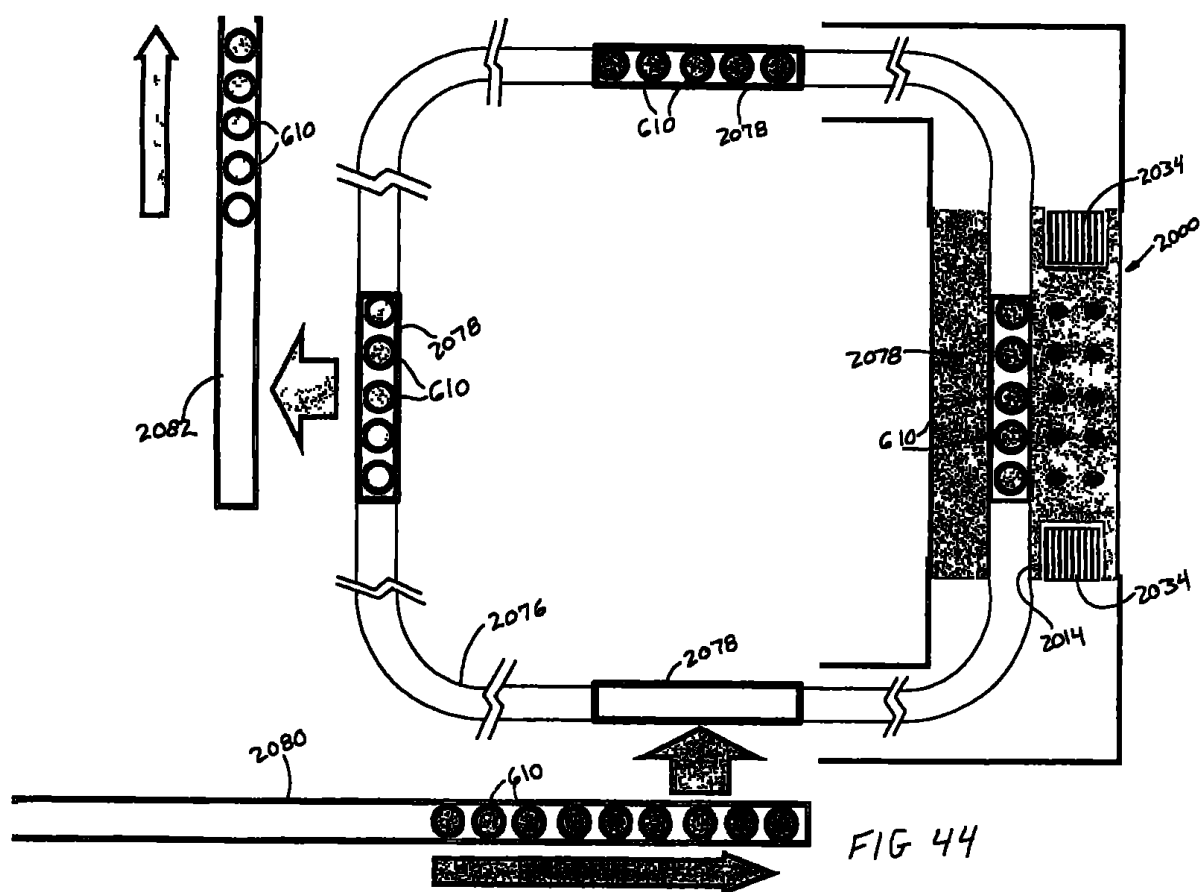


FIG 44

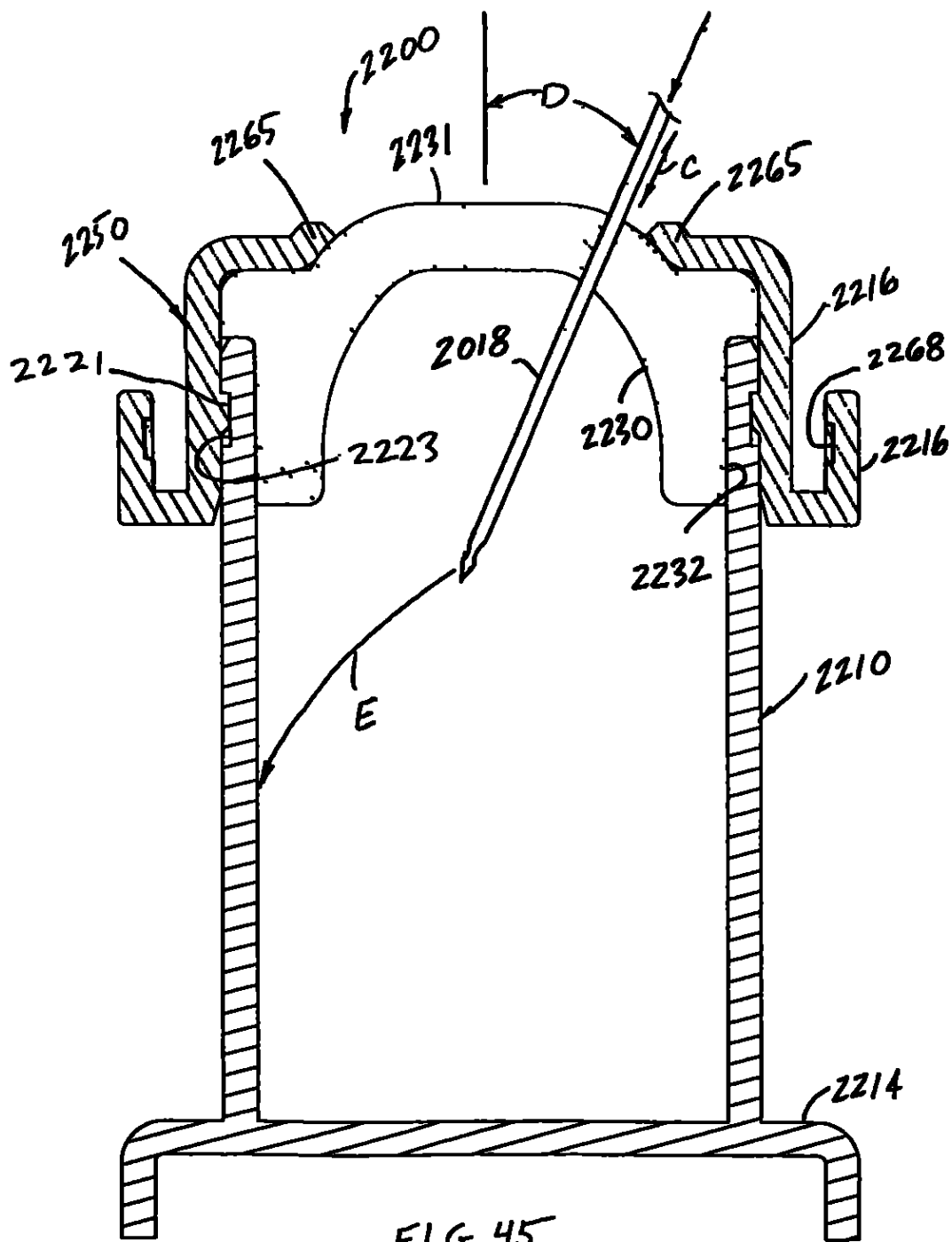


FIG 45

K

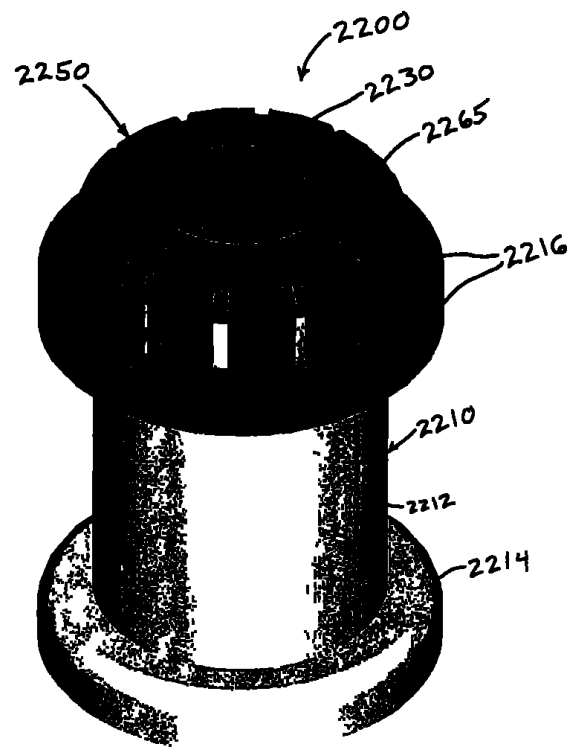
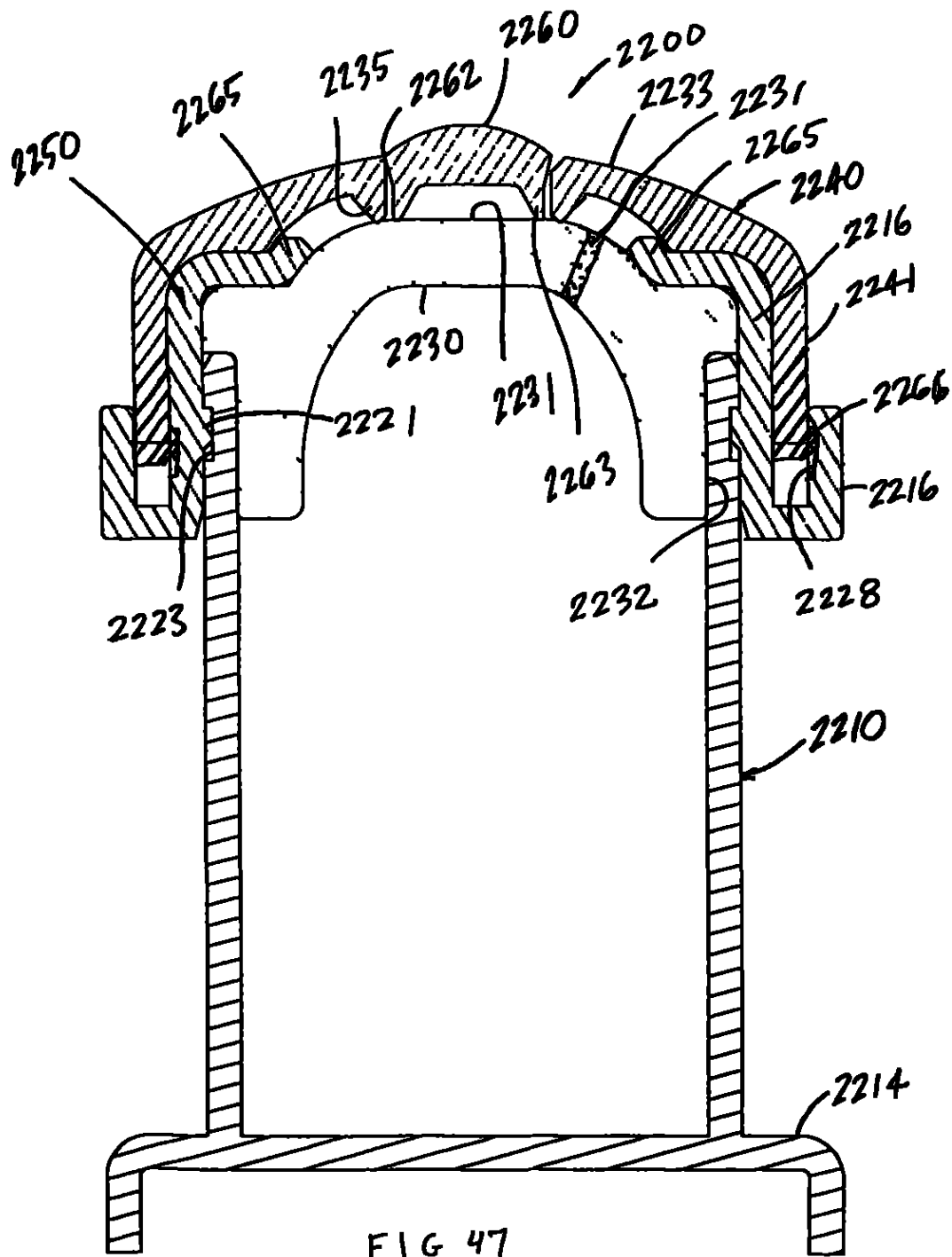
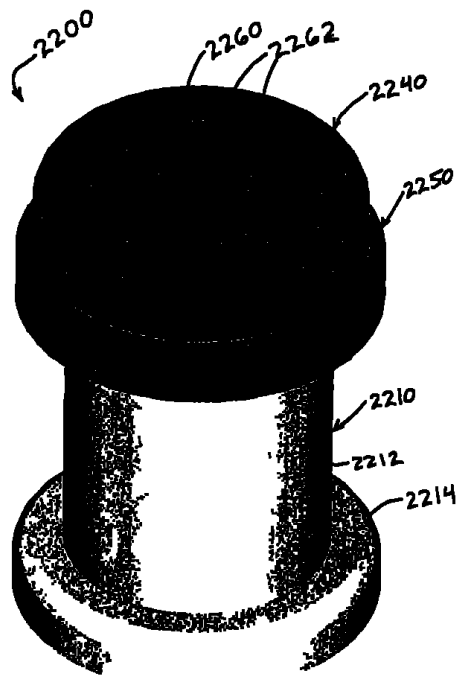


FIG 46

WO 2004/026695

PCT/US2003/02545





WO 2004/026695

PCT/US2003/027545

ENVASES SELLADOS Y MÉTODOS PARA SU FABRICACIÓN Y LLENADO

Remisión a otras solicitudes relacionadas

La presente solicitud está relacionada con la Solicitud de Patente Estadounidense Serie No 10/393,966, radicada el 21 de marzo de 2003, titulada "Frasco para medicamentos con tapa termosellada y aparato y método para el llenado del frasco", que corresponde a una división de la similarmente titulada Solicitud de Patente Estadounidense Serie No 09/781,846, radicada del 12 de febrero de 2001, que en la actualidad es la Patente Estadounidense No 6,604,561, radicada el 12 de agosto de 2003, que, a su vez, reivindica el beneficio de la similarmente intitulada Solicitud de Patente Estadounidense Provisional Serie No 60/182,139, radicada el 11 de febrero de 2000, y adicionalmente, esta solicitud reivindica la prioridad sobre la Solicitud de Patente Provisional Estadounidense No 60/408,068, radicada el 13 de septiembre de 2002, titulada "Envases sellados y métodos para su fabricación y llenado", todas las cuales se incorporan expresamente a este documento mediante referencia como parte de la presente divulgación

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con envases sellados y, más particularmente con envases, tales como frascos para medicamentos, con configuraciones exclusivas en forma de

2

carretel o "diábolo" y, más particularmente aún, con envases que incluyen un dispositivo de cierre que sella el envase en forma hermética, el cual se puede esterilizar utilizando sistemas de radiación tales como láser, gamma, haz de electrones, rayos X u otras formas de radiación ionizante, que permiten el llenado con aguja cuando se encuentra sellado al envase y que se pueden sellar de nuevo en forma térmica después del llenado con aguja, por ejemplo aplicando radiación de láser al agujero de llenado de la aguja

Antecedentes del arte relacionado

A ciertos medicamentos, tales como las vacunas, a menudo se les almacena en frascos antes de utilizarlos. Típicamente los frascos contienen una porción compuesta por un cuerpo de forma cilíndrica o esférica y una porción de cuello conectada a dicho cuerpo. La porción de cuello define una boca para recibir el medicamento hacia dentro de la cámara interior definida por el cuerpo del frasco. Normalmente los frascos se llenan con medicamento y luego se les instala una tapa o cierre preesterilizado para sellar el medicamento dentro del frasco.

La tapa del vial consiste típicamente en un montaje de dos piezas, el cual incluye un tapón y un anillo de cierre. El tapón se introduce en la boca del vial y se configura para producir un sellado circunferencial. El anillo de cierre se acopla al cuello del vial y recubre al menos parcialmente al

tapón para retenerlo dentro de la boca del vial. El tapón está fabricado de caucho vulcanizado o un material elástico similar que no contamina ni afecta el medicamento alojado en el vial. Se ha determinado que el caucho vulcanizado es un material seguro y efectivo para la fabricación de tapas de viales que contengan numerosos tipos de medicamentos. Sin embargo, el caucho vulcanizado es penetrable y, por consiguiente, cualquier punción de aguja en dichas tapas no permite un nuevo termosellado.

El anillo de cierre está típicamente configurado de tal manera que una porción del tapón queda expuesto y accesible mediante una aguja y, por lo tanto, permite la extracción del medicamento.

Tradicionalmente los anillos de cierre se acoplan mediante roscado al vial o se fijan a éste mediante una técnica de ondulado metálico. En aplicaciones como las del cuidado de salud, con frecuencia se prefiere un anillo de cierre con ondulado metálico, debido a que un anillo titulado proporciona un mecanismo para asegurar que el vial no sea ni alterado después de habersele llenado o esterilizado.

Remitiéndose a la Fig. 1, una tapa correspondiente a un arte anterior para una vial de medicamentos se designa en forma general con el numeral de referencia 10. La tapa 10 incluye un tapón de caucho vulcanizado 12, que entra en forma deslizable dentro del extremo abierto o la boca 8 de un

cuerpo de vial cilíndrico 14 El cuerpo del vial 14 está fabricado de vidrio o un material semejante, y define una cámara 16 para recibir el medicamento Un anillo de cierre de aluminio 18 rodea la periferia del tapón 12 y del vial 14 y se acopla en el sitio para asegurar, conectar y sellar la tapa 10 al cuerpo del vial 14 El anillo de cierre 18 incluye una abertura central le proporciona un acceso limitado al tapón 12

Para llenar los viales del mencionado arte anterior con un fluido u otra sustancia estéril, por ejemplo un medicamento, se necesita típicamente esterilizar los componentes del vial sin ensamblar, por ejemplo sometiénolos a un proceso de autoclave y/o exponiendo los componentes a radiación gamma Los componentes esterilizados deben luego ser llenados y ensamblados en un aislador aséptico de una máquina llenadora estéril En algunos casos, los componentes esterilizados se guardan en bolsas de sellado múltiple o en otros recipientes estériles para su transporte hacia la máquina llenadora estéril En otros casos los equipos de esterilización se ubican a la entrada de la llenadora estéril En una máquina de llenado de este tipo, cada componente es trasladado en estado estéril al aislador, a la cámara de alojamiento del vial se le llena con el fluido o con otra sustancia, el tapón esterilizado se acopla al vial para cerrar la abertura de llenado y sellar herméticamente el fluido u otra sustancia

dentro del vial y luego el anillo de cierre se acopla al vial para asegurar el tapón al mencionado vial

Uno de los inconvenientes relacionados con los viales correspondientes al arte anterior mencionado, así como con los procesos y equipos para el llenado de dichos viales, es que el proceso de llenado tarda mucho tiempo y que los procesos y equipos son costosos. Por otra parte, el carácter relativamente complejo de los procesos y equipos de llenado puede ocasionar un llenado defectuoso de los viales en comparación con lo esperado. Por ejemplo, típicamente hay por lo menos tantos orígenes de fallas posibles como componentes. En muchos casos, se utiliza una compleja maquinaria de ensamble para acoplar los viales u otros recipientes localizados en el área aséptica de la máquina llenadora, que se debe mantener el estado estéril. Este tipo de maquinaria puede generar una cantidad significativa de partículas no recomendables. De igual manera, los aisladores mencionados necesitan mantener aire estéril dentro del recinto de barrera. En los sistemas cerrados de barrera, la corriente de convección es inevitable y, por lo tanto, no se puede obtener una corriente laminar o sustancialmente laminar.

Cuando la operación del aislador se detiene, es posible que haya necesidad de realizar una prueba de llenado de medios, la cual puede durar entre unos pocos y muchos días. Esto puede conducir a interrupciones repetidas y reducciones

significativas del flujo de producción para el fabricante que esté utilizando el equipo bien sea para fármacos o para otros productos. Para poder atender estos problemas de producción, las reglamentaciones impuestas por el gobierno son cada vez más complejas, además de que implican mayores costos a los ya de por sí costosos aisladores y correspondientes equipos de llenado. Por otra parte, los controles de precios impuestos por el gobierno a los productos inyectables y las vacunas, incluyendo, por ejemplo, los medicamentos preventivos, desaniman cualquier inversión financiera importante en este campo. Por consiguiente, existe una preocupación de que menos compañías puedan costear tales niveles crecientes de inversión en máquinas llenadoras estériles, lo cual, a su vez, reduce la competencia en los mercados de inyectables y vacunas.

Con el fin de enfrentar estos y otros inconvenientes, el inventor determinó que sería aconsejable fabricar y llenar los viales ensamblando primero el tapón al vial, esterilizando el conjunto de tapón y vial, por ejemplo mediante irradiación, y luego llenando el vial ensamblado insertando una aguja o un miembro de inyección similar a través del tapón e introduciendo el medicamento a través de la aguja en el vial esterilizado. Sin embargo, un problema que presenta este método es que cuando se retira la aguja o miembro de inyección similar, esta punción deja un pequeño

agujero en el tapón El material del tapón es elástico con el fin de reducir el diámetro del agujero y, por lo tanto, dicho agujero por lo general resulta ser lo suficientemente pequeño como para mantener el medicamento sin que se presente ninguna fuga No obstante, típicamente el agujero no suele ser lo suficientemente pequeño como para evitar el paso de aire u otros gases a través del agujero hacia el interior del vial, por lo cual dichos agujeros pueden ocasionar que el medicamento se contamina o deteriore

En los campos farmacéuticos ha sido una práctica común agregar a los medicamentos ciertos preservativos, tales como vacunas, con el fin de evitar el deterioro de dichos medicamentos al exponérseles al aire o a otros posibles contaminantes Sin embargo, se ha determinado que ciertos preservativos causan efectos indeseables en los pacientes Como consecuencia de ello muchos medicamentos, incluidas las vacunas, no incluyen preservativos Los medicamentos libres de preservativos y, particularmente, las vacunas libres de preservativos, están sujetos a la contaminación y/o deterioro si se guardan en un vial en el cual el tapón presenta un agujero de aguja como el descrito anteriormente Como se anotaba antes, resulta difícil mantener la esterilidad de los tapones y viales durante su transporte, almacenamiento y proceso de ensamble Por consiguiente, es necesario que los viales y tapones puedan ser ensamblados y

luego esterilizados como una sola unidad, antes de rellenar el conjunto del vial con el medicamento. Aunque los anillos metálicos ondulados proporcionan un mecanismo para asegurar que no se comprometa el vial, el anillo metálico no permite esterilizar fácilmente el conjunto del vial como una sola unidad utilizando una técnica de esterilización gamma o proceso similar. Un anillo metálico complica el proceso de esterilización gamma. Debido a la densidad del material se crean unas sombras (es decir, las áreas que evitan que la radiación atraviese el material) que reducen la seguridad de haber esterilizado completamente la concavidad de almacenamiento interior. De igual manera, el manejo de los anillos metálicos durante el proceso de ensamble puede crear polvo y/u otras partículas que pueden contaminar el ambiente limpio establecido para el ensamble y llenado del vial.

Por otra parte, la forma de los viales convencionales para medicamentos puede presentar desventajas desde el punto de vista de seguridad y/o manipulación. Por ejemplo, cuando un empleado de atención de salud extrae el medicamento del vial debe sujetar con los dedos el cuerpo cilíndrico o esférico del vial. En los viales convencionales, el cuerpo del vial tiene un diámetro exterior superior al diámetro exterior de la tapa o cierre. Si la aguja se desliza de la tapa, debido, por ejemplo, a la ubicación relativa de los dedos con respecto a dicha tapa, los dedos del empleado quedan en la

trayectoria de deslizamiento de la aguja y, por lo tanto, se pueden pinchar, lo cual ocasiona una serie de preocupaciones de seguridad. De igual forma, el centro de gravedad de dichos viales convencionales es relativamente alto, lo que los hace propensos a inclinarse durante su manipulación y, más aún, a definir formas y/o configuraciones que no siempre son los más aconsejables para el llenado y/o la manipulación automatizada de las máquinas de llenado de agujas y otras de resellado térmico.

En conformidad con lo anterior, uno de los objetivos de la presente invención es superar uno o más de los inconvenientes y desventajas del arte anterior ya descritos.

Resumen de la invención

Un aspecto de la presente invención tiene que ver con un conjunto de vial para el almacenamiento de una sustancia, por ejemplo un medicamento, que comprende un cuerpo definido por una abertura y una cámara en comunicación fluida con la abertura para recibir la sustancia en su interior. El cuerpo define una base, una porción media y una porción superior axialmente espaciada desde la base a un lado opuesto a la porción media en relación con la base. Cada uno de los componentes, es decir la base y la porción superior, definen una dimensión que se extiende en sentido lateral, la cual es superior a la dimensión máxima de la extensión lateral de la porción media. En una realización actualmente preferida de la

presente invención cada uno de los componentes, es decir la base, la porción media y la porción superior, son aproximadamente circulares en su corte transversal y el diámetro máximo tanto de la base como de la porción superior es mayor al de la porción media, para definir, por lo tanto, una forma aproximada de diábolo o carrete. Preferiblemente el conjunto del vial incluye una porción plástica resistente a manipulaciones que se encuentra firmemente asegurada al cuerpo y que se extiende por lo menos parcialmente sobre el tapón para evitar la remoción inadvertida del tapón.

En una de las realizaciones de la presente invención, el tapón incluye una porción resellable al calor que recubre una porción sustancialmente penetrable. En otra realización de la presente invención el tapón es un tapón termoplástico que define una región para la penetración de la aguja que es perforable con una aguja para formar una abertura del tapón mediante la aguja, y que es resellable al calor, para sellar la abertura de la aguja en forma hermética aplicando a la misma radiación láser de una longitud de onda y una energía predeterminadas. El tapón comprende un cuerpo termoplástico que define (i) un espesor de pared predeterminado en una dirección axial del mismo, (ii) un color y opacidad predeterminados que sustancialmente absorben la radiación láser a la longitud de onda predeterminada y que sustancialmente evitan el paso de la radiación a través de la

pared de espesor predeterminado del mismo y (iii) un color y opacidad predeterminados que hacen que la radiación láser a la longitud de onda y energía predeterminadas sellen en forma hermética la abertura de la aguja formada en la región de penetración de la aguja del mismo durante un período de tiempo predeterminado de menos de aproximadamente 2 segundos y sustancialmente sin quemar la región de penetración de la aguja

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un método que comprende los siguientes pasos

(i) proporcionar un vial que incluye un cuerpo definido por una abertura, una cámara en comunicación fluida con la abertura para recibir una sustancia predeterminada en su interior, una base, una porción media y una porción superior axialmente espaciada desde la base a un lado opuesto a la porción media en relación con la base, en el que tanto la base como la porción superior definen una dimensión que se extiende lateralmente y que es mayor que la dimensión máxima de extensión lateral de la porción media, y un tapón resellable al calor, fundible ante la aplicación de energía térmica al mismo,

(ii) antes de llenar el vial con la sustancia, ensamblar el tapón con el vial y formar un sellado sustancialmente hermético al gas entre el tapón y el vial,

(iii) esterilizar el conjunto de tapón y vial vacío,

(iv) soportar el vial con un soporte de vial que incluye una superficie de montaje acoplada a la porción media del vial, una superficie superior localizada a un lado de la superficie de montaje y una superficie inferior localizada en otro lado de la superficie de montaje,

(v) penetrar el tapón con una aguja acoplada en comunicación fluida con una fuente de una sustancia predeterminada,

(vi) introducir la sustancia predeterminada a través de la aguja hacia el interior del vial,

(vii) extraer la aguja del tapón y

(viii) aplicar suficiente energía térmica a la región penetrada del tapón para fundir dicha región penetrada, y formar un sellado sustancialmente hermético al gas entre la región penetrada y el interior del vial

Una ventaja de las realizaciones preferidas de la presente invención es que el vial está definido por una forma de diábolo o carrete, la cual facilita la prevención de punciones accidentales con agujas durante su uso y que además hace fácil la manipulación del vial durante el llenado y otros procesos. Otra ventaja de ciertas realizaciones preferidas de la presente invención es que el tapón y el vial se pueden ensamblar sin intervención humana y antes del llenado, formando, por consiguiente, viales vacíos herméticamente sellados que se pueden esterilizar y mantener

en condición esterilizada antes de su llenado. Una ventaja adicional de ciertas realizaciones de la presente invención es que la porción resistente a manipulaciones, fabricada de material plástico o similar, permite esterilizar los viales vacíos, por ejemplo mediante la aplicación de rayos gamma, haz de electrones u otro tipo de radiación.

Otras ventajas de la presente invención y/o de las realizaciones divulgadas de la misma, se apreciarán de mejor manera mediante la siguiente descripción pormenorizada de las realizaciones actualmente preferidas y los dibujos que las acompañan.

Breve descripción de los dibujos

Para proporcionar una referencia a que quienes tienen conocimientos corrientes del arte al que pertenece la presente solicitud, con el fin de que entiendan más fácilmente cómo utilizarlos, se presentan los siguientes dibujos en los que

La Fig. 1 es una vista en corte de una tapa de un vial de medicamentos correspondiente a un arte anterior,

La Fig. 2 es una vista en corte de un tapón resellable que se puede emplear en conjuntos de viales correspondientes a la realización de la presente invención,

La Fig. 3 es una vista en corte del tapón resellable de la Fig. 2, que se muestra con una aguja o jeringa de inyección insertada a través del tapón para introducir el

medicamento en el vial, y una agua o jeringa con desfogue insertada a través del tapón para desfogar al vial durante en el llenado del medicamento,

La Fig 4 es una vista en corte de otra realización del tapón resellable y el vial,

La Fig 5 es una vista en corte de un de fijación ondulable de la Fig 4 para asegurar la tapa resellable al vial,

La Fig 6 es una vista en corte de la porción de la base del tapón resellable de la Fig 4 fabricada de un material compatible con el medicamento predeterminado que se ha de sellar dentro del vial, como un caucho vulcanizado,

La Fig 7 es una vista en corte de la porción resellable del tapón de la Fig 4, forma de un material que es fundible como respuesta a la aplicación de energía térmica al mismo con el fin de resellar herméticamente el tapón después de insertar y extraer una aguja de llenado o instrumento semejante a través del mismo,

La Fig 8 es una vista en corte parcial ampliada de la porción resellable de la Fig 7 que muestra la porción penetrable de la misma para recibir una aguja un instrumento similar a través del mismo,

Las Figs 9A a 9C son vistas secuenciales algo esquemáticas, de corte transversal, que ilustran un aparato y métodos ejemplares para estabilizar los tapones resellables

88 2

de los viales de la presente invención mediante cauterización térmica previa a la introducción de la aguja de llenado o instrumento similar a través del mismo,

La Fig 10 es una vista parcial algo esquemática, de corte transversal, de un aparato para esterilizar los tapones resellables de los conjuntos de viales de la presente invención mediante cauterización con láser previa a la introducción de la aguja de llenado o instrumento similar a través del mismo,

La Fig 11 es una vista parcial algo esquemática, de corte transversal, de un aparato para llenar con aguja los conjuntos de viales de la presente invención con un medicamento predeterminado u otra sustancia para alojarla dentro del vial,

Las Figs 12A a 12D son vistas secuenciales algo esquemáticas, de corte transversal, que ilustran un aparato y método para el sellado hermético de la región penetrada de los tapones resellables de los viales de la presente invención, mediante termosellado directo después de extraer la aguja de llenado del mismo,

Las Figs 13A a 13C son vistas secuenciales algo esquemáticas, de corte transversal, que ilustran un aparato y método para el sellado hermético de la región penetrada de los tapones resellables de los viales de la presente

invención, mediante termosellado con láser después de extraer la aguja de llenado del mismo,

La Fig 14A es una vista lateral en alzado de un vial que representa una realización de la presente invención,

La Fig 14B es una vista en corte del vial de la Fig 14A tomada a lo largo de la línea 14B-14B, que ilustra un ensamble de cierre de tres piezas parcialmente insertado en la boca del vial, en el que el conjunto de cierre incluye un tapón, una porción resellable al calor y un anillo sobremoldeado asegurador o de cierre,

La Fig 14C es una vista de sección transversal del vial sobremoldeado de la Fig 14B tomada a lo largo de la línea 14C-14C del mismo, en el que el vial tiene una porción de la base relativamente ampliada,

La Fig 15 es una vista de sección transversal de otra realización del vial de la presente invención que incluye un cierre o tapa en el que el anillo de cierre sobremoldeado está formado en un anillo ahuecado definido entre la periferia exterior del tapón y el cuerpo del vial,

Las Figs 16A y 16B ilustran vistas secuenciales representativas de un proceso de sobremoldeado ejemplar para la fabricación de viales sobremoldeados que constituyen una realización de la presente invención,

Las Figs 17A a 17C son vistas secuenciales de sección transversal de un proceso de sobremoldeado alterno para la

fabricación de viales sobremoldeados que constituyen una realización de la presente invención, en el que tanto el cierre del vial como la porción de la base de este último están formados mediante moldeo por inyección,

La Fig 18 es una vista en corte de otro vial que constituye una realización de la presente invención, en el que la base y el anillo de cierre tienen un cierre de ajuste a presión con el cuerpo del vial y la cubierta resistente a manipulaciones tiene un cierre de ajuste a presión con el anillo de cierre,

La Fig 19 es una vista en corte de otro vial que representa una realización de la presente invención, en el que el tapón y el anillo de cierre están formados utilizando un proceso de moldeo secuencial,

La Fig 20 es una vista en corte del tapón del vial de la Fig 19,

La Fig 21 es una vista en corte del tapón y el anillo de cierre del vial de la Fig 19,

La Fig 22A es una vista en perspectiva del vial de la Fig 18, sin la cubierta resistente a manipulaciones,

La Fig 22B es una vista en perspectiva del vial de la Fig 18, que incluye la cubierta resistente a manipulaciones firmemente asegurada al mismo,

La Fig 22C es una vista en perspectiva del vial de la Fig 18 que ilustra la porción frágil de la cubierta

resistente a manipulaciones virada hacia arriba para exponer el tapón resellable y permitir que el mismo sea penetrado por la aguja de la jeringa, con el fin de extraer el medicamento u otra sustancia contenida dentro del vial hacia el interior de la jeringa,

La Fig 23 es una vista en alzado de otro vial que representa una realización de la presente invención, en la que el anillo de cierre, la cubierta y la base se conectan entre sí mediante soldadura electrónica,

La Fig 24 es una vista en corte del vial de la Fig 23,

La Fig 25 es una vista parcial en perspectiva del despiece del vial de la Fig 23,

La Fig 26 es una vista en perspectiva del conjunto del vial de la Fig 23 sin la cubierta resistente a manipulaciones,

La Fig 27 es una vista en perspectiva del despiece del vial de la Fig 23,

La Fig 28 es una vista en perspectiva parcial en corte del vial de la Fig 23,

La Fig 29 es una vista en corte de otra realización del vial de la presente invención,

La Fig 30 es una vista en perspectiva del despiece del vial de la Fig 30,

La Fig 31 es una vista en corte parcial en perspectiva del vial de la Fig 30,

La Fig 32 es una vista parcial en perspectiva del despiece de un múltiple de aguja utilizado en un módulo de llenado de agua de una máquina de llenado estéril para el llenar viales mediante una aguja con un medicamento u otra sustancia para que los contenga en su interior,

La Fig 33 es una vista frontal en perspectiva del distribuidor de agujas de la Fig 32, localizado en una posición "hacia arriba" dentro del cierre estéril de una máquina de llenado estéril, y con una pluralidad de viales montados en un sistema de transporte que incluye una rueda de estrella y su guía asociada, que se encuentra alineada con las agujas y lista para el llenado con aguja,

La Fig 34 es una vista frontal en perspectiva del distribuidor de agujas y el sistema de transporte de la Fig 33 que muestra el distribuidor de agujas en una posición "hacia abajo" con las agujas penetrando los tapones resellables de los viales y llenando el interior de los viales con un medicamento otra sustancia para que lo contengan en su interior,

La Fig 35 es una vista posterior en perspectiva del distribuidor de agujas y sistema de transporte de la Fig 33, que muestra a la aguja en la posición de llenado "hacia abajo",

La Fig 36 es una vista en perspectiva de un distribuidor de sellado con láser y sensor de infrarrojo

montado después del distribuidor de agujas de las Figs 32 a 35 en un recinto estéril de una máquina llenadora estéril para el resellado de los agujeros de aguja de los viales llenados,

La Fig 37 es una vista parcial en perspectiva del despiece del extremo de un módulo que incluye un distribuidor de agujas, conjuntos ópticos láser y sensores para el llenado con aguja y el resellado con láser de los viales incluidos en ellos, sin algunas de las partes para efectos de claridad,

La Fig 38 es una vista en perspectiva del despiece del módulo de la Fig 37 que muestra el distribuidor de agujas pinzado a la platina impulsora, sin alguna de las partes para efectos de claridad,

La Fig 39A es una vista parcial en perspectiva del despiece del extremo del módulo de la Fig 37, sin algunas de las partes para efectos de claridad, sin ningún vial recibido dentro del módulo y que muestra las agujas en la posición "hacia arriba",

La Fig 39B es una vista parcial en perspectiva del despiece del extremo del módulo de la Fig 39A que muestra los viales recibidos dentro del módulo y listos para ser perforados por la aguja y llenados,

La Fig 39C es una vista parcial en perspectiva del despiece del extremo del módulo de la Fig 39A que muestra el distribuidor de agujas en la posición "hacia abajo" con las

agujas perforando los tapones resellables para permitir el bombeo del medicamento u otra sustancia a través de las agujas para llenar los viales,

La Fig 40A es una vista en perspectiva del despiece del módulo, sin algunas partes para efectos de claridad y que muestra un montaje óptico ejemplar de láser y sensor,

La Fig 40B es una vista en perspectiva del despiece del módulo de la Fig 40A, que muestra la perforación con aguja del tapón resellable para, a su vez, llenar la cámara interior del respectivo vial con un medicamento u otra sustancia para que los contenga en su interior,

La Fig 40C es una vista en perspectiva del despiece del extremo del módulo de la Fig 40A que muestra la aguja extraída del tapón resellable, el haz de láser transmitido hacia el punto de penetración de la aguja y el sensor IR que detecta la temperatura de la porción resellada del tapón para garantizar la integridad del sellado,

La Fig 41 es una vista parcial del despiece del distribuidor de agujas del módulo, sin algunas de las partes para efectos de claridad,

La Fig 42 es una vista en perspectiva del módulo, que muestra una unidad de haz de electrones montada dentro del módulo para esterilizar superficies seleccionadas del vial y las agujas localizadas dentro de la cámara del módulo, sin el

la cubierta resistente a manipulaciones al quitar la porción frágil de la misma y

La Fig 48 es una vista superior en perspectiva del vial de la Fig 45

Descripción detallada de las realizaciones preferidas
actualmente

Ahora se hace referencia a las figuras anexas para efectos de describir en detalle las realizaciones preferidas de la presente invención. Las figuras y sus descripciones detalladas que las acompañan se ofrecen como ejemplos del tema revelado y no tienen como finalidad limitar su alcance. Regresando a la Fig 2, una tapa o tapón termosellable que se puede utilizar en los viales de la presente invención está en forma general indicado por el número de referencia 110. El casquillo 110 incluye una base elástica 112 fabricada de un caucho vulcanizado o material similar con el que están familiarizados los versados en las habilidades corrientes en el arte pertinente, y cuya utilización es aceptable en la manufactura de casquillos o de porciones de los mismos que se coloquen en contacto con medicamentos u otras sustancias, tales como vacunas, que hayan de contener los viales, o que de otra manera se expongan a ellos. La base 112 define una pared periférica inferior 115 con forma y dimensiones para ser recibida mediante deslizamiento dentro del extremo abierto de un vial 114. El vial 114 define dentro de ella a

una cámara 116 para recibir el medicamento. Como se describe más adelante, el vial define una forma de "diábolo" o de carrete para facilitar, por ejemplo, la manipulación del vial durante la esterilización, llenado y/u otro proceso del vial, así como durante el uso de este último. La base 112 del casquillo en 110 define además una pared periférica superior 117 también de forma y dimensiones como para ser recibida en forma deslizante dentro de un extremo abierto del vial 114, y un reborde sellante periférico 118 que se proyecta hacia fuera desde el extremo superior de la pared periférica superior 117. El vial 114 define en su extremo abierto a un saliente periférico 120. Como lo muestran las Figs. 2 y 3, el reborde sellante periférico 118 de la base 112 se acopla mediante sellado al saliente periférico 120 del vial 114 para sellar la interfaz entre la tapa y el vial. La base 112 además define una concavidad superior 122 formada dentro de la pared periférica superior 117 y una pestaña anular 124 que se proyecta hacia adentro desde el extremo superior de la pared periférica.

Una porción resellable 126 es recibida en forma fija dentro de la concavidad superior 122 de la base 112 para formar la tapa ensamblada 110. La porción resellable 126 define un reborde superior 128, una porción de anillo ahuecado o reborde 130 y una base 132 localizada al lado opuesto del anillo ahuecado 130 en relación con el reborde, y

distribuidor de agujas y otras partes para efectos de claridad,

La Fig 43 es una vista de plano de techo, algo esquemática, del módulo montado en forma adyacente a un transportador de tornillo sin fin para transportar los viales a través del módulo,

La Fig 44 es una vista de plano de techo, algo esquemática, del módulo montado en forma adyacente a un transportador de bucle, un transportador de entrada para trasladar los viales vacíos al transportador de bucle y un transportador de salida para recibir los viales llenados y resellados,

La Fig 45 es una vista en corte de una realización del vial de la presente invención, en el que la aguja de llenado puede penetrar el tapón en una porción marginal de la región penetrable del tapón a un ángulo agudo en relación con el eje del vial, y la porción resellada del tapón se puede ocultar por debajo de la cubierta resistente a manipulaciones al quitar la porción frágil de la misma,

La Fig 46 es una vista superior en perspectiva del vial de la Fig 45, son la cubierta resistente a manipulaciones,

La Fig 47 es otra vista en corte del vial de la Fig 45 e incluye la cubierta resistente a manipulaciones asegurada al mismo, y que ilustra la manera como la porción resellada con láser del tapón se encuentra visualmente oculta debajo de

se proyecta hacia fuera desde la concavidad. Como se puede observar en las Figs 2 y 3, al anillo ahuecado 130 y a la base 132 de la porción resellable 126 se les dota de dimensiones y forma complementarias a (o definiendo una imagen espejo de) las superficies interiores de la concavidad superior 122 y de la pestaña anular 124 de la base 112. En conformidad con lo anterior, la porción resellable 126 se presiona, se ajusta a presión o de otra forma se recibe dentro de la concavidad superior 122, de manera que la pestaña anular 124 se reciba dentro del anillo ahuecado 130 para, de esta forma, asegurar firmemente la porción resellable dentro de la base.

La porción resellable 126 es fabricada preferiblemente con un material polimérico elástico, tal como una mezcla de un primer material polimérico comercializado con las marcas comerciales registradas KRATON® o DYANAFLEX® y un segundo material en forma de polietileno de baja densidad, tal como el polietileno comercializado por Dow Chemical Co con las marcas comerciales ENGAGE™ Y EXACT™. En algunas realizaciones el primero y segundo materiales se mezclan dentro de un rango de aproximadamente 50/50 por peso a aproximadamente 90/10 por peso (es decir, primer material/segundo material). En una de las realizaciones la mezcla del primero y segundo materiales es de aproximadamente 50/50 por peso. Los beneficios de la mezcla preferida en relación con el primer material por sí

mismo son las propiedades mejoradas de barrera al agua y a los vapores que producen, en esta forma, una mayor duración en estantería, una mejor sellabilidad térmica, un menor coeficiente de fricción, una mayor moldeabilidad o velocidades superiores del flujo del moldeado y una reducción de las pérdidas por histéresis Sin embargo, tal como lo pueden reconocer los conocedores del arte pertinente, estos numeros y materiales constituyen solamente un ejemplo, y se pueden variar si se desea o se requiere de otra manera

Una característica importante de la porción resellable 126 es que es resellable para formar un sellado hermético o hermético al gas después de insertar una aguja, jeringa o miembro de inyección similar a través del miembro resellable Preferiblemente la porción resellable se se puede sellar calentando el área punzada por la aguja como se describe más adelante Una ventaja del polímero mezclado antes descrito es que se sabe que minimiza el grado al cual el medicamento puede ser absorbido dentro del polímero en comparación con el propio KRATON® o el DYANAFLEX®

Un anillo de cierre u ondulado de aluminio 134 que define un saliente periférico superior 136 y un saliente periférico superior 138 se puede montar sobre el casquillo 110 y el vial 114 Los salientes periféricos superior e inferior 136 y 138, respectivamente, del anillo de cierre se acoplan o de otra forma se oprimen contra las superficies

adyacentes del casquillo y el vial para presionar los salientes de sellado del casquillo contra el vial, y así mantener un sellado hermético a los fluidos y/o gases entre el casquillo y el vial. Alternativamente el anillo de cierre puede estar formado de un material no metálico, como un material plástico, que se pueda acoplar a presión al lado inferior del saliente periférico 120 o de otra forma asegurar al saliente del cuerpo del vial, tal como se describe más adelante.

Como lo muestra la Fig. 3 el casquillo de resellado térmico 110 se muestra con una aguja hipodérmica o de otro tipo 140 insertada a través de la porción resellable 126 y de la base elástica 112, con el fin de dispensar el medicamento hacia el interior de la cámara 116 del vial. Una aguja con desfogue 142 se puede igualmente insertar a través de la porción resellable 126 y de la base elástica 112 con el fin de permitir la fuga del gas del vial 114 a medida que se deposita el medicamento dentro del vial. Alternativamente, la aguja 140 puede definir una o más muescas alargadas en sentido axial en una superficie exterior de la misma para permitir el escape de gas de dentro del vial a través de las mismas y, por lo tanto, eliminando la necesidad de la aguja con desfogue 142, o también la aguja puede tomar la forma de una aguja de lumen "doble" o "múltiple", en el cual uno de los lúmenes de la aguja entrega el medicamento u otra

sustancia para que los contenga el interior del vial, y otro lumen permite la salida del gas desplazado por el medicamento u otra sustancia hacia fuera del vial. El aparato y método para dispensar el medicamento u otras sustancias hacia el interior del vial puede tomar una forma como la ilustrada en la Patente Estadounidense No 5,641,004 de Daniel Py, expedida el 24 de junio de 1997 y, más preferiblemente, puede tomar una forma como la ilustrada en la Solicitud de Patente Provisional Estadounidense No 60/484,204 radicada el 30 de junio de 2003 con el título de "Vial para medicamentos con tapa termosellable, y aparato y método para llenar el vial", las cuales se anexan expresamente a este documento como referencia y que hacen parte de la presente invención.

Estando en funcionamiento, la porción resellable 126 se inserta en la base 112 y el casquillo ensamblado 110 se inserta mediante deslizamiento en el extremo abierto del vial 114. El anillo de cierre 134 se acopla en su sitio para fijar el casquillo 110 al vial y mantener el sellado hermético o hermético al gas en la interfaz entre el casquillo y el vial. El casquillo ensamblado 110 y el vial 114 preferiblemente se esterilizan enseguida, por ejemplo exponiéndolos a una radiación como la de láser, beta, gamma o de haz de electrones, de una manera conocida a los versados en el arte pertinente. La aguja dispensadora del medicamento 140 se inserta luego a través de la porción resellable 126 y de la

base elástica 112 hasta que el extremo libre de la aguja sea recibido en la cámara 116 del vial para, a su vez, dispensar el medicamento hacia el interior de la cámara. La aguja con desfogue 142 se inserta de manera semejante a través de la porción resellable 126 y de la base elástica 112 con el fin de extraer gas del vial sellado, a medida que el medicamento líquido se deposita dentro de la cámara del vial. Una vez que el medicamento se haya depositado dentro de la cámara del vial, las agujas 140 y 142 se extraen del casquillo 110 y, como se describe más adelante, se les aplica calor u otra fuente de energía a las partes de la porción resellable 126 punzada por las agujas 140 y 142 para, a su turno, sellar las áreas punzadas y proporcionarle un sellado hermético al medicamento dentro del vial.

Una ventaja que presentan estos conjuntos de los viales es que el tapón puede ser resellado después de depositar el medicamento en el interior de los viales, haciendo así particularmente propicios a los viales para su utilización con medicamentos libres de preservativos, como las vacunas sin preservativos. En conformidad, una ventaja adicional de los conjuntos de viales es que el medicamento no necesita contener un preservativo y, por lo tanto, se pueden evitar los inconvenientes y desventajas ya descritos que presentan tales preservativos.

Otra ventaja que ofrecen los conjuntos de viales ilustrados aquí es que el medicamento contenido dentro de las cámaras reselladas de los viales no está contaminado ni de otra forma afectado por las impurezas ni otros agentes presentes en la atmósfera en el que el vial se almacena o transporta

En las Figs 4 a 8 que se puede emplear otro tapón o casquillo resellable en los viales de la presente invención es indicado en forma general con el número de referencia 210. El tapón resellable 210 es esencialmente el mismo tapón 110 ya descrito y, por consiguiente los números de referencia similares precedidos del número "2" en lugar del número "1" se utilizan para indicar elementos similares. Tal como lo muestran mejor las la Fig 4 y 6, la base 212 del casquillo define en el lado interior de su pared periférica superior 217 una muesca anular 230. Como lo muestran mejor las Figs 4 a 7, la porción resellable 226 define en la superficie periférica de su base 232 una porción anular elevada o protuberancia 224 con dimensiones que le permiten ser recibida dentro de la correspondiente muesca anular 230 de la base 212 para, por consiguiente, asegurar la porción resellable a la base. Como lo muestra la Fig 6, la base 212 define además en el lado exterior de su pared periférica inferior 215 una pluralidad de porciones anulares elevadas o protuberancias 244 axialmente espaciadas en relación una con

otra para acoplarse friccionalmente a la pared interior del vial 214 para luego asegurar el casquillo dentro del vial y facilitar el mantenimiento de un sellado hermético entre el casquillo y el vial. Como lo muestran mejor las Figs 7 y 8, la porción resellable 226 define en su superficie superior una porción elevada anular o protuberancia 246 que define una porción de superficie circular 248 en la misma para recibir una aguja de llenado o instrumento similar, como el descrito más adelante. Como lo muestra la Fig 5, el anillo de cierre u ondulado 234 define una abertura central 250 en su lado superior para recibir a través de la misma una porción elevada anular 246 de la porción resellable 226.

Preferiblemente, el casquillo resellable 210 y el vial 214 están acoplados y el anillo de cierre 234 se fija o de otra manera se asegura en su lugar como se describió anteriormente y se muestra en la Fig 4 antes de introducir cualquier medicamento u otro fluido en el vial. Entonces, uno o más de los conjuntos casquillo/vial vacíos se cierran y estilizan y se pueden transportar en conformidad con las instrucciones de la Patente Estadounidense No 5,186,772 de propiedad común del presente inventor, titulada "Método para transferir artículos, bolsillo de transferencia y cierre" y/o la Solicitud de Patente Estadounidense serie No 10/241,249, titulada "Puerto de transferencia y método para transferir artículos estériles", radicada el 10 de septiembre de 2002,

las cuales se anexan expresamente a este documento como referencia y que hacen parte de la presente invención. Los conjuntos casquillo/vial vacíos se pueden colocar en una bolsa interna o "bolsillo" que se cierra y, si se desea, se suministra con un indicador de esterilización. Enseguida, el bolsillo interno se puede colocar dentro de un bolsillo de transferencia que incluya un marco de sellado que define una muesca anular en la superficie periférica del mismo. El bolsillo de transferencia se estira sobre la superficie del marco y se cierra con una banda elástica que cubra al bolsillo de transferencia y sea recibido dentro de la muesca periférica. El bolsillo de transferencia de igual manera puede incluir un indicador de esterilización. Preferiblemente, el ensamble para transferencia y los bolsillos internos se sellan dentro de un bolsillo "externo" y los bolsillos ensamblados se someten a la esterilización, por ejemplo mediante radiación gamma, para esterilizar los bolsillos y los conjuntos casquillo/vial que se encuentran dentro de los bolsillos. Los bolsillos de transferencia se pueden entonces utilizar para almacenar y/o transportar los conjuntos esterilizados hasta un sistema de llenado sin contaminar los conjuntos esterilizados. Como se describe adicionalmente en la patente y la aplicación de patente ya mencionadas, el sistema de llenado se coloca dentro de un cierre estéril, y los viales vacíos se introducen en el

recinto retirando y descartando el bolsillo externo y conectando el marco de sellado del bolsillo de transferencia a una ventana o puerto de transferencia del recinto. Como se describe adicionalmente en la patente y aplicación de patente ya mencionadas, preferiblemente se superpone un material adhesivo en el marco de sellado para asegurar el bolsillo de transferencia al puerto de transferencia del recinto del sistema de llenado. Antes de liberar los conjuntos de viales hacia el interior del recinto del sistema de llenado, se pueden verificar los indicadores de esterilización con el fin de cerciorarse de que se haya mantenido la condición estéril de los conjuntos de viales durante su almacenamiento y transferencia. Como se describía en la patente y solicitud de patente ya mencionadas, la porción del bolsillo de transferencia que cubre el marco se recorta luego y simultáneamente se esteriliza a lo largo de las superficies recortadas, a fin de destruir cualquier microorganismo o germen presente y permitir que el bolsillo interno sea recibido a través del puerto de transferencia y hacia el interior del recinto.

Una vez recibido dentro del recinto, el bolsillo interno se abre y los conjuntos de viales vacíos se retiran y se cargan en el interior de una máquina llenadora localizada dentro del recinto estéril. Una vez cargada en la máquina llenadora, la porción resellable de cada conjunto de vial se

puede esterilizar nuevamente con el fin de asegurar aún más que no haya ningún contaminante entre al vial durante el proceso de llenado. Las porciones resellables de los tapones se pueden esterilizar en este paso utilizando cauterización directa por calor o cauterización con láser o aplicando otra forma de radiación, por ejemplo un haz de electrones.

Como lo muestran las Figs 9A a 9C, un aparato para cauterizar los tapones o casquillos resellables aplicando calor a los mismos se indica en forma general con el número de referencia 252. El aparato 252 comprende un armazón 254 montado sobre el soporte de viales 256. El soporte de viales 256 se debe adaptar para sostener un vial o, preferiblemente, una pluralidad de viales. La realización del soporte adaptado para sostener una pluralidad de viales define un canal 258 para recibir los viales y un par de soportes 260 formados en el borde superior del canal para soportar el saliente 220 del vial. Si se desea, se puede conectar un impulsor vibratorio (no ilustrado aquí) al soporte 256 para hacer vibrar el soporte y, a su vez, hacer avanzar los viales a través del canal a una velocidad predeterminada. Alternativamente, el soporte de viales 256 se puede montar en una banda transportadora o de otra manera tomar la forma similar, para transportar los viales a través de la máquina llenadora estéril. Sin embargo, como lo pueden reconocer los entendidos en el arte pertinente con base en las indicaciones descritas,

se pueden emplear igualmente cualquier cantidad de sistemas de transporte diferentes, conocidos actualmente o por conocerse, para transportar los viales a través de la máquina llenadora

El armazón 254 define una superficie de sellado periférico 262 formada en el extremo libre del armazón para acoplar mediante sellado la superficie del saliente superior 236 de cada anillo de cierre 234. Como lo muestra mejor la Fig 9b, la superficie de sellado periférico rodea la abertura central 250 formada a través del miembro de cierre y expone la porción de superficie circular 248 de la porción resellable 226 del tapón. Preferiblemente la superficie de sellado periférico 262 forma un sellado sustancialmente hermético a fluidos entre el armazón y el tapón. Una superficie calefactora 264 se proyecta hacia fuera desde el extremo libre el soporte central 266 del armazón para entrar en contacto con la porción de superficie penetrable 248 de la porción resellable y cauterizar la superficie. Un conducto anular 268 se extiende alrededor de la periferia de la superficie calefactora 264 y se acopla en comunicación fluida con una unidad de vacío 270 para succionar aire a través del conducto y alejarlo de la superficie cauterizada 248, como lo indican las flechas de las Figuras. El armazón 254 está conectado mecánicamente a una unidad impulsora 272 para transportar el armazón así como la superficie calefactora

264, acoplándolos y desacoplándolos de la porción de superficie penetrable 248 expuesta para cauterizar la superficie, como lo indican las flechas de las Figuras. Como lo pueden reconocer los conocedores del arte pertinente con base en las instrucciones presentadas aquí, la unidad impulsora 272 puede tomar la forma de cualquiera cantidad de tipos diferentes de unidades impulsoras actualmente conocidas o por conocerse, para realizar la función de unidad impulsora como se describe aquí, por ejemplo un motor neumático, un motor accionado por solenoide o cualquier otro tipo de motor eléctrico. De manera semejante la superficie calefactora 264 puede tomar cualquiera de numerosas formas y configuraciones diferentes y se puede calentar con cualquiera de numerosas formas diferentes, las conocidas actualmente o por conocerse, por ejemplo un calentador de resistencia eléctrica (o térmica). Sin embargo, preferiblemente, la superficie calefactora 264 define una forma y contorno de superficie correspondientes a la forma y contorno deseados de la porción de superficie penetrable 248 del casquillo.

En el funcionamiento del aparato 252, y como se muestra típicamente en la Fig. 9A, cada vial se introduce primero en la estación de cauterización alineando la región de superficie penetrable 248 de la porción resellable 226 con la superficie calefactora 264. Entonces se acciona la unidad impulsora 272 para transportar el armazón 254 hacia abajo.

hasta las superficies de sellado periférico 262 acoplando mediante sellado la superficie del saliente superior 236 del respectivo miembro de cierre 234, y la superficie calefactora 264 simultáneamente se acopla a la porción de superficie penetrable 248 expuesta de la porción resellable 226. La superficie calefactora 264 se mantiene a una temperatura predeterminada y se conserva en contacto con la porción de superficie 248 expuesta durante un tiempo predeterminado, suficiente como para cauterizar la porción de superficie expuesta. Una ventaja de la construcción de la porción resellable 226, como lo muestran las Figs 7 y 8, es que el proceso de cauterización causa una deformación en la protuberancia anular 246 en un contorno que se conforma a la de la superficie calefactora, permitiéndole así a un operador (o a un sistema sensor óptico o de otra manera automático) determinar visualmente si cada casquillo ha sido debidamente cauterizado antes del llenado. Tal como lo muestra la Fig 9C, después de cauterizar la superficie expuesta, la unidad impulsora 272 se acciona para transportar el armazón 254 hacia arriba y desacoplándolo del casquillo, se transporta otro vial hasta debajo del armazón y el proceso se repite hasta que se hayan cauterizado todos los viales deseados. Como se describe más adelante, después de salir de la estación de cauterización de las Figs 9A a 9C, los viales se transportan preferiblemente hacia el interior de una estación

de llenado para llenar inmediatamente los viales esterilizados. Las estaciones de cauterización y llenado se montan preferiblemente dentro de un recinto estéril, con una corriente de gas laminar a través del recinto con el fin de facilitar que se mantengan las condiciones estériles, como se describió, por ejemplo, en la patente y aplicación de patente ya mencionadas.

En la realización que se ilustra en las Figs 9A a 9C la temperatura de la superficie calefactora se encuentra en un rango de entre aproximadamente 250° C y 300° C, y los tiempos del ciclo (es decir, el período durante el cual la superficie calefactora se mantiene en contacto con la superficie 248 expuesta de la porción resellable) están en el rango de entre aproximadamente 1,0 y 3,0 segundos. El presente inventor ha determinado que estas temperaturas y tiempos de ciclo pueden lograr por lo menos una reducción de aproximadamente 6 log de la prueba de biocarga para esterilizar efectivamente la superficie por este medio.

En la Fig 10 se indica en forma general un aparato alternativo para cauterizar los casquillos resellables con el número de referencia 274. El aparato 274 difiere del aparato 252 de las Figs 9A a 9C, en cuanto la energía térmica requerida para esterilizar el área de llenado de la porción resellable es suministrada por un láser (conocido en este documento como "cauterización de láser"). El aparato de

cauterización de láser 274 comprende un láser o cualquier otra fuente de radiación apropiada 276, ópticamente acoplada a un espejo explorador 278 montado sobre el conjunto casquillo/vial. Aunque no lo muestra la Fig. 10, los viales se montan preferiblemente en el mismo tipo de soporte que se ilustra en las Figs. 9A a 9C, con el fin de permitir la cauterización sucesiva rápida de los viales resellables antes de llenar cada vial con un medicamento, tal como se describe más adelante.

En una de las realizaciones, el láser 276 es un láser de CO₂ o YAG comercialmente disponible. El láser de CO₂ funciona a una longitud de onda de aproximadamente 10,6 μm . En esta longitud de onda la absorción de la energía láser es regulada en parte por la conductividad eléctrica del material. Por consiguiente, un material aislante como el material elastomérico de la porción resellable 226, absorbe y convierte la mayoría de la energía incidente en energía térmica para cauterizar la superficie receptora 248. El láser YAG funciona a una longitud de onda de aproximadamente 1,06 μm . En esta frecuencia, la absorción es regulada en parte por los átomos del reticulado. Así pues, un polímero claro o transparente con poca ionización sería permeable al haz de láser. Por ello, cuando se emplea un láser YAG (como el de las otras fuentes de láser, como se describe más adelante),

es aconsejable agregarle un colorante al material elastomérico de la porción resellable, y así cualesquiera gérmenes, bacterias u otros contaminantes son transformados en plasma para esterilizar rápida y completamente la superficie sobre la que actúa. Si es necesario, se puede aplicar un revestimiento de filtración UV a las superficies del recinto del llenado estéril para evitar que los operadores reciban cualquier exposición UV innecesaria.

El presente inventor ha demostrado que las energías de los haces situados en el rango de entre aproximadamente 15W y 30W son suficientes para cauterizar efectivamente la superficie 248 de la porción resellable elastomérica. Por otra parte, la prueba de biocarga ha demostrado que las energías de láser de aproximadamente 20W o superiores pueden lograr una reducción de aproximadamente 6,0 log. Al nivel de estas energías el aparato puede efectivamente esterilizar la superficie 248 dentro de un tiempo de ciclo de aproximadamente 0,5 segundos. Por consiguiente, una ventaja significativa del aparato y método de cauterización con láser es que puede emplear tiempos de ciclo significativamente más cortos que varios métodos de calor directo. Una ventaja más de la cauterización con láser es que se trata de un método y un aparato sin contacto y que, por tanto, no necesita limpieza de la cabeza de contacto o superficie calefactora similar.

Regresando a la Fig 11, después de la cauterización directa con calor o láser de la porción resellable 226 de cada vial, el vial es trasladado en el soporte 256 (por ejemplo mediante un impulsor vibratorio) hacia el interior de una estación de llenado 280. La estación de llenado 280 incluye una aguja o miembro de inyección similar 282 recíprocamente montado sobre el soporte 256, tal como lo indican las flechas de la Fig 11, y alineada en sentido axial con la región penetrable 248 de la porción resellable 226 de cada conjunto de vial que pasa a través de ella. Una unidad impulsora 284 está conectada mecánicamente con la aguja 280 para impulsar recíprocamente la aguja 282 acoplándola y desacoplándola con cada casquillo o tapón 210. Un reservorio de medicamento u otra formulación 286 se acopla en comunicación fluida con la aguja 282 para introducir un medicamento predeterminado u otra formulación a través de la aguja y dentro del vial. En la realización ilustrada la aguja 282 define una pluralidad de conductos fluidos, que incluyen un primer conducto de fluido 288 para inyectar el medicamento u otra formulación predeterminada en el vial, como lo indica la flecha de la Fig 11, y un segundo conducto de fluido 290 acoplado en comunicación fluida con una fuente de vacío 292 para extraer aire u otros gases de la concavidad interior 216 del vial antes de y/o durante el llenado de la concavidad con el medicamento u otra formulación. En la realización

ilustrada la aguja 282 es una aguja de "doble lumen", que define un conducto de fluidos central 288 para inyectar el medicamento u otra formulación predeterminada en el vial, y un conducto de fluido anular exterior 290 para extraer el aire u otros gases desplazados fuera de la concavidad interior del vial. Alternativamente, el conducto de fluido exterior 290 de la aguja de doble lumen puede ser definido por una o más muescas alargadas en sentido axial formadas en la pared exterior de la aguja que forman trayectos de circulación de fluidos entre la aguja y la porción perforada del tapón resellable. Como lo pueden reconocer los entendidos en el arte pertinente con base en las indicaciones descritas, las agujas utilizadas para llenar los conjuntos de viales de la presente invención pueden tomar cualquiera de numerosas formas y/o configuraciones diferentes, actualmente conocidas o por conocerse después, para realizar las funciones de las agujas según lo descrito en este documento.

Como lo muestran las Figs 12A a 12D después de llenar el vial con el medicamento u otra formulación y de extraer la aguja 282 del casquillo o tapón 210, la región penetrada del casquillo define un agujero de aguja 294 a lo largo de la trayectoria de la aguja extraída (Fig 12B). Al extraer la aguja la base de caucho vulcanizado 212 del tapón es lo suficientemente elástica para cerrarse sobre sí misma en la región penetrada y, por consiguiente, mantener el vial en

condición sellada Sin embargo es posible que, como se describía antes, con el tiempo se pueda permitir el paso de vapores, gases y/o líquidos a través del agujero de la aguja de la base de caucho vulcanizado y, por tanto, cada conjunto casquillo/vial se pasa a través de una estación de sellado, como se muestra típicamente en la Fig 12C, para sellar al calor la porción resellable 226 del casquillo inmediatamente después de retirarle la aguja Como se muestra típicamente en la Fig 12C un miembro o superficie calefactora 264 se puede montar recíprocamente sobre la región de superficie penetrable 248 del conjunto casquillo/vial recibido dentro de la estación de llenado, y alinearse en sentido axial con dicho conjunto Una unidad impulsora 272 está conectada mecánicamente con el miembro calefactor 264 para impulsar recíprocamente el miembro calefactor, acoplándolo y desacoplándolo con la porción resellable de cada casquillo Como se muestra típicamente en la Fig 12C, el miembro calefactor 264 se conserva a una temperatura suficiente y se mantiene acoplado con la región penetrada de la porción resellable 226 para fundir el material elastomérico y sellar herméticamente el agujero de la aguja 294 Como resultado de ello, y como se muestra típicamente en la Fig 12D el agujero de la aguja se elimina de la región exterior de la porción resellable manteniendo, por consiguiente, un sellado hermético entre el casquillo y el vial

Como lo pueden reconocer los entendidos en el arte pertinente con base en las indicaciones descritas, la unidad impulsora y el miembro/superficie calefactora de las Figs 12A a 12D puede tomar la forma de cualquiera de numerosas unidades impulsoras y miembros calefactores diferentes, como se describió antes. Sin embargo, como se indica típicamente en la Fig 12C, el miembro calefactor 264 puede definir un ancho más pequeño que el miembro/superficie calefactora descrito anteriormente para cauterizar la región penetrable del casquillo antes del llenado. Por otra parte, la temperatura del miembro calefactor 264 para el sellado puede ser superior a la del miembro calefactor descrito antes con el fin de fundir rápidamente y sellar la región penetrada. Una ventaja de los tapones resellables es que la base aísla térmicamente a la región calentada del medicamento contenido en el vial para, de esta forma, mantener el medicamento contenido en el vial dentro de un rango de temperatura adecuado a lo largo de los procesos de cauterización y termosellado y, por consiguiente, evitando cualquier deterioro al medicamento por razones térmicas.

Alternativamente, y como lo muestran las Figs 13A a 13C, la fuente de láser 276 y el espejo explorador 278 se pueden emplear para termosellar la región penetrada 294/248 de la porción resellable. Por consiguiente, el mismo tipo de fuente de las 276 y de espejo explorador 278, como ya se

describieron anteriormente, se pueden utilizar en la estación de termosellado para realizar esta función o, alternativamente, se puede emplear un tipo diferente del sistema de láser. En una de las realizaciones se utiliza un láser de láser de CO₂ de aproximadamente 50W para sellar una región de aproximadamente 0,10 pulgadas de diámetro en el tapón resellable.

En las realizaciones actualmente preferidas de la presente invención, cada casquillo o tapón sellable está formado por un material termoplástico que define una región de penetración con aguja que es perforable con una aguja para formar una abertura de aguja a través del mismo, y que es resellable al calor para sellar herméticamente la abertura de la aguja aplicándole radiación láser de una longitud de onda y nivel de energía predeterminados. Como se describe más adelante, cada casquillo o tapón incluye un cuerpo o una porción de cuerpo termoplástico que define (i) un espesor de pared predeterminado en dirección axial al mismo, (ii) un color y opacidad predeterminados que sustancialmente absorben la radiación láser a la longitud de onda predeterminada y sustancialmente evitan el paso de la radiación a través del espesor de la pared predeterminado del mismo y (iii) un color y opacidad predeterminados que hacen que la radiación a la longitud de onda y nivel de energía predeterminados selle herméticamente la abertura de la aguja formada en la región

de penetración del agua del mismo en un periodo de tiempo predeterminado y sustancialmente sin quemar la región de penetración del agua y/o la porción de la cubierta del tapón (es decir, sin crear un cambio irreversible en la estructura molecular o las propiedades químicas del material) En algunas realizaciones, el periodo de tiempo predeterminado es de aproximadamente 2 segundos, y preferiblemente inferior o igual a 1,5 segundos En algunas de estas realizaciones, la longitud de una predeterminada de la radiación láser es de alrededor de 980 nm, y la energía predeterminada de cada láser es preferiblemente inferior a aproximadamente 30W y preferiblemente inferior e igual a aproximadamente 10W, o dentro de un rango de entre aproximadamente 8 y 10W Asimismo en algunas de estas realizaciones, el color predeterminado del material es gris, y la opacidad predeterminada está definida por un colorante gris oscuro que se le agrega al material del tapón en una cantidad que se encuentra en un intervalo de entre aproximadamente 0,3% y aproximadamente 0,6% por peso

Además de los materiales termoplásticos mencionados antes, el material termoplástico puede ser una mezcla de un primer material que es preferiblemente un copolimero en bloque de estireno, como los materiales comercializados bajo las marcas comerciales KRATON® o DYANAFLEX®, por ejemplo el DYANAFLEX G2706-10000-00, y un segundo material que es

preferiblemente una olefina, como los materiales comercializados bajo las marcas comerciales ENGAGE™ t EXACT™, como por ejemplo el EXACT 8203 en algunas realizaciones de la invención el primero y segundo materiales se mezclan dentro de un rango de aproximadamente 50 50 por peso a preferiblemente alrededor de 90 10 por peso y más preferiblemente alrededor que 90 5 por peso (es decir, una proporción de primer material segundo material) Los beneficios de la mezcla preferida en relación con el primer material por sí mismo son las propiedades mejoradas de barrera al agua y a los vapores que producen, en esta forma, una mayor duración en estantería, una mejor sellabilidad térmica, un menor coeficiente de fricción, una mayor moldeabilidad o velocidades superiores del flujo del moldeo y una reducción de las pérdidas por histéresis

Alternativamente, el material termoplástico de los tapones resellables puede tomar la forma de un copolímero en bloque de estireno comercializado por GLS Corporation de McHenry, Illinois con la designación LC 254-071 Este tipo de compuesto de copolímero en bloque de estireno presenta aproximadamente las siguientes propiedades físicas (i) dureza Shore A aproximadamente 28-29, (ii) gravedad específica alrededor de 0,89 g/cm³, (iii) color aproximadamente entre gris y gris oscuro, (iv) 300% Modulus, en dirección del flujo aproximadamente 181-211 psi, (v)

121

resistencia a la tracción en la ruptura, en dirección del flujo alrededor de 429-498 psi, (vi) elongación en la ruptura, en dirección del flujo alrededor de 675%-708% y (vii) resistencia al desgarramiento, en la dirección del flujo alrededor de 78-81 lbf/in En una realización, el color y opacidad predeterminados del termoplástico están definidos por un colorante gris que se suministra en un concentrado de color de aproximadamente 3% (es decir que hay una relación de aproximadamente 33:1 del concentrado de la resina natural o TPE) El concentrado de color contiene aproximadamente 88,83% de portador o resina de base y el resto es pigmento En una realización, el pigmento es carbón gris-negro Así pues, el pigmento es de aproximadamente 0,34% por peso del termoplástico resultante

Adicionalmente, si se desea, se puede agregar un lubricante de algún tipo con el que estén familiarizados los conocedores del arte corriente en lo pertinente al compuesto termoplástico, tal como el compuesto de copolímero en bloque de estireno antes mencionado, con el fin de evitar o de otra forma reducir la formación de partículas al penetrar la región de penetración de la aguja de la porción termoplástica con una aguja u otro miembro de llenado En una de las realizaciones el lubricante es un aceite mineral que se agrega al copolímero en bloque de estireno u otro compuesto termoplástico en una cantidad suficiente como para evitar, o

sustancialmente evitar, la formación de partículas cuando las mismas penetran con la aguja u otro miembro de llenado En otra realización el lubricante es silicona, por ejemplo la silicona líquida comercializada por Dow Corning Corporation con la designación "360 Medical Fluid, 350 CST", que se agrega al copolímero en bloque de estireno o a otro compuesto termoplástico en una cantidad suficiente como para evitar, o sustancialmente evitar, la formación de partículas cuando las mismas penetran con la aguja u otro miembro de llenado

Cada uno de los viales de la presente invención se puede fabricar en cualquiera de numerosos materiales diferentes conocidos en la actualidad o por conocerse después para la fabricación de viales Por ejemplo, en algunas realizaciones de la presente invención, los viales se hacen de vidrio En uno de tales ejemplos, el cuerpo del vial se hace de vidrio, sin embargo, una base que se extiende en sentido lateral se fabrica de plástico y se asegura a la base del cuerpo del vial mediante un adhesivo, cierre a presión, sobremoldeado u otro mecanismo de unión conocido, y el anillo de cierre igualmente está hecho de plástico y se asegura al extremo abierto del cuerpo del vial mediante un adhesivo, cierre a presión, sobremoldeado u otro mecanismo de unión conocido En las otras realizaciones actualmente preferidas de la presente invención, los cuerpos de los viales se fabrican con material termoplástico, por ejemplo el material termoplástico

comercializado con la marca comercial TOPAS de Tycona Corp , de Summit, Nueva Jersey En algunas realizaciones de la presente invención el material TOPAS™ se comercializa bajo cualquiera de los siguientes códigos de producto 5013, 5513, 6013, 6015 y 8007, y es un copolímero de olefina cíclica y/o poliolefina cíclica

Como lo pueden reconocer los entendidos en el arte pertinente con base en las indicaciones descritas, las formulaciones específicas de los compuestos poliméricos utilizados para formar los tapones y los viales u otros recipientes de la presente invención se pueden cambiar según se desee para lograr las características físicas deseadas, incluida la sorción (que incluye tanto la absorción como la adsorción) y la transmisión de vapor húmedo ("MVT" por su siglas en inglés) Por ejemplo, los espesores de pared de los viales y/o tapones se pueden aumentar o de otra forma ajustar con el fin de ofrecer una barrera mejorada o de otra forma ajustada MVT Alternativamente o en conjunto con dichas medidas, la mezcla de componentes que forman los compuestos termoplásticos se pueden cambiar según se desee para cumplir con los niveles deseados de sorción con el(los) producto(s) particular(es) que vaya a contener el vial y/o lograr las características deseadas de MVT Más aún, en aquellas realizaciones del tapón resellable de la presente invención que empleen múltiples capas de materiales fusibles e

impenetrables, los espesores relativos de los diferentes materiales se pueden ajustar, a su vez, a las características de MVT del tapón. Por otra parte, como se describe más adelante, una cubierta resistente a manipulaciones o de otro tipo, que puede incluir una porción frágil o similar que sea inmediatamente removible antes de utilizar el vial para exponer el tapón resellable, puede formar un sello hermético o hermético al gas entre la superficie penetrable a la aguja del tapón y la atmósfera ambiente, para mejorar aún más la barrera MVT del medicamento u otra sustancia contenida dentro del vial. Como también lo pueden reconocer los entendidos en el arte pertinente con base en las indicaciones descritas, los números y materiales mencionados anteriormente son tan sólo ejemplos, y se pueden cambiar según se desee o de otra forma se requiera en un sistema particular.

En referencia a las Figs 14A a 14C, otra realización de un conjunto de vial para medicamentos construido de acuerdo con los aspectos inventivos de la presente invención está designada en forma general con el número de referencia 300. El conjunto de vial 300 incluye, entre otras cosas, un vial de almacenamiento 310, un miembro del tapón 330, un anillo de cierre 350 y un disco resellable al calor 370.

El vial de almacenamiento 310 incluye un cuerpo 312, una base 314 y un cuello 316. El cuerpo 312 define una cámara interior 318 que se adapta para almacenar un medicamento u

otra sustancia para que los contenga en su interior Como se muestra aquí, el cuerpo 312 es sustancialmente de forma cilíndrica Sin embargo, los entendidos en el arte pertinente notarían que el cuerpo 312 puede ser esférico o de cualquier otra forma conducente a definir una cámara interior adecuada para el almacenamiento de medicamentos u otras sustancias El cuello 316 está conectado con la parte superior del cuerpo 312 y define una boca de vial 320 en las realizaciones actualmente preferidas el flujo del medicamento hacia dentro y fuera de la cámara interior 318 se realiza a través de una aguja (en ambas direcciones)

El miembro del tapón 330 se inserta en la boca 320 e incluye una superficie periférica exterior 332, que se adapta y configura para la inserción en la boca 320 y el acople con el cuello 316 del vial de almacenamiento 310 El miembro del tapón 330 ofrece un sellado primario para la contención del medicamento predeterminado dentro de la cámara interior 318 del vial de almacenamiento 310 El miembro del tapón 330 se puede formar con caucho vulcanizado Sin embargo, los versados en el arte pertinente a esta aplicación notarán fácilmente que también se pueden utilizar otros materiales adecuados para fabricar el miembro del tapón 330

La porción resellable al calor 370 también se inserta en la boca 320 del vial de almacenamiento 310 y preferiblemente se sobrepone completamente sobre el miembro del tapón 330

como se describía anteriormente con respecto a las otras realizaciones del tapón resellable, la porción resellable al calor 370 se fabrica preferiblemente con material polimérico elástico, por ejemplo una mezcla de un primer material como el comercializado por Shell Oil Co con la marca comercial registrada KRATON® o DYANAFLEX®, y un segundo material en forma de un polietileno de baja densidad, tal como el polietileno comercializado por Dow Chemical Co con las marcas registradas ENGAGE™ o EXACT™. En una de las realizaciones el primero y segundo materiales se mezclan dentro de un rango de aproximadamente 50/50 por peso a aproximadamente 90/10 por peso (es decir, primer material/segundo material). En otra de las realizaciones la mezcla del primero y segundo materiales es de aproximadamente 50/50 por peso. Los beneficios de la mezcla preferida en relación con el primer material por sí mismo son las propiedades mejoradas de barrera al agua y a los vapores que producen, en esta forma, una mayor duración en estantería, una mejor sellabilidad térmica, un menor coeficiente de fricción, una mayor moldeabilidad o velocidades superiores del flujo del moldeado y una reducción de las pérdidas por histéresis. Sin embargo, como lo pueden reconocer los entendidos en el arte pertinente, estos números y materiales son apenas ejemplares y se pueden modificar si se desea o de otra forma si lo requiere algún sistema en particular.

Una característica importante de la porción resellable al calor 370 es que puede volverse a sellar para formar un sellado hermético o hermético al gas después de insertar una aguja, jeringa o miembro de inyección similar a través de ella. Preferiblemente, la porción resellable se puede sellar calentando el área punzada por la aguja en la forma descrita anteriormente. Una ventaja del polímero mezclado descrito anteriormente es que minimiza el grado al cual el medicamento puede ser absorbido por el primero, en comparación con el KRATON® o el DYANAFLEX® como tal.

Todavía con referencia a las Figs 14A a 14C, se muestra el anillo de cierre 350 acoplado al cuello 316 del vial 300 y se adapta y configura para retener la porción resellable al calor 370 y el miembro del tapón 330 dentro de la boca de vial 320 y efectuando un segundo sellado. El anillo de cierre 350 se forma preferiblemente de por lo menos uno de los materiales termoplástico y elástico. El anillo de cierre se puede formar de un material polimérico elástico y un polietileno de baja densidad, semejante al utilizado en la porción resellable al calor 370. Preferiblemente, el anillo de cierre 350 se forma insertando el conjunto vial 310/miembro del tapón 330 en un aparato de moldeado y luego moldeando el material del anillo de cierre directamente sobre una porción del vial de almacenamiento 310 y el miembro del tapón 330 (denominado "sobremoldeado").

Como se anotaba anteriormente, es difícil mantener la esterilidad de los casquillos y los viales durante el proceso de transporte, almacenamiento y ensamble. El uso de un material no metálico en el anillo de cierre 350 permite ensamblar el vial y el casquillo y luego esterilizarlos como una sola unidad antes de llenar el conjunto de vial con un medicamento, utilizando, por ejemplo, una técnica de esterilización gama u otro proceso de irradiación o esterilización. A diferencia de los casquillos plásticos roscados, un anillo de cierre sobremoldeado ofrece un mecanismo para asegurar que el vial no se haya comprometido y evitar que el tapón sea removido.

Como lo muestra la Fig. 14B, el anillo de cierre 350 define un corte transversal en forma de C que contiene una red 356 que separa un saliente inferior 352 y un saliente superior 354. El anillo de cierre 350 se forma de manera que el saliente inferior 352 se acopla con el soporte 322 del vial 310. Por otra parte, el saliente superior 354 recubre parcialmente el miembro del tapón 330 y la porción resellable al calor 370 y, por consiguiente, asegura estos elementos dentro de la boca de vial 320 del cuerpo del vial 310.

Durante el proceso de sobremoldeado, si se desea, el material utilizado para formar el anillo de cierre 370 se le puede suministrar al molde a una temperatura que sea suficiente para fundirse parcialmente en la región de

interfaz del cuello 316 del vial y/o el disco resellable al calor 370 o el miembro del tapón 330. Como resultado de ello, al enfriarse los materiales, la porción resellable al calor 370 efectivamente se funde con el cuello 316 del vial y/o la porción resellable al calor 370 o el miembro del tapón 330. La fusión de los materiales mejora aún más la función de sellado y retención del anillo de cierre 350. La fusión parcial de uno o más de los elementos descritos también es ventajoso para los viales cuya boca tienen un diámetro relativamente grande, debido a que la inserción de una aguja en un tapón tiende a empujar este tapón hacia la cámara interior. Si es necesario, la fusión del anillo de cierre con el tapón o la porción resellable puede hacer más fácil evitar el hundimiento del tapón. Cabe tener en cuenta que la fusión de los materiales se puede lograr mediante soldadura ultrasónica, aplicando energía térmica o utilizando cualquier otra técnica conocida para unir los materiales termoplásticos, elásticos u otros que se empleen.

En la actualidad se prevé que, en una realización alternativa, el disco resellable al calor se pueda remover y que el anillo de cierre se pueda formar de manera que recubra completamente el miembro del tapón. En esta realización, el anillo de cierre se podría formar con material resellable al calor que sea igual o semejante al descrito para el disco 370 o de otra forma descrita anteriormente. En funcionamiento, el

miembro el tapón y el anillo de cierre serían penetrables por una aguja o miembro del llenado similar para la introducción de un medicamento en la cámara interior del vial. Al extraer la aguja de llenado, se aplicaría energía térmica al anillo de cierre para sellar herméticamente cualquier agujero que haya creado por la aguja del llenado.

Todavía con referencia a las Figs 14A a 14C, el conjunto de vial 300 incluye además una cubierta desprendible 380. La cubierta 380 se adhiere al anillo de cierre 350 enseguida de los procesos de llenado y resellado y ofrece un sellado resistente a manipulaciones, lo cual significa que el medicamento se ha extraído o que se ha tratado de manipular el vial después del proceso de llenado y el almacenamiento del vial. Por otra parte es necesario, o de otra manera deseable, que la cubierta desprendible pueda ofrecer una barrera adicional a la humedad y/o transmisión de vapor hacia dentro o fuera del interior del vial.

Como lo muestra la Fig 14A, el vial 310 define una forma semejante a un carrete o de diábolo. Más específicamente, la porción superior o anillo de cierre 350 define una primera dimensión de extensión lateral o diámetro "D1", el cuerpo del vial 312 define una segunda dimensión de extensión lateral o diámetro "D2" y la base a 314 define una tercera dimensión de extensión lateral o diámetro "D3". Como se puede observar, tanto D1 como D3 son mayores que D2,

formando así una forma semejante a un carrete o de diábolo. Como se describía antes, esta forma facilita la manipulación durante el uso del producto, pues le permite al usuario sujetar el diámetro reducido D2 del cuerpo del vial con, por ejemplo, los dedos índice y pulgar de una mano. El diámetro relativamente mayor D1 de la porción superior y el diámetro relativamente mayor D3 de la base facilitan la posibilidad de que el usuario asegure al vial contra el movimiento axial. Más aún, el diámetro relativamente mayor D1 de la porción superior facilita que se eviten punciones de aguja protegiendo los dedos del usuario en el caso de que la aguja se deslice o que de otra forma deje de entrar en contacto con el tapón. Por otra parte, como se describe más adelante, la forma semejante a un carrete o de diábolo puede hacer que el vial defina un centro de gravedad menor que otros viales del arte anterior, y así evita mejor que el vial se voltee durante su manipulación, por ejemplo, en una máquina llenadora automatizada. Como se describirá también más adelante, la forma semejante a un carrete o de diábolo facilita la fijación o de otra manera manipulación del vial durante la esterilización automatizada, el llenado con aguja y/o el resellado térmico del vial.

En referencia ahora con la Fig. 15, otro conjunto de vial construido de acuerdo con una realización representativa de la presente invención se designa generalmente con el

número de referencia 400 El conjunto de vial 400 incluye, entre otras cosas, un vial de almacenamiento 410, un miembro del tapón 430 y un anillo de cierre 450 El vial de almacenamiento 410 tiene un cuerpo cilíndrico 412, que interconecta a una base 414 con un cuello 416 El cuerpo 412 tiene una pared exterior 411, que define una cámara interior 418 para almacenar un medicamento predeterminado y un eje central 413 para el conjunto de vial 400

A diferencia del conjunto de vial 300, en el que la base 314 y el cuerpo 312 se forman como una unidad, la base 414 y el cuerpo 412 de vial de almacenamiento 410 se forman de manera independiente La base 414 incluye una superficie interior 422 que se adapta y configura para acoplarse con un saliente axialmente dependiente 424 del vial de almacenamiento 410 La base 414 se puede acoplar con el cuerpo 412 mediante una relación de ajuste a presión, adhesión, soldadura ultrasónica o cualquier otra técnica de unión Debido a su ancho, y como ocurre con la base del vial 300 descrita anteriormente, la base 414 aumenta la estabilidad vertical del conjunto de vial 400 cuando se le coloca sobre una superficie horizontal

Todavía en referencia con la Fig 15, en la realización que se muestra en ella el miembro del tapón 430 tiene una muesca anular 434 definida en la periferia exterior 432 Cuando el miembro del tapón 430 se inserta en la boca 420 de

vial de almacenamiento 410, se forma una concavidad anular entre el miembro del tapón 430 y el cuello 416 de vial de almacenamiento 410. El anillo de cierre 450 se forma en esta concavidad preferiblemente de la manera descrita más adelante.

En referencia con las Figs 16A y 16B, se ilustra un proceso representativo para formar un anillo de cierre 450. Como lo muestra la Fig 16A, un cuerpo de vial 412 se coloca primero dentro de una concavidad definida por un conjunto moldeado inferior 460. Para facilidad en la manufactura, la base 414 todavía no se encuentra acoplada al saliente 424 del cuerpo del vial 412. El conjunto moldeado 460 incluye una base 462 y unas segundas paredes laterales 464 y 466, respectivamente.

El miembro del tapón 430 se inserta luego en la boca del cuerpo del vial 412. Como se anotaba anteriormente con respecto a la Fig 15, el miembro del tapón 430 tiene una muesca anular 434 definida en su periferia exterior 432. Cuando el miembro del tapón 430 se inserta en la boca del cuerpo del vial 412, se forma una concavidad anular entre el miembro del tapón 430 y el cuello 416 del vial de almacenamiento 410. Alternativamente, para reducir la posibilidad de contaminación de particulados, el cuerpo del vial 412 y el miembro del tapón 430 se pueden formar en moldes colaterales en un ambiente de recinto limpio. El

miembro del tapón 430 se puede insertar en la boca del cuerpo del vial 412 antes de transportarlo fuera del ambiente de recinto limpio hacia el conjunto de molde 460, con lo cual se evita la acumulación de particulados en la cámara interior 418

Enseguida, como se muestra en la Fig 16B, se coloca el elemento moldeado superior 468 sobre el conjunto de molde inferior 460. El anillo de cierre 450 se forma entonces inyectando (como lo indican las flechas del flujo) por lo menos uno de un material termoplástico o elástico en forma licuada en la concavidad anular. Durante el proceso de moldeado, y cuando el conjunto de vial está formado de un material plástico (en lugar de uno de vidrio, por ejemplo) la temperatura del material que se utiliza para formar el anillo de cierre 450 es suficiente para fundirse parcialmente al contacto con el material adyacente del cuello 416. Por consiguiente, al enfriarse, el anillo de cierre 450 se funde parcialmente con el cuello 416 para retener el miembro del tapón 430 dentro de la cabeza del vial. Cabe tener en cuenta que la fusión de los materiales se puede lograr mediante soldadura ultrasónica, aplicando energía térmica o utilizando cualquier otra técnica conocida para unir los materiales termoplásticos, elásticos u otros que se empleen.

El cierre para un vial fabricado de acuerdo con el método detallado en las Figs 16A y 16B incluye un anillo de

cierre que se forma inyectando poliolefina ENGAGE™ licuada en la concavidad anular definida entre el tapón y el cuello del vial a una temperatura superior a aproximadamente 390° C. El tapón está hecho de un termoplástico que comprende una mezcla de ENGAGE™ y DYANAFLEX™ en la forma anteriormente descrita. La temperatura del ENGAGE™ licuado es suficiente para fundir localmente el tapón termoplástico así como el cuello del vial. Al enfriarse los materiales, se puede suministrar aire a la cámara interior a través de una abertura perforada o de otra manera formada en la base del cuerpo del vial. El solicitante ha determinado que la cámara interior se puede presurizar con más de aproximadamente 80 psi sin desplazar el cierre formado por el tapón y el anillo de cierre de dentro de la boca del vial.

En referencia con las Figs. 17A a 17C se ilustra un proceso representativo para construir un conjunto de vial de acuerdo con la presente invención. El conjunto de vial 500 incluye un conjunto de almacenamiento 510, un tapón sobremoldeado 530 y una base sobremoldeada 580. El vial de almacenamiento 510 es estructuralmente semejante a los viales de almacenamiento 310 y 410 descritos anteriormente, salvo que el vial de almacenamiento 510 tiene un extremo superior y un extremo inferior.

Al igual que en el caso del vial 310 anterior, y como lo muestra la Fig. 15, el vial 410 define una forma semejante a

un carrete o de diábolo formada por los diámetros relativamente mayores D1 de la porción superior 417 y D3 de la base 415, y el diámetro relativamente menor D2 del cuerpo 412, que se extiende axialmente entre la porción superior y la base

Como lo muestra la Fig 17A, el conjunto de almacenamiento 510 se coloca primero dentro de una concavidad parcialmente definida por el conjunto moldeado 560 El conjunto moldeado 560 incluye una porción inferior 562, unas primera y segunda paredes laterales 564 y 566, respectivamente, y una porción superior 568 La porción inferior 562 del conjunto moldeado 560 tiene un encastre moldeado cilíndrico 570 que se proyecta desde allí y hacia el interior del vial de almacenamiento 510 Una superficie superior 572 del encastre moldeado 570 se adapta y configura para definir una superficie inferior del tapón sobremoldeado 530 El tapón sobremoldeado 530 se forma inyectando por lo menos uno de un material termoplástico o elástico en forma licuada dentro de la concavidad definida por los elementos de moldeado

Al haber formado el tapón 530, el cuerpo del vial 510 con el tapón sobremoldeado 530 se retira del molde Como lo muestra la Fig 17B, un miembro de base 514 se acopla con la parte inferior del vial de almacenamiento 510 por cualquiera de los métodos antes descritos Por último, el conjunto de

vial se coloca dentro de un segundo conjunto moldeado (que no se ilustra) y una base sobremoldeada 580 se forma de manera semejante al proceso de sobremoldeado descrito anteriormente

En referencia con la Fig 18, otro conjunto de vial construido de acuerdo con una realización representativa de la presente invención se designa generalmente con el numero de referencia 600. De manera semejante a las realizaciones descritas anteriormente, el conjunto de vial 600 incluye un vial de almacenamiento 610 y un miembro de tapón 630. El vial de almacenamiento 610 tiene un cuerpo cilíndrico 612, una base de ajuste a presión 614 y un cuello 616. El cuerpo 612 define una cámara interior 618 para almacenar un medicamento predeterminado y un eje central para conjunto de vial 600.

Como se describía anteriormente, el miembro de tapón 630 incluye una superficie periférica exterior 632, que se adapta y configura para acoplarse con el cuello 616 del vial de almacenamiento 610. La superficie periférica 632 del miembro de tapón 630 ofrece un primer sellado primario para contener el medicamento predeterminado dentro de la cámara interior del cuerpo del vial. Como se puede observar, el cuello 616 del vial define una protuberancia anular puntuda 617, que se proyecta axialmente hacia el interior del material del tapón recubridor para, por ende, efectuar un sellado hermético adicional entre el tapón y el vial. En contraste con las realizaciones descritas anteriormente, el conjunto de vial

600 incluye además un anillo de cierre o seguridad o anillo de cierre 650 y una cubierta con cierre de ajuste a presión resistente a manipulaciones 640. El anillo de cierre 650 tiene un saliente periférico exterior 652 que define un soporte 654 en una superficie interior del mismo. El soporte 654 se adapta y configura para un acople entrecruzado con la superficie inferior 620 y el cuello 614. El anillo 650 se fabrica con un material relativamente flexible no metálico, como un plástico.

Durante el proceso de ensamble, el anillo de cierre 650 se coloca sobre el miembro de tapón 630. El anillo de cierre 650 se presiona en forma axial hacia abajo para comprimir y retener el miembro de tapón 630 dentro de la boca del vial. La flexibilidad y configuración del saliente 652 del anillo de cierre permite flexionar el saliente en forma radial hacia fuera de la superficie periférica exterior 622 del cuello 614. Una vez que el soporte 654 pasa en forma axial hacia abajo más allá de la superficie inferior 620, el saliente 652 se flexiona hacia atrás y el soporte 654 y la superficie inferior 620 forman un acople entrecruzado de cierre a presión. En una realización representativa, a una concavidad anular se le hace un corte o de otra manera se le forma en una superficie exterior del saliente 652 después de que el anillo de cierre 650 se acople con el cuello 614 del vial de almacenamiento 610. Como se puede apreciar, el anillo de

cierre 650 no se puede desacoplar del cuello 614 sin romper el saliente 652 Esta propiedad funciona con el fin de impedir la remoción del tapón y cualquier manipulación del contenido del vial sin perforar el tapón

El anillo de cierre 650 define una abertura central que permite que el acceso al miembro de tapón 630 tenga a través del mismo mediante una aguja o dispositivo similar En la realización que se muestra aquí, la cubierta 640 se acopla con el anillo de cierre 650 por medio de un ajuste a presión semejante al descrito anteriormente del anillo de cierre 650 La cubierta 640 incluye un saliente periférico exterior 642 que define un soporte 655 en un diámetro interior del mismo, el cual se adapta para una acople entrecruzado con la concavidad 656 asociada con el anillo de cierre 650 La cubierta resistente a manipulaciones 640 define adicionalmente en su lado inferior una protuberancia anular puntuda 657 que se presiona para acoplarla con el material del tapón adyacente y así efectuar un sellado hermético entre la cubierta 640 y el tapón 630 Preferiblemente, la cubierta resistente a manipulaciones 640 no se puede remover del vial sin romper la cubierta, ofreciendo así una propiedad adicional de resistencia a las manipulaciones Alternativamente, esta propiedad de resistencia a las manipulaciones se puede crear utilizando soldadura ultrasónica, adhesión o cualquier otra técnica de conexión

para acoplar la cubierta resistente a manipulaciones 640 con el anillo de cierre 650, de manera que, una vez retirada, la cubierta 640 no se pueda volver a acoplar con el anillo de cierre 650

Como lo pueden reconocer los entendidos en el arte pertinente con base en las indicaciones descritas, el vial se puede fabricar de vidrio, plástico o una combinación de vidrio y plástico. Por ejemplo, el cuerpo del vial se puede fabricar de vidrio, mientras que la base 614 se puede fabricar de plástico y el anillo de cierre 650 y el anillo resistente a manipulaciones se pueden fabricar de plástico. La base plástica y el anillo de cierre se pueden acoplar al cuerpo del vial de vidrio en cualquiera de las numerosas formas descritas en esta invención, incluido el sobremoldeado del componente plástico sobre el componente de vidrio, mediante un cierre a presión mecánico u otro acople entrecruzado entre el componente de plástico y el componente de vidrio o uniendo por un medio adhesivo el componente plástico con el componente de vidrio. Por otra parte, en esta realización de la invención, el tapón puede incluir una porción de caucho vulcanizado u otra base infusible, y una porción termoplástica u otra térmicamente fusible sobrepuesta a la porción de la base que sea térmicamente fusible en la manera descrita anteriormente. Una ventaja de este tipo de realización de la presente invención es que el medicamento u

otra sustancia para que el vial los contenga en su interior está expuesto únicamente a las superficies de vidrio y caucho vulcanizado o en contacto con éstas. De esta forma, este tipo de realización puede utilizarse fácilmente con medicamentos u otras sustancias que se anteriormente almacenaban en viales de vidrio con tapones de caucho vulcanizado o similares.

En las Figs 22A, 22B y 22C, se ilustra en mayor detalle la cubierta 640, que incluye una porción frágil 660 conectada al resto de la cubierta mediante una pluralidad de conexiones frágiles espaciadas radialmente 662. Como se puede apreciar, con el fin de tener acceso al tapón resellable 630 con una aguja o dispositivo similar, la porción frágil 660 se debe soltar del tapón con suficiente fuerza como para romper las conexiones frágiles 662 y así permitir la liberación de la porción frágil 660 de la misma. Como se puede observar, la cubierta 640 puede definir una pestaña periférica 664 que se puede acoplar con el pulgar del usuario, por ejemplo, para presionar y, a su vez, romper la porción frágil 660. Una vez se han roto las conexiones frágiles 662, la porción frágil 660 no se puede volver a acoplar, ofreciendo así una característica de resistencia a las manipulaciones. Por otra parte, la protuberancia anular 657 y porción asociada de la cubierta que recubre el material del tapón dentro de la abertura central del anillo de cierre 650 ofrecen un sellado adicional del tapón y de las porciones interiores del vial de

la atmósfera ambiente y así previene adicionalmente la exposición a gases del ambiente, vapores u otras sustancias indeseadas bien sea al tapón o a las sustancias contenidas dentro del vial. Por ejemplo, la cubierta 640 puede mejorar significativamente la barrera al vapor (MVT) proporcionada por el conjunto del tapón y así aumentar la vida efectiva en estantería de las sustancias contenidas dentro del vial.

Una de las ventajas relacionadas con el conjunto de vial 600, así como con los conjuntos de viales 300, 400 y 500, es que éstos se encuentran configurados para ser de forma semejante a un carrete o diábolo. Como se describió anteriormente, las porciones superior e inferior de los conjuntos de viales tienen superficies periféricas exteriores que se colocan en forma radial hacia fuera del cuerpo del vial central. Como resultado de ello, durante la extracción del medicamento por parte del trabajador de atención de salud, los dedos que sujetan el cuerpo cóncavo del vial están protegidos y tienen menor probabilidad de ser perforados por una aguja que se haya deslizado del tapón.

La configuración del conjunto de vial en forma de diábolo también mejora la estabilidad de los viales llenados, así como la manipulación de los viales durante los procesos de esterilización y llenado. Un vial con una base que tenga una superficie periférica exterior colocada en forma radial hacia fuera del cuerpo central del vial, tiene un centro de

gravidad más bajo que el vial tradicional moldeado por soplado de la misma altura con una base que no sobresale en forma radial del cuerpo del vial. La protuberancia de las porciones superior e inferior más allá del diámetro exterior del cuerpo del vial también mejora la manipulación del cuerpo o conjunto del vial, ofreciendo un soporte superior e inferior que se puede utilizar para guiar el vial durante el proceso de manipulación y facilitar el uso de equipos de manipulación automatizada (por ejemplo, los robots de recoger y colocar piezas)

Una ventaja adicional de los conjuntos de viales descritos en esta invención es que las cubiertas resistentes a manipulaciones se pueden sellar herméticamente a los miembros de cierre subyacentes y/o a los tapones resellables, para así sellar los tapones dentro de los miembros de cierre y cubiertas y con respecto a la atmósfera ambiente. De acuerdo con un aspecto de una realización preferida de la presente invención, los miembros de cierre recubridores se pueden formar de materiales relativamente rígidos y/o materiales con resistencias a la humedad y la transmisión de vapor relativamente altas en comparación con el material del tapón resellable como tal, con el fin de facilitar que se evite la pérdida de cualquier medicamento u otra sustancia contenida dentro del vial u otro recipiente a través del mismo o el ingreso de humedad o vapor al interior del vial u

otro recipiente, por ejemplo durante el almacenamiento, transporte y/o vida de estantería del producto

Con referencia a las Figs 19 a 21, allí se ilustra otro conjunto de vial 700 construido de acuerdo con los aspectos inventivos de la presente revelación. El conjunto de vial 700 incluye, entre otras características, un conjunto de cierre 775 y un cuerpo de vial 710. De manera semejante al conjunto de cierre de la Fig 18, el conjunto de cierre 735 es un conjunto de tres piezas que comprende un miembro de tapón 730, un anillo o casquillo de cierre o aseguramiento 750 y una cubierta resistente a manipulaciones 740.

A diferencia del conjunto de cierre de la Fig 18, el conjunto de cierre 735 es formado parcialmente mediante un proceso de moldeo secuencial. Más específicamente, el tapón 730 (Fig 20) y el anillo de cierre 750 se forman como una sola unidad mediante un proceso de moldeo de dos pasos. El tapón 730 se elabora primero utilizando un proceso de moldeo conocido. Como se muestra en la Fig 20, la periferia exterior 732 del tapón 730 incluye una concavidad anular 736. El tapón 730 se coloca luego en conjunto de molde y se utiliza para definir por lo menos una porción de la superficie interior 752 del anillo de cierre 750. En el molde se inyecta un termoplástico o elástico para formar un anillo de cierre 750 que tenga una protuberancia anular 754, la cual se acopla dentro de la concavidad anular 736 del tapón 730.

Luego, como se muestra en la Fig 19, la unidad tapón/anillo de cierre se acopla con el extremo abierto del cuerpo del vial 710 para sellar la concavidad inferior 718

El anillo de cierre 750 incluye una muesca anular 756 que se forma a lo largo de su periferia exterior. Como lo muestra la Fig 19, la cubierta resistente a manipulaciones 740 incluye un saliente periférico exterior 744 dependiente de la misma. El saliente 744 se acopla en forma deslizable dentro de la muesca 756 del anillo de cierre 750 y asegura la cubierta 740 al anillo de cierre 750. Cuando la cubierta resistente a manipulaciones 740 se presiona para acoplarla con el anillo de cierre 750, el reborde anular 738 del tapón 730 se comprime por la parte inferior de la cubierta y así se forma un segundo sellado hermético. Por lo tanto, la cubierta resistente a manipulaciones 740 forma un sellado hermético o hermético al gas entre la superficie exterior del tapón y la atmósfera ambiente, proporcionando así una barrera adicional MVT entre el interior del vial y la atmósfera ambiente. Como lo pueden reconocer los entendidos en el arte pertinente con base en las indicaciones descritas, el(los) material(es) y/o espesor de la cubierta resistente a manipulaciones 740 y/o del anillo de cierre 750, o al menos la(s) porción(es) de la cubierta y/o el anillo de cierre que se sobreponen y sellan la(s) superficie(s) del tapón, se pueden seleccionar para

controlar la barrera MVT entre el interior y el exterior del vial en la dirección que atraviesa al tapón

La muesca anular 756 que se forma a lo largo de la periferia exterior del anillo de cierre 750 también funciona para reducir la probabilidad de una punción accidental con aguja. Con el fin de acceder al tapón 730, la cubierta 740 se desacopla el anillo de cierre 750 para exponer la muesca 756. Si, por casualidad, la aguja que se está utilizando para extraer el medicamento se desliza en forma accidental del tapón 730 o en relación con éste, la aguja probablemente se deslizará hacia la muesca anular 756 en lugar de continuar en una trayectoria descendente y potencialmente perforar la mano del trabajador de atención de salud.

Todavía en referencia con las Figs 19 y 20, la cavidad 734, que está definida en la parte inferior de tapón 730, permite que se flexione la porción superior del tapón 730 ante la aplicación de fuerza al reborde 738 por medio de la cubierta 740. Como resultado de ello, la porción inferior del miembro del tapón es forzada en forma radial hacia fuera, mejorando así el sellado circunferencial creado entre la periferia exterior 732 del tapón 730 y el cuerpo del vial 710. Por otra parte, la porción superior del tapón 730 se comprime en forma radial como resultado de la fuerza que se aplica al reborde anular 738, formando un sellado hermético o hermético al gas entre la cubierta resistente a

manipulaciones 740 y la superficie expuesta del tapón, para así sellar adicionalmente al tapón contra la atmósfera ambiente y, si se desea, mejorar más la barrera MVT entre el interior del vial y la atmósfera ambiente

En las Figs 23 a 28, otra realización del vial de la presente invención se indica en forma general con el numero de referencia 800. El vial 800 es semejante en muchos aspectos a los viales descritos anteriormente con referencia a las Figs 14 a 23 y, por consiguiente, los números de referencia precedidos por el numero "8" se utilizan para indicar tales elementos. La diferencia principal del vial 800 en comparación con los viales descritos antes es que el anillo de cierre 850 va soldado, por ejemplo mediante soldadura ultrasónica, al cuello 816 del cuerpo del vial. Por otra parte, la cubierta abatible resistente a manipulaciones 840 va soldada con remaches, por ejemplo con soldadura ultrasónica, al anillo de cierre 850. Tal como lo muestran las Figs 24 y 28, el tapón 830 define un saliente anular 832, el cuello 816 del cuerpo del vial define una protuberancia anular puntuda 817 que se proyecta hacia el interior de un lado del saliente del tapón 832, y el anillo de cierre 850 define otra protuberancia anular 819 que se proyecta hacia el interior del lado opuesto del saliente del tapón 832. Así pues, las protuberancias anulares 817 y 819 definen superficies de sellado anulares continuas, que

facilitan efectuar un sellado hermético o hermético al gas entre el tapón y el cuerpo del vial. Más aún, como lo muestra la Fig. 24, la superficie periférica 832 forma un acople de interferencia con el interior del cuerpo de la válvula 810 para efectuar adicionalmente un sellado hermético o hermético al gas entre el tapón y el cuerpo del vial. El cuello 816 define sobre su cara axial una protuberancia anular puntuda 821, que es recibida dentro de una correspondiente concavidad anular 823 definida en el lado inferior del anillo de cierre 850. La protuberancia anular 821 se funde con el anillo de cierre 850 dentro de la concavidad anular 823 mediante soldadura ultrasónica, por ejemplo, para así asegurar firmemente el anillo de cierre con el cuerpo del vial. Por otra parte, la soldadura anular preferiblemente define un sellado hermético o hermético al gas entre el anillo de cierre y el cuerpo del vial para efectuar adicionalmente un sellado hermético o hermético al gas entre el interior del vial y la atmósfera ambiente. El anillo de cierre 850 define sobre su extremo distal una pluralidad de protuberancias distintas que se extienden en forma radial 866, recibidas dentro de las correspondientes concavidades 868 formadas en el lado inferior del anillo de cierre 840. Las protuberancias 866 se funden con la cubierta 840 dentro de las concavidades 868 mediante, por ejemplo, soldadura ultrasónica, para así definir una pluralidad de conexiones frágiles entre la

22

cubierta 840 y el anillo de cierre 850. En forma alternativa, como lo muestra la Fig. 27, las protuberancias 826' se pueden formar en la base del saliente 842 de la cubierta y se pueden fundir con los salientes 868' formados dentro de la concavidad anular 870 del anillo de cierre. Como también lo muestran las Figs. 24, 27 y 28, la base del cuerpo del vial define una protuberancia anular puntuda 815 que es recibida dentro de una concavidad anular correspondiente, que se forma en la base 814 para asegurar firmemente la base al cuerpo mediante, por ejemplo, soldadura ultrasónica.

Para llenar el vial 810, el tapón 830, el anillo de cierre 850 y la base 814 se ensamblan al cuerpo vacío del vial, por ejemplo mediante soldadura ultrasónica. Enseguida el vial vacío se esteriliza, por ejemplo aplicándole radiación gamma o de otro tipo. Luego los viales vacíos esterilizados se llenan con aguja y se resellan, por ejemplo mediante resellado con láser en la forma descrita antes. Enseguida, la cubierta resistente a manipulaciones 840 se acopla al vial lleno asegurando firmemente la cubierta al anillo de cierre de 850, por ejemplo mediante soldadura ultrasónica como se describió antes. Como se muestra típicamente en la Fig. 24, la superficie exterior del tapón 830 puede formar un cierre de interferencia con la superficie interior de la cubierta resistente a manipulaciones para efectuar adicionalmente un sellado hermético o hermético al

gas entre la cubierta y el tapón para, a su vez, formar una barrera MVT adicional entre el interior del vial y la atmósfera ambiente a través de la cubierta. Si se desea, se puede formar un sellado periférico entre la porción frustocónica 870 del anillo de cierre y la parte inferior de la cubierta resistente a manipulaciones 840 formando un sellado anular en 866, 868 mediante, por ejemplo, soldadura ultrasónica, para formar un sellado hermético o hermético al gas entre el tapón y la atmósfera ambiente y, a su vez, formar la barrera VMT deseada. Para utilizar el vial se retira la cubierta resistente a manipulaciones 840 sujetando, por ejemplo, con un dedo pulgar, el borde periférico 843 de la cubierta y empujando la cubierta hacia arriba o sustancialmente en forma axial del anillo de cierre para, a su vez, romper las conexiones frágiles 866, 868 u 866', 868' y liberar la cubierta o una porción frágil de la misma, del anillo de cierre con el fin de exponer el tapón subyacente. Como lo pueden reconocer los entendidos en el arte pertinente con base en las indicaciones descritas, la cubierta resistente a manipulaciones y/o la porción frágil de la misma pueden tomar cualquiera de las numerosas formas y/o configuraciones diferentes conocidas actualmente o por conocerse para realizar la función de la cubierta resistente a manipulaciones descrita en este documento.

En las Figs 29 a 31, otra realización del vial de la presente invención se indica en forma general con el número 900. El vial 900 es semejante en muchos aspectos a los viales descritos anteriormente con referencia a las Figs 14 a 28 y, por tanto, se utilizan números de referencia semejantes precedidos por el número "9" para indicar tales elementos. La principal diferencia del vial 900 en comparación con los viales descritos anteriormente es que el anillo de cierre 950 tiene un cierre con ajuste a presión al cuerpo del vial 910, y que el anillo de cierre 950 define el cuello 916 del vial. Como se puede observar, el anillo de cierre 950 define un saliente periférico que forma el cuello 916 y además define en su borde interior una concavidad anular 968 para recibir en su interior una protuberancia anular 966 formada en la cubierta resistente a manipulaciones 940. Como se puede apreciar, el borde interior del saliente anular 916 que conduce a la concavidad 968 define una superficie biselada, y el borde delantero de la protuberancia anular 966 de la cubierta también es biselada para permitir que la protuberancia se pueda ajustar a presión hacia su interior, o de otra manera recibir firmemente dentro de la concavidad, pero para evitar la remoción de la cubierta de la misma. De manera semejante, el anillo de cierre 950 define en su diámetro interior una protuberancia anular 921 contra la cual se ajusta a presión o de otra manera se recibe firmemente.

dentro de una correspondiente de concavidad anular 923 formada en el exterior del cuerpo del vial para asegurar firmemente la cubierta al cuerpo del vial. En esta realización, la base 914 del cuerpo del vial se forma de manera integral con el resto del cuerpo del vial a fin de reducir el número de partes, sin embargo, si se desea, la base 914 se puede hacer como una parte separada que se ajuste a presión o de otra manera se acople al cuerpo del vial.

Como se muestra típicamente en la Fig. 31, la cubierta resistente a manipulaciones 940 define una porción frágil localizada en la parte central 960, una protuberancia anular dependiente hacia adentro 963 que acopla la superficie expuesta del tapón 930 y forma un sellado hermético o hermético al gas entre ellas, una porción frustocónica 965 que se forma en su extremo exterior contigua a la protuberancia anular 963 y que preferiblemente forma un sellado hermético o hermético al gas entre ellos. Como se muestra en las Figs. 30 y 31 una pluralidad de conexiones frágiles 962 se colocan en forma espaciada angular en relación mutua y se extiende entre la porción frágil 960 y un cuerpo de cubierta en forma de cúpula 941 para permitir la extracción de la porción frágil y acceder al tapón subyacente 930. Como se indica mediante la flecha en la Fig. 32, la porción frágil 960 de la cubierta se presiona hacia abajo oprimiendo, por ejemplo, con el pulgar del usuario para

151

soltar ligeramente el material del tapón subyacente y, a su vez, romper las conexiones frágiles 962. Una vez retirada, la porción frágil 960 no se puede volver a conectar, para así proporcionar una propiedad resistente a manipulaciones. De esta manera, antes de extraer la porción frágil 960 de la cubierta resistente a manipulaciones 940, la porción frágil 960, junto con su protuberancia anula 963, y la porción frustocónica 965 del anillo de cierre 950, forman un sellado sustancialmente hermético o hermético al gas entre el tapón y la atmósfera ambiente y así ofrece una barrera MVT adicional entre el interior del vial y la atmósfera ambiente en la dirección que atraviesa al tapón. Si se desea, o de otra forma se crea necesario para obtener una barrera MVT adicional, la porción frustocónica 965 y el saliente periférico 916 pueden formar una barrera sólida continua, como lo indican las líneas punteadas en la Fig. 29 (es decir, sin ninguna abertura), para sellar completamente el tapón contra la atmósfera ambiente.

Remitiéndose a las Figs. 32 a 36, una pluralidad de los viales en forma de diábolo 610 de la presente invención se muestran montados dentro de una máquina llenadora estéril, que llena mediante aguja y resella con láser los viales según lo divulgado en la Solicitud de Patente Provisional Estadounidense serie No. 60/484,204, radicada el 30 de junio de 2004 y que se incorpora a la anterior como referencia.

Como se puede observar, cada uno de los viales 610 no incluye la cubierta resistente a manipulaciones 640 (Fig 18) durante el llenado con aguja y el proceso de resellado con láser, sino más que bien las cubiertas resistentes a manipulaciones se aseguran a los viales después del llenado con aguja y el resellado con láser. Como lo pueden reconocer los entendidos en el arte pertinente con base en las indicaciones descritas, aunque los viales 610 se muestran montados dentro de la máquina llenadora estéril, cualquiera de los otros viales descritos aquí o que constituyan de otra forma realizaciones de las características de la invención se pueden llenar y sellar igualmente en la máquina llenadora estéril ilustrada. La máquina llenadora estéril incluye un recinto estéril (no ilustrado), una fuente de flujo laminar (no ilustrada) que ofrece un flujo sustancialmente laminar de aire estéril o de otro gas sobre los viales que se transportan dentro del recinto, y como se ilustra en las Figs 33 a 36, un sistema de transporte que comprende en la realización ilustrada una pluralidad de ruedas de estrella 1010, junto con sus vías asociadas 1012 espaciadas adyacentes a la periferia de cada rueda de estrella 1010 para soportar los viales 610 entre ellas.

Como lo muestran las Figs 33 a 36, cada una de las ruedas de estrella 1010 tiene una pluralidad de concavidades 1014 a lo largo de su superficie periférica, que se adaptan

155 4/2

para recibir las porciones medias de los viales 610 Una o más de las ruedas de estrella pueden tener una periferia de apariencia dentada que reduce la probabilidad de atascos contra los viales a medida que son recibidos, por ejemplo, de una tornamesa y un canal de alimentación de entrada hacia las ruedas de estrella En esa realización, la periferia de la rueda de estrella define una pluralidad de dientes, donde cada diente tiene un extremo puntudo, y cada dos dientes sucesivos forman un conjunto respectivo de concavidades adaptadas para recibir un vial En esta realización, los dientes y/o concavidades tienen forma y/o dimensiones tales que la porción del diente que está sustancialmente corriente arriba y adyacente al punto define un apoyo en el que descansa el respectivo vial También en esta realización el soporte define una superficie que empuja contra el recipiente Desde luego se pueden emplear otros diseños Si se desea, las concavidades 1014 de una o más ruedas de estrella se pueden suministrar con puertos de vacío que se conectan en forma selectiva a una fuente de vacío (no ilustradas) para así permitir que las ruedas de estrella transporten y liberen los viales según corresponda

Como lo muestran mejor las Figs 32 a 35, un distribuidor de llenado de agujas 1016 se dispone en una primera posición a lo largo de la periferia de la rueda de estrella 1010 en una estación de llenado con agujas de la

651

máquina llenadora estéril El distribuidor de llenado de agujas 1016 contiene una pluralidad de agujas, por ejemplo cuatro agujas 1018, 1020, 1022 y 1024, que se utilizan para entregar medicamentos u otras sustancias hacia el interior de los viales sellados El distribuidor de agujas 1016 se monta mecánicamente de manera que cada aguja se pueda mover acoplándola y desacoplándola con los tapones resellables para perforar los tapones y llenar los viales con un medicamento u otra sustancia para que los contenga en su interior, y luego extraer la aguja después de llenar el vial Al proporcionar múltiples agujas se hace posible llenar simultáneamente varios viales Cada una de las agujas está en comunicación de flujo como un respectivo tubo flexible 1026, 1028, 1030 y 1032 que conecta la respectiva aguja 1018, 1020, 1022 y 1024 a una fuente respectiva del medicamento u otra sustancia (no ilustrado) a través de una respectiva de una pluralidad de bombas (no ilustrado) La fuente de medicamentos se puede ubicar dentro de la máquina llenadora o fuera de ella

Como lo muestran mejor las Figs 33 a 35, el distribuidor de llenado de agujas 1016 está montado sobre un par de ejes impulsores 1034 que están conectados mecánicamente a una fuente impulsora adecuada (no ilustrada) que impulsa al distribuidor de agujas y asimismo el conjunto de agujas montadas en el distribuidor, acoplándolas y

desacoplándolas con los tapones resellables de los viales montados en la estación de llenado de agujas, como lo indica la flecha "a" que se muestra típicamente en la Fig 33 Aunque no se muestra, se puede incorporar un fuelle en la base de cada eje para sellar las partes móviles de los ejes Como lo muestra mejor la Fig 32, el distribuidor de agujas 1016 también incluye una base 1036, una pluralidad de montajes de agujas 1038 espaciados entre sí y que definen aberturas de flujo laminar 1040 entre ellas, y una mordaza 1042 que está asegurada firmemente por sujetadores 1044 (Fig 33) a la base de 1036 para asegurar, a su vez, las agujas al distribuidor Tal como lo muestra la Fig 32, cada aguja incluye un saliente de montaje 1046 que se recibe en forma deslizante dentro de una abertura formada en el respectivo montaje de aguja 1038 y que se fija en su sitio asegurando la mordaza 1042 a la base 1036 Los pernos de alineación 1048 se proyectan hacia fuera desde la cara frontal de la base 1036 y son recibidos dentro de las correspondientes aberturas formadas en la mordaza 1042 para asegurar una alineación correcta de la mordaza y las agujas en el distribuidor Tal como lo muestra la Fig 35, la platina de montaje 1050 se fija firmemente a los extremos de los ejes impulsores 1034, 1034 y es móvil en relación con ellos Los pernos de alineación (no ilustrados) se extienden entre la base 1036 del distribuidor de agujas 1016 y la platina impulsora 1050

para asegurar una alineación correcta del distribuidor de agujas, así como de las agujas, sobre la platina impulsora. Un par de tornillos de mano 1052 se reciben roscados a través de extremos opuestos a la base 1036 del distribuidor para asegurar en forma liberable el distribuidor a la platina impulsora 1050.

Como lo muestra la Fig. 36, un distribuidor de sellado con láser y sensor de infrarrojo (IR) 1054 se dispone en una segunda posición a lo largo de la periferia de la rueda de estrellas 1010, corriente abajo del distribuidor de llenado de agujas 1016. Como se muestra típicamente en la Fig. 36, el distribuidor de sellado con láser y sensor de infrarrojo (IR) 1054 contiene una pluralidad de conjuntos de láser óptico (por ejemplo cuatro conjuntos del láser óptico 1056, 1058, 1060 y 1062) junto con una pluralidad de sensores de IR (por ejemplo, cuatro sensores IR 1064, 1066, 1068 y 1070). Los conjuntos de láser óptico se adaptan para proporcionar un haz de láser con el fin de resellar los tapones resellables a los viales después de llenados con la aguja. Cada uno de una pluralidad de conjuntos de láser óptico se monta en una ubicación respectiva adyacente a la periferia de la rueda de estrella 1010 para transmitir un haz del láser respectivo a un tapón resellable, con el fin de termosellar la abertura de la aguja en el tapón resellable. Cada uno de los conjuntos de láser óptico 1056, 1058, 1060 y 1062 se conecta a un

respectivo cable de fibra óptica que conecta al respectivo conjunto óptico, una respectiva fuente de láser (no ilustrada) Al proporcionar múltiples conjuntos de fibra óptica se hace posible resellar simultáneamente varios viales En esta realización cada uno de una pluralidad de conjuntos de sensores IR 1064 a 1070 se monta en una ubicación respectiva cercana a la periferia de la rueda de estrella 1010 Preferiblemente, las fuentes de láser (no ilustradas) se montan fuera del recinto para permitir reparar y/o reemplazar las fuentes de láser sin tener que abrir el recinto y/o de otra manera arriesgar una contaminación del recinto estéril Los sensores IR 1064 a 1070 detectan la temperatura de la región de penetración de la aguja del tapón resellable lograda durante el resellado con láser y, por lo tanto, se pueden utilizar para determinar si el tapón ha recibido suficiente calefacción para lograr un resellado Cada uno de los sensores IR 1064 a 1070 está conectado a un respectivo módulo de sensores IR (no ilustrado) Al proporcionar múltiples sensores IR se permite que la máquina llenadora estéril detecte la temperatura de múltiples viales en forma simultánea, por ejemplo, a medida que se van resellando

Cómo se describía antes, cada fuente de láser transmite una longitud de onda predeterminada de radiación a aproximadamente 980 nm y la energía predeterminada de cada

láser es preferiblemente menor de 30W, y preferiblemente menor o igual a aproximadamente 10W o dentro de un rango de aproximadamente 8 a aproximadamente 10w. En la realización ilustrada cada fuente de láser es un láser de diodo semiconductor que produce aproximadamente 15W y que está acoplado mediante fibra óptica a través de un cable de fibra óptica a un respectivo lente colimador montado sobre los viales en el interior de la unidad del llenado. El distribuidor de láser y sensor de IR 1054 incluye un recinto coloreado 1072 que incluye una pluralidad de paneles de vidrio coloreado o de plástico traslucido o transparente que rodean a los láseres a los cuatro lados, con el fin de filtrar cualquier radiación nociva posible generada por los haces de láser. También se pueden proporcionar sensores condensadores (no ilustrados) a lo largo de la periferia de la rueda de estrella 1010, corriente abajo del distribuidor de llenado con aguja 1016, con el fin de detectar si cada vial ha recibido el medicamento u otra sustancia para que los contenga en su interior y rechazar los viales defectuosos.

En el funcionamiento de la máquina llenadora estéril, la rueda de estrella 1010 transporta los viales 610 a lo largo de la guía 1012 en la forma como se ilustra. La rueda de estrella 1012 se gradúa cuatro posiciones y luego se detiene para un reposo momentáneo. Durante el reposo, el distribuidor de agujas 1016 se impulsa corriente abajo para que transporte

cuatro agujas 1018 a 1024 a través de los tapones resellables en los cuatro viales bajo el distribuidor de agujas

Enseguida se entrega el medicamento u otra sustancia mediante una bomba a través de las agujas y hacia el interior de las cámaras de los viales, y el distribuidor se impulsa corriente arriba para retraer así las cuatro agujas 1018 a 1024 de los cuatro tapones. En una de las realizaciones las agujas se extraen inicialmente a una velocidad relativamente baja para permitir que los viales se llenen "de abajo hacia arriba" y luego, cuando se hayan llenado, las agujas se retiran a una velocidad relativamente mayor para extraerlas rápidamente y así disminuir el tiempo de ciclo total. Como lo muestran mejor las Figs 33 a 45, la forma de diábolo o carrete de los viales facilita la posibilidad de transportarlos sobre las ruedas de estrella u otro sistema de banda transportadora y, además, la forma de diábolo soporta los viales y evita el movimiento axial de los mismos durante la inserción y extracción de las agujas durante el llenado. La porción media de cada vial se asegura dentro de la concavidad de la rueda de estrella u otro mecanismo de transporte, la porción superior de un diámetro relativamente mayor de cada vial evita el movimiento axial del vial hacia abajo al insertar la aguja en el tapón resellable, acoplando la superficie superior de la rueda de estrella y/o guía, y la porción de base de diámetro relativamente mayor del vial impide el

movimiento axial del vial hacia arriba al retirar la aguja del tapón resellable acoplando el lado inferior de la rueda de estrella y/o guía

Asimismo, durante el reposo, los cuatro conjuntos de láser óptico 1056 a 1062 entregan energía láser a los tapones resellables en los cuatro viales que se encuentran debajo del láser y el distribuidor IR para resellar los tapones. A medida que los tapones resellables se van calentando con la energía láser, los cuatro sensores IR 1064 a 1070 detectan la temperatura de cada tapón, lo cual permite determinar si cada tapón ha sido calentado lo suficiente como para efectuar el resellado. Después del reposo, se repite el proceso, es decir que se gradúan la rueda de estrella otras cuatro posiciones y luego se pasa a reposo nuevamente para llenar los siguientes cuatro viales y así poder resellar cuatro viales más.

Después del resellado, los viales se trasladan a otra rueda de estrella (no ilustrada), que emplea puertos de vacío en sus concavidades para retener a cada vial a medida que es transportado. Si un vial se llena y sella satisfactoriamente, entonces la rueda de estrella transporta a dicho vial hasta una guía de descarga, y en ese punto se elimina selectivamente el vacío correspondiente al puerto de vacío asociado y el vial se traslada a la guía de descarga. La guía de descarga transporta el vial a una bandeja (no ilustrada) donde están todos los recipientes que han sido llenados y

sellados satisfactoriamente Si un vial no es llenado y sellado satisfactoriamente, entonces la rueda de estrella lo transporta hasta llegar a otra rueda de estrella, punto en el cual se elimina selectivamente el vacío asociado con el puerto de vacío y se le aplica el vacío al respectivo puerto de vacío de la otra rueda de estrella, y luego el vial se transfiere a la otra rueda de estrella para desecharlo junto con los viales defectuosos

En las Figs 37 a 48 un módulo para llenado con aguja y resellado con láser se indica por lo general con el número de referencia 2000 El módulo de llenado con aguja y resellado con láser 2000 es semejante en muchos aspectos al distribuidor de agujas y láser sensor de IR descrito anteriormente, y por consiguiente, los números de referencia precedidos del número "2" en lugar del numero "1" se utilizan para indicar tales elementos Una de las principales diferencias del módulo 2000 en comparación con los distribuidores descritos anteriormente es que el módulo 2000 permite tanto el llenado con aguja como el resellado con láser en el mismo módulo Más aun, si así se desea, el modelo 2000 puede incluir un haz de electrones u otra fuente de radiación o esterilización apropiada para asegurar adicionalmente la esterilización de los viales y agujas del llenado, como se describe más adelante

El módulo 2000 se puede montar en cualquiera de numerosos tipos diferentes de recintos estériles, y se puede utilizar con cualquiera de numerosos tipos diferentes de sistemas de transporte para trasladar los viales a través del módulo. Si así se desea, el recinto estéril puede incluir una fuente de flujo laminar como la descrita en la solicitud de patente copendiente mencionada. Preferiblemente, el sistema de transporte a través del módulo es sustancialmente lineal e incluye una guía 2010, que define una abertura alargada en sentido axial 2014 que se extiende a través del mismo. Tal como lo muestran las Figs. 39 y 40, las dimensiones de la abertura alargada que se extiende en sentido axial 2014 para recibir mediante deslizamiento en el mismo las porciones medias de los viales en forma de diábolo, para soportar sobre la superficie superiores opuestas de la guía 2010 la porción superior de diámetro relativamente mayor de cada vial y, si se desea, soportar contra las superficies inferiores opuestas del día el diámetro relativamente mayor de la porción de base de cada vial. En una de las realizaciones de la presente invención ilustrada en la Fig. 52, el sistema de transporte comprende un impulsor de tipo tornillo que incluye un tornillo de avance 2015, que define una muesca helicoidal 2017 que forma las concavidades para recibir los viales 610. Un motor 2019 está conectado mecánicamente a un extremo del tornillo de avance y que impulsa en forma rotativa al

tornillo como lo indica la flecha "b" para, a su turno, impulsar en sentido axial los viales 610 a través del distribuidor 2000. El motor 2019 está conectado eléctricamente a una unidad de control (no ilustrada) para controlar con precisión el arranque, detenimiento y velocidad del tornillo y coordinarlo con el accionamiento del distribuidor de agujas y las fuentes de láser.

Como lo pueden reconocer los entendidos en el arte pertinente con base en las indicaciones descritas, el sistema de transporte puede incluir cualquiera de numerosas estructuras diferentes para impulsar los viales a través del distribuidor, incluyendo como por ejemplo, otros tipos de bandas transportadoras, conocidas actualmente por conocerse, para cumplir esa función.

El distribuidor de llenado con agujas 2016 está montado sobre un par de ejes impulsores 2034 que se encuentran conectados mecánicamente a través de una de impulsor común 2035 (Fig. 42) a una fuente motorizada apropiada (no ilustrada) para impulsar al distribuidor de agujas y asimismo al conjunto de agujas 2018 (sólo se muestra una de ellas) montadas en el distribuidor, acoplándolas y desacoplándolas con los tapones resellables de los viales recibidos en la guía 2010 del distribuidor. Aunque no se muestra, un fuelle puede recubrir la base de cada eje para sellar las partes móviles de los ejes. El distribuidor de agujas 2016 incluye

una base 2036, una pluralidad de montajes de agujas 2038 mutuamente espaciadas y una mordaza 2042 que se asegura firmemente mediante sujetadores (no ilustrados) a la base 2036 para, a su vez, asegurar las agujas al distribuidor. Si se desea, se pueden formar aberturas de flujo laminar entre los montajes de las agujas 2038 para permitir el flujo de aire estéril u otro gas a través del mismo y a los costados de las agujas. Cada aguja incluye un saliente de montaje 2046 que se recibe en forma deslizante en una abertura formada en el respectivo montaje de aguja 2038, y que se fija en su sitio asegurando la mordaza 2042 a la base 2036. Al proporcionar múltiples agujas se hace posible llenar simultáneamente varios viales. Cada una de las algunas están en comunicación del flujo con un respectivo tubo flexible 2026 que conecta la respectiva aguja 2018 con la respectiva fuente de medicamento u otra sustancia (no ilustrados), a través de una respectiva de una pluralidad de bombas (no ilustradas). La fuente del medicamento se puede ubicar dentro de la máquina llenadora o fuera de la misma.

Tal como lo muestra típicamente la Fig. 41, se pueden proporcionar pernos de alineación 2039 en la mordaza 2042 y ser recibidos dentro de los correspondientes agujeros de los pernos 2041 formados en la base 2036 para asegurar una alineación correcta de la mordaza y las agujas en el distribuidor. Una platina de montaje 2050 se asegura

firmemente a los extremos de los ejes impulsores 2034, 2034 y es móvil en relación con ellos. La platina impulsora 2050 define una superficie de montaje 2053 que es recibida en las correspondientes muescas de montaje 2055 dentro de la base 2036 del distribuidor para montar y alinear el distribuidor sobre la platina impresora. Los pernos de alineación (no ilustrados) se pueden extender entre la base 2036 del distribuidor de agujas 2016 y la platina impulsora 2050 para asegurar una alineación correcta del distribuidor de agujas, y asimismo de las agujas, sobre la platina impulsora. Una mordaza de cierre 2052 se monta en forma pivotal sobre la platina 2050 y queda con movilidad entre una posición abierta, para liberar el distribuidor de la platina impulsora o acoplarlo a la platina como se ilustra en la Fig. 37, y una posición cerrada, para asegurar firmemente el distribuidor a la platina impulsora, como lo muestra la Fig. 38. Alternativamente, como se muestra en las Figs. 40A a 40C, se pueden emplear sujetadores 2052' para asegurar el distribuidor a la platina impulsora, en lugar de hacerlo a la mordaza. Como lo pueden reconocer los entendidos en el arte pertinente con base en las indicaciones descritas, se puede también utilizar cualquiera de numerosas mordazas diferentes o mecanismos de sujeción conocidos actualmente o por conocerse, para asegurar el distribuidor a la platina impulsora.

El módulo 2000 incluye además un distribuidor de sellado con láser y sensor de infrarrojo (IR) 2054 que está espaciado radialmente adyacente al distribuidor de agujas 2036 para sellar los tapones perforados inmediatamente después del llenado con agujas y la extracción subsiguiente de estas. Como lo muestra típicamente la Fig 42, el distribuidor de sellado con láser y sensor de infrarrojo (IR) 2054 contiene una pluralidad de conjuntos de láser óptico (por ejemplo cinco conjuntos del láser óptico 2056, 2058, 2060, 2062 y 2063) junto con una pluralidad de sensores de IR (por ejemplo, cinco sensores IR 2064, 2066, 2068, 2070 y 2071). Nótese que aunque, para simplificar, en la Fig 42 se muestran únicamente cuatro conjuntos de láser óptico y sensores IR asociados, en la Fig 43 se muestran cinco conjuntos de láser óptico y sensores IR asociados. Los conjuntos de láser óptico se adaptan para proporcionar un haz de láser con el fin de resellar los tapones resellables a los viales después de llenados con la aguja. Cada uno de una pluralidad de conjuntos de láser óptico se monta en una ubicación respectiva adyacente a la guía 2010 para transmitir un respectivo haz de láser al tapón resellable de un respectivo vial 610 para termosellar la abertura de la aguja en el tapón resellable. Por otra parte, cada conjunto del láser óptico se alinea con una aguja respectiva 2018 del distribuidor de agujas 2016 para sellar el punto del tapón

resellable perforado por la respectiva aguja. Cada uno de los conjuntos del láser óptico 2056 a 2063 se conecta a un respectivo cable de fibra óptica que conecta al conjunto óptico respectivo con una respectiva fuente de láser (no ilustrada). Como se puede observar, al proporcionar múltiples conjuntos de fibra óptica se hace posible resellar varios viales en forma simultánea. En esta realización, cada uno de una pluralidad de conjuntos sensores IR 2064 a 2071 se monta en forma adyacente y se alinea con un respectivo conjunto de láser óptico y aguja 2018 del distribuidor de agujas 2016. Preferiblemente, las fuentes del láser (no ilustradas), se montan por fuera del recinto estéril de la máquina llenadora dentro de la cual se monta el módulo 2000 para permitir reparar y/o reemplazar las fuentes de láser sin tener que abrir el recinto ni/o de otra forma arriesgar la contaminación del recinto estéril. Los sensores IR 2064 a 2071 detectan a temperatura de la región de penetración de la aguja en el tapón resellable lograda durante el resellado con láser y, por consiguiente, se puede utilizar para determinar si el tapón fue calentado suficientemente para lograr el sellado. Cada uno de los sensores IR 2064 a 2071 se conecta a un respectivo módulo de sensores IR (no hay ilustrado). Al proporcionar múltiples sensores IR se permite que la máquina llenadora estéril detecte la temperatura de

múltiples viales en forma simultánea, por ejemplo, cuando se están resellando

Cómo se describía antes, cada fuente de láser transmite una longitud de onda determinada de radiación a aproximadamente 980 nm y la energía determinada de cada láser es preferiblemente menor de 30W, y preferiblemente menor o igual a aproximadamente 10W o dentro de un rango de aproximadamente 8 a aproximadamente 10w En la realización ilustrada cada fuente de láser es un láser de diodo semiconductor que produce aproximadamente 15W y que está acoplado mediante fibra óptica a través de un cable de fibra óptica a un respectivo lente colimador del respectivo conjunto de láser óptico Si se desea, el módulo 2000 se puede encerrar en una recinto coloreado (no ilustrado) que incluya una pluralidad de paneles de vidrio coloreado o de plástico traslúcido o transparente que rodean a los láseres a los cuatro lados, con el fin de filtrar cualquier radiación nociva posible generada por los haces de láser También se pueden proporcionar sensores condensadores (no ilustrados) corriente abajo del módulo 2000, con el fin de detectar si cada vial ha recibido el medicamento u otra sustancia para que los contenga en su interior y rechazar los viales defectuosos

En el funcionamiento del módulo 2000, el motor 2019 se impulsa en forma giratoria en dirección de la flecha "b" para

hacer girar el tornillo de avance 2015 y, a su vez, transportar los viales 610 a lo largo de la guía 2012 de la manera que se ilustra, por ejemplo, en la Fig 43 en el módulo ejemplar de la Fig 43, el módulo incluye cinco agujas, cinco conjuntos de láser óptico y cinco sensores IR, permitiendo así el llenado con aguja y el resellado un láser de cinco viales simultáneamente. Por consiguiente, el tornillo de avance 2015 se graduó a cinco posiciones y luego se detiene para un reposo momentáneo. Como lo pueden reconocer los entendidos en el arte pertinente con base en las indicaciones descritas, el módulo 2000 puede incluir cualquier cantidad deseada de agujas, conjuntos del láser óptico y/o sensores. Por otra parte, si se desea, los láseres y sensores se pueden montar dentro del módulo corriente abajo del distribuidor de agujas, para permitir el llenado y sellado simultáneo de varios viales y por consiguiente posiblemente aumentar la productividad general del módulo. Durante el reposo, el distribuidor de agujas 2016 se impulsa corriente abajo para impulsar las agujas 2018 a través de los tapones resellables bajo el distribuidor de agujas. Enseguida se entrega el medicamento u otra sustancia mediante las bombas (no ilustradas) a través de las agujas y hacia el interior de las cámaras de los viales, y el distribuidor se impulsa corriente arriba para retraer así las agujas 2018 de los tapones. En una de las realizaciones las agujas se

72

retiran inicialmente a una velocidad relativamente lenta para permitir que los viales se llenen "de abajo hacia arriba", luego, cuando se hayan llenado los viales, las agujas se extraen a una velocidad relativamente mayor para retraerlas rápidamente y así disminuir el tiempo total del ciclo. Como se puede observar, la forma de diábolo o carrete de los viales facilita la posibilidad de transportarlos en un sistema de banda y, más aún, la forma de diábolo soporta los viales y evita el movimiento axial de los mismos durante la inserción y extracción de las agujas durante el llenado. La porción media de cada vial se asegura dentro de la abertura 2014 de la guía 2010, la porción superior de diámetro relativamente mayor de cada vial evita el movimiento axial del vial hacia abajo al insertar la aguja en el tapón resellable acoplando la superficie superior de la guía, y la porción de base de diámetro relativamente mayor del vial evita un movimiento axial del vial hacia arriba al retirar la aguja del tapón resellable acoplando el lado inferior de la guía.

Asimismo, durante el reposo, y después de retirar las agujas de los tapones resellables, los conjuntos de láser óptico 2056 a 2063 entregan energía láser a los tapones resellables en los viales para resellar los tapones. A medida que los tapones resellables se van calentando con la energía láser, los sensores IR detectan la temperatura de cada tapón.

para permitir determinar si han sido calentados lo suficiente para lograr el resellado Después del reposo, el proceso se repite, es decir que se gradua el tornillo de avance otras cinco posiciones y luego se deja reposar de nuevo para que se puedan llenar y resellar los siguientes cinco viales

Tal como lo muestra la Fig 44, el módulo 2000 se puede montar en un recinto estéril en el que el sistema de transporte incluye a una banda sinfín 2076 y portadores 2078 montados en la banda sinfín 2076 para transportar los viales 610 a través del módulo 2000 Una banda de alimentación de entrada 2080 ingreso los viales vacíos sellados a los transportadores 2078 de la banda sinfín 2076 Luego, la banda sinfín 2076 alimenta los viales a través del módulo 2000 de la misma manera, o de una manera semejante a la descrita anteriormente Después de que los viales son llenados y resellados en el módulo 2000, son dispensados a una banda transportadora de salida 2082 Como lo pueden reconocer los entendidos en el arte pertinente con base en las indicaciones descritas, las bandas sinfín 2076, 2080 y 2082 y/o sus componentes pueden tomar cualquiera de numerosas formas de bandas transportadora son componentes conocidas actualmente por conocer para realizar las funciones de una o más de estas bandas o componentes de bandas

Tal como lo muestra la Fig 42, el módulo 2002 también incluye un puerto alargado en sentido axial 2084 localizado

al lado opuesto del distribuidor de algunas 2016 en relación con los conjuntos de láser óptico y sensores para el montaje en el mismo y una unidad de haz de electrones 2086 que transmite un haz de electrones hacia el interior de la cámara alargada en sentido axial 2088 del módulo y, a su vez, esteriliza las superficies del vial y las superficies de las agujas dentro de la cámara. El conjunto de haz de electrones, incluida la fuente de electrones, y la banda para transportar los viales a través de la cámara del haz de electrones, puede ser la misma o semejante a la divulgada en la Solicitud de Patente Estadounidense copendiente serie No 10/600,525 radica el 19 de junio de 2003 con el título "STERILE FILLING MACHINE HAVING NEEDLE FILLING STATION WITHIN E-BEAM CHAMBER" y la Solicitud de Patente Provisional Estadounidense serie número 60/390,212, titulada "STERILE FILLING MACHINE HAVING NEEDLE FILLING STATION WITHIN E-BEAM CHAMBER" radicada en 19 de julio de 2002, las cuales se incorporan expresamente al presente por referencia como parte de la presente invención. Como se describe en las solicitudes de patente copendientes, esta unidad de haz de electrones pueden ser de cualquiera de los numerosos tipos diferentes de unidades de haz de electrones o fuentes conocidas actualmente o por conocerse, para realizar la función de la unidad de haz de electrones descrita en este documento.

La radiación de haz de electrones es una forma de energía ionizante que esta caracterizada por lo general por su baja penetración y altas tasas de dosis. Los electrones alteran varios enlaces químicos y moleculares al contacto con un producto expuesto, incluidas las células reproductivas de microorganismos y, por consiguiente, la radiación de haz de electrones se presta particularmente para esterilizar viales y otros recipientes de medicamentos u otras sustancias estériles. Una fuente de haz de electrones produce un haz de electrones que se forma mediante un haz altamente concentrado de electrones generados por la aceleración y conversión de la electricidad. Preferiblemente, el haz de electrones se concentra en una superficie penetrable de cada vial para ser perforado por la aguja respectiva. Por ejemplo, en una realización, el haz de electrones se concentra en la superficie superior del tapón resellable para esterilizar la superficie penetrable del tapón antes de la inserción de la aguja de llenado a través del mismo. Por otra parte, se pueden montar superficies reflectivas en lados opuestos de la banda en relación mutua para reflejar el haz de electrones y/o los electrones reflejados y dispersados hacia los lados de los viales para facilitar la esterilización de estas superficies del vial, si el necesario. Alternativamente, hoy en combinación con dichas superficies reflectivas, se pueden emplear más de una fuente de haz de electrones, en el que

76

cada uno de ellos se concentra en una superficie respectiva o porción de superficie de los viales u otros recipientes para asegurar la esterilización de cada área superficial de interés. En algunas realizaciones, la corriente, el ancho de exploración, la posición y la energía del haz de electrones, la velocidad del sistema de transporte y/o la orientación y posición de cualquier superficie reflectiva, se seleccionan para lograr por lo menos aproximadamente una reducción de 3 log y preferiblemente una reducción de aproximadamente 6 log en la prueba de biocarga en la superficie superior del tapón resellable del vial, es decir, la superficie del tapón que define la región penetrable que es perforada por una respectiva aguja de llenado para llenar el vial. Por otra parte, como medida de precaución adicional, una o más de las anteriores variables también se prefieren para lograr por lo menos una reducción de aproximadamente 3 log en dos lados del vial, es decir, en las superficies del vial que no son perforadas por la aguja durante el llenado. Por otra parte, el haz de electrones se puede dirigir hacia las agujas antes de la entrada a través de los tapones resellables o al menos las porciones de las agujas que entran en contacto con los tapones, para asegurar más la esterilización de las agujas y viales. Sin embargo, estos niveles específicos de esterilidad constituyen tan sólo ejemplos y los niveles de esterilidad se pueden establecer según se desee o de otra forma requiera

para validar un producto específico según, por ejemplo, la FDA de Estados Unidos o los estándares europeos aplicables, tales como los Niveles de Aseguramiento de la Esterilidad ("SAL") aplicables

Remitiéndose a las Figs 45 a 48, otra realización del vial de la presente invención se indica por lo general con el número de referencia 2200. El vial 2200 es semejante en muchos aspectos al vial 900 descrito anteriormente con referencia a las Figs 29 a 31 y, por consiguiente, los números de referencias semejantes precedidos por el número "22" en lugar del número "9" se utilizan para indicar elementos similares. Con referencia a la Fig 45, una diferencia principal del vial 2200 en comparación con el vial 900 descrito anteriormente es que el borde frustocónico o más interno 2265 del anillo de cierre 2250 está espaciado relativamente hacia adentro para, a su vez, permitir que una aguja de llenado 2018 perfora el tapón resellable 2230 a un ángulo agudo "D" en relación con el eje del vial y en una porción periférica de la región penetrable 2231 del tapón. Una ventaja de esta configuración es que, como lo muestra la Fig 47, la porción penetrada y resellada con láser (u otro medio térmico) 2231 del tapón está localizada en una porción marginal o periférica de la región 2231 del tapón y así se puede ocultar debajo de un borde interior 2233 de la cubierta resistente a manipulaciones 2240 cuando la porción frágil

2260 de la cubierta resistente a manipulaciones se retira durante el uso, tal como se describe más adelante

Como se puede observar el anillo de cierre 2250 define un saliente periférico que forma el cuello 2216 y además define en su borde interior una concavidad anular 2268 para recibir en ella una protuberancia anular 2266 formada en la cubierta resistente a manipulaciones 2250. El borde interior del saliente anular 2216 que conduce a la concavidad 2268 puede definir una superficie biselada y el borde anterior de la protuberancia 2266 de la cubierta también se puede biselar para permitir que la protuberancia se pueda cerrar a presión o de otra forma recibirse firmemente dentro de la concavidad, pero para evitar la remoción de la cubierta de la misma. De manera semejante, el anillo de cierre 2250 define en su diámetro interior una protuberancia anular 2221 a la que se ajusta a presión o de otra forma se recibe firmemente dentro de una correspondiente concavidad anular 2233 formada en el exterior del cuerpo del vial 2210 para asegurar una firmemente el anillo de cierre 2250 al cuerpo del vial. En esta realización, la base 2214 del cuerpo del vial 2210 se forma de manera integral con el resto del cuerpo del vial para reducir el número de piezas, sin embargo, si se desea, la base 2214 se puede fabricar como una pieza diferente que se pueda ajustar a presión o de otra forma acoplar al cuerpo del vial.

Como lo muestran las Figs 47 y 48, la cubierta resistente a manipulaciones 2240 define una porción frágil localizada en el centro 2260 y una protuberancia anular dependiente hacia el interior 2263 que acopla la superficie expuesta del tapón 2230 y, si se desea, puede formar un sellado hermético o hermético al gas entre ellos. Como lo muestran las la Fig 47 y 48, una pluralidad de de conexiones frágiles 2262 se colocan en forma angular en relación mutua y se extienden entre la porción frágil 2260 y un cuerpo de cubierta sustancialmente en forma de domo 2241 para permitir la remoción de la porción frágil y el acceso al tapón subyacente 2230. La porción frágil 2260 de la cubierta se presiona hacia abajo, por ejemplo, con el dedo del usuario, para oprimir ligeramente el material del tapón subyacente y, a su vez, romper las conexiones frágiles 2262. Una vez retirada, la porción frágil 2260 no se puede volver a conectar para ofrecer una propiedad adicional de resistencia a manipulaciones. La cubierta resistente a manipulaciones 2240 incluye también una segunda protuberancia dependiente hacia abajo 2235, localizada adyacente a la primera protuberancia 2263 y acoplada con el tapón expuesto para formar un sellado hermético o hermético al gas entre ellos. Si se desea, la primera y segunda protuberancias anulares 2263 y 2235, respectivamente, se pueden formar contiguas entre sí hará, a su vez, formar un sellado hermético o

hermético al gas entre sí y por lo tanto aumentar la barrera MVT del vial en la dirección que atraviesa al tapón

Cómo se indica en la Fig 45, el vial 2200 se puede llenar, por ejemplo, con una aguja de llenado y un módulo de resellado de láser, como se describió anteriormente Sin embargo, una diferencia que permite el vial 2200 es que la aguja 2018 se inserta en la región penetrable 2231 del tapón resellable 2230 a un ángulo agudo "D" en relación con el eje del vial, y en una porción marginal o periférica exterior de la región penetrable adyacente al borde interior 2265 del anillo de cierre 2250 Como se puede observar en comparación con el anillo de cierre 950 descrito anteriormente en relación con la Fig 29, el borde interior 2265 del anillo de cierre 2250 se encuentra espaciado en forma radial hacia fuera para, a su vez, exponer la porción marginal de la región penetrable 2231 de tapón y permitirle que sea penetrada por la aguja 2018 al ángulo agudo "D" Una ventaja de penetrar el tapón 2230 con la aguja 2018 a l ángulo agudo D, es que el fluido insertado por la aguja se dirige hacia la pared lateral del cuerpo del vial 2210 sustancialmente al ángulo agudo, como lo indica la flecha "E" de la Fig 45 y así facilita la creación de un flujo laminar un flujo sustancialmente laminar de fluido hacia el interior del vial Este tipo de flujo facilita la prevención de una formación de burbujas o defectos truculentos similares en ver el llenado

10

del vial con un fluido, permitiendo así que los viales sean llenados más rápidamente y/o de otra manera en una forma más deseable. Como lo pueden reconocer los entendidos en el arte pertinente con base en las indicaciones descritas, el ángulo agudo "D" se puede crear orientando las agujas del distribuidor de agujas a un ángulo agudo en relación con este eje del vial u orientando los ejes de los viales en la estación de llenado a un ángulo agudo en relación con los ejes de las agujas o una combinación de ambos. En la realización ilustrada el ángulo "D" se encuentra en el rango de entre aproximadamente 30° y aproximadamente 45°, sin embargo, estos ángulos constituyen apenas ejemplos, y se pueden cambiar según se desee para obtener el flujo y/o características del llenado deseados o de otra forma según se desee cumplir con los requisitos de una aplicación particular.

Otra ventaja de esta realización de la presente invención es que la porción penetrada/resellada del tapón se puede ocultar visualmente del usuario final mediante el uso del vial. Como se muestra típicamente en la Fig. 47, el agujero de la aguja y, por ende, la porción resellada 2231 de tapón, queda oculta bajo la porción del borde interior 2233 de la cubierta resistente a manipulaciones 2240. Por consiguiente, al remover la porción frágil 2260 de la cubierta resistente a manipulaciones 2240 para acceder con

una jeringa al contenido del vial, la porción subyacente y visualmente expuesta el tapón 2230 no incluye la porción resellada 2231 y, así pues, se puede considerar más estéticamente deseable o agradable que tener la porción resellada expuesta a la vista

Como lo pueden reconocer los entendidos en el arte pertinente con base en las indicaciones descritas, se pueden realizar numerosos cambios y modificaciones a las realizaciones antes descritas y a otras de la presente solicitud sin apartarse de los aspectos inventivos revelados en este documento. Por ejemplo, la porción resellable se puede fundir o de otra forma fusionar a una base o la porción resellable se puede secuencialmente moldear a una base. Alternativamente, el tapón resellable se puede fabricar de cualquier material, es decir, la porción resellable con la base infusible o con otra capa infusible, se puede formar con múltiples capas, en las que algunas o todas las capas sean térmicamente resellables. Así pues, el tapón resellable se pueden fabricar con cualquiera de numerosos materiales diferentes conocidos actualmente o por conocerse después, para realizar las funciones de la porción o tapón resellable descritos en este documento, tales como cualquiera de numerosos materiales termoplásticos y/o elastoméricos diferentes. Por otra parte, los viales se pueden fabricar de cualquiera de numerosos materiales diferentes actualmente

conocidos o por conocerse después para la formación de viales, tales como viales para medicamentos, incluidos cualquiera de numerosos tipos diferentes de vidrio o plástico o combinaciones de vidrio y plástico. Por ejemplo, el cuerpo del vial se puede fabricar de vidrio y la base, el anillo de cierre y/o la cubierta resistente a manipulaciones se pueden formar de plástico y se pueden unir al cuerpo o entre sí de acuerdo con cualquiera de numerosos mecanismos diferentes de unión conocidos actualmente o por conocerse después, tales como el sobremoldeado, el cierre mecánico con ajuste a presión u otros acoples entrecruzados, mediante la unión adhesiva de vidrio con plástico o mediante la soldadura ultrasónica o de otra forma soldando plástico con plástico. Por otra parte, las agujas utilizadas para llenar los viales pueden tomar la forma de cualquiera de las agujas expuestas en la solicitud de patente británica No GB 0308705 2, radicado el 28 de abril de 2003, titulada "Novel Device", el cierre del vial puede tomar cualquiera de las formas de los cierres expuestos en la solicitud de patente británica No GB0304268 6, radicada el 26 de febrero 2003, titulada "Novel Device", el sistema de banda transportadora y/o los componentes de la misma pueden tomar cualquiera de las formas expuestas en la solicitud de patente británica No GB0221510 1, radicada el 17 de septiembre de 2002, titulada "Novel Device", y las estaciones de llenado con agujas y/o

134

procesamiento pueden tomar cualquiera de las formas explicadas en la solicitud paquete británica No GB0221511 9, radicada el 17 de septiembre 2002, titulada "Novel Device", todas las cuales se incorporan expresamente al presente como referencia en su totalidad para formar parte de la presente revelación. Por consiguiente, esta descripción detallada de las realizaciones preferidas se debe tomar como ilustrativa, y no debe tener un sentido limitante.

Se reivindica

- 1 Un conjunto de vial para almacenar una sustancia, que comprende un cuerpo que define una abertura, una cámara de comunicación fluida con la abertura para recibir en su interior la sustancia, una base, una porción media y una porción superior espaciada en sentido axial en relación con la base a un lado opuesto de la porción media en relación con la base, en el que tanto la base, la porción superior definen una dimensión que se extiende lateralmente y es mayor que una dimensión máxima de extensión lateral de la porción media, y un tapón recibido dentro de la abertura y una base penetrable por una aguja o miembro semejante para por lo menos una posibilidad de entre introducir la sustancia en el interior de la cámara y extraer la sustancia de la misma
- 2 un conjunto de vial como el definido en la reivindicación 1, en el que tanto la base, como la porción media y la porción superior son aproximadamente circulares en un corte transversal, en y un diámetro máximo de tanto la base como de la porción superior es mayor que el diámetro máximo de la porción media

128

- 3 un conjunto de vial como el definido en la reivindicación 2, en el que la base, la porción media y la porción superior tienen sustancialmente una forma de carrete
- 4 un conjunto de vial como el definido en la reivindicación uno, que comprende además una porción sustancialmente en forma de anillo, resistente a manipulaciones, asegurada firmemente al cuerpo y extendiéndose al menos parcialmente sobre el tapón para evitar la remoción inadvertida del tapón
- 5 un conjunto de vial como el definido en la reivindicación 4, en el que la porción resistente a manipulaciones se funde térmicamente al cuerpo
- 6 un conjunto de vial como el definido en la reivindicación 5, en el que la porción resistente a manipulaciones es sobremoldeada al tapón y al cuerpo
- 7 un conjunto de vial como el definido en la reivindicación 5, en el que la porción resistente a manipulaciones se forma de manera integral con el tapón, y el tapón integral y la porción resistente a manipulaciones se sobremoldea al cuerpo

- 8 un conjunto de vial como el definido en la reivindicación 4, en el que la porción resistente a manipulaciones define una región fundida térmicamente para formar un sellado hermético entre la porción resistente a manipulaciones y por lo menos uno de entre el cuerpo y el tapón
- 9 un conjunto de vial como el definido en la reivindicación 1, que comprende además una porción resistente a manipulaciones asegurada firmemente al cuerpo del vial y recubriendo completamente al tapón, en el que tanto el tapón como la porción resistente a manipulaciones son penetrable es por una aguja para la introducción de una sustancia en la cámara interior del vial, y la porción resistente a manipulaciones es fusible en respuesta a la aplicación de energía térmica a la misma para el sellado hermético de cualquier agujero creado en la porción resistente a manipulaciones por la aguja al extraer la aguja
- 10 un conjunto de vial como el definido en la reivindicación 4, en el que el tapón tiene una muesca anular definida en una periferia exterior del mismo, de manera que se forma una concavidad

anular entre el tapón y el cuerpo, y la porción resistente a manipulaciones se forma por lo menos parcialmente en la concavidad anular

11 un conjunto de vial como el definido en la reivindicación 1, en el que el tapón incluye una porción resistente a manipulaciones recubre una porción sustancialmente infusible

12 un conjunto de vial como el definido en la reivindicación 1, en el cual el tapón es un tapón termoplástico que define una región de penetración de la aguja que es punzable con una aguja para formar una abertura de aguja a través del mismo, y que es resellable al calor para producir un sellado hermético de la abertura de la aguja aplicando radiación de láser a una longitud de onda y energía predeterminadas a la misma, en la que el tapón comprende un cuerpo termoplástico que define (i) un espesor de pared predeterminada en una dirección axial al mismo, (ii) un color y opacidad predeterminados que sustancialmente absorben la radiación láser a la longitud de onda predeterminada y sustancialmente evita el paso de la radiación a través del espesor de la pared predeterminados del mismo y (iii) un color y opacidad

- predeterminados que hacen que la radiación de láser a la longitud de onda y energía predeterminadas selle herméticamente una apertura de agua formada en la región de penetración de la aguja del mismo durante un período de tiempo predeterminado de menos de aproximadamente 2 segundos y sustancialmente sin quemar la región de penetración de la aguja
- 13 un conjunto de vial como el definido en la reivindicación 12, en el que la región de penetración de la aguja del tapón es formada por un termoplástico que consta esencialmente de un copolímero en bloque de estireno y una olefina
- 14 un conjunto de vial como el definido en la reivindicación 12, en el que la relación entre el copolímero en bloque de estireno y la olefina se encuentra en el rango de entre aproximadamente 50 50 por peso y aproximadamente 90 5 por peso
- 15 un conjunto de vial como el definido en la reivindicación 12, en el cual la longitud de onda predeterminada es de aproximadamente 980 nm
- 16 un conjunto de vial como el definido en la reivindicación 12, en el cual la energía

predeterminada es menor de aproximadamente 30 vatios

- 17 un conjunto de vial como el definido en la reivindicación 16, en el que la energía predeterminada es menor o igual a aproximadamente 10 vatios
- 18 un conjunto de vial como el definido en la reivindicación 12, en el que el color predeterminado es gris
- 19 un conjunto de vial como el definido en la reivindicación 12, en el que el período de tiempo predeterminado es de menos de aproximadamente 1,5 segundos
- 20 un conjunto de vial como el definido en la reivindicación 12, tiene que la longitud de onda predeterminada es de aproximadamente 980 nm, la energía predeterminada está en el rango de entre aproximadamente 8 y 10 vatios, el color predeterminado es gris y la opacidad predeterminada está definida por un aditivo colorante gris oscuro dentro de un rango de aproximadamente 0,3% y aproximadamente 0,6% por peso
- 21 un conjunto de vial como el definido en la reivindicación 1, en combinación con un soporte

que incluye una superficie de montaje del vial acoplable a la porción media del vial, una superficie superior localizada a un lado de la superficie de montaje y una superficie inferior localizada al otro lado de la superficie de montaje, en la que la porción superior del vial es acoplable con la superficie superior del soporte del vial para sustancialmente evitar el movimiento axial del vial en relación con la misma, y la base del vial es acoplable a la superficie inferior de soporte del vial para sustancialmente evitar el movimiento axial del vial en relación con la misma

22 un conjunto como el definido en la reivindicación 21, que comprende además un módulo de llenado que consta de un distribuidor de agujas espaciado en relación mutua y móvil en relación con el soporte del vial para la penetración de una pluralidad de viales montados en el soporte dentro del módulo, llenando los viales a través de agujas, y extrayendo las agujas de los viales llenos

23 un conjunto como el definido en la reivindicación 22, en el que el módulo además comprende una pluralidad de conjuntos ópticos de

láser, en el que cada conjunto óptico de láser está montado adyacente a una aguja respectiva, es conectable a una fuente de radiación láser y se concentra sustancialmente en el punto de penetración de un tapón de la respectiva aguja para aplicar radiación láser a la misma y resellarla

24 un conjunto como el definido en la reivindicación 23, en el que el módulo además comprende una pluralidad de sensores ópticos, en el que cada sensor se monta adyacente a un respectivo conjunto los de láser óptico y se concentra sustancialmente en la región resellada con láser de un tapón del respectivo conjunto óptico de láser, y genera señales indicadoras de la temperatura del mismo

25 un conjunto como el definido en la reivindicación 23, que además comprende un puerto de haz de electrones, una cámara que recibe por lo menos las porciones de las agujas que penetran en los tapones y por lo menos las superficies de los tapones que son penetrados por las agujas, y una unidad de haz de electrones acoplada al puerto del haz de electrones, en el que la unidad del haz de

electrones transmite un haz de electrones hacia el interior de la cámara y hacia las superficies de las agujas y tapones recibidos dentro de la cámara para esterilizarlos

26 un conjunto de vial como el definido en la reivindicación 1, en combinación con por lo menos una aguja de llenado móvil en relación con el conjunto de vial para penetrar el tapón, llenar la cámara del conjunto de vial a través de la aguja y retirar la aguja del conjunto de vial lleno y en el cual por lo menos uno de entre la aguja y un eje del vial se orienta a un ángulo agudo en relación con el otro

27 un conjunto como el definido en la reivindicación 1, que además comprende una porción resistente a manipulaciones, sustancialmente en forma de anillo, asegurada firmemente al cuerpo, que se extiende al menos parcialmente sobre el tapón para evitar la remoción inadvertida del tapón, y exponer una porción central del tapón para penetrarlo con una aguja con el fin de remover una sustancia de la cámara del cuerpo y una cubierta resistente a manipulaciones que recubre la población en forma de anillo e

194

incluye una porción removible que recubre una porción central del tapón, y una porción no removible espaciada en forma lateral hacia fuera en relación con la porción removible, en la que la porción removible es removible de la cubierta resistente a manipulaciones para exponer una porción del tapón con el fin de penetrarlo con una aguja y extraer una sustancia de la cámara del cuerpo del mismo, y el tapón define una porción resellada térmicamente espacial en forma lateral hacia fuera en relación con la porción exponible del tapón y subyacente a la porción no removible de la cubierta resistente a manipulaciones para sustancialmente ocultarla visualmente del usuario

- 28 un conjunto de vial para almacenar la sustancia, que comprende
- un cuerpo que define una abertura, una cámara en comunicación fluida con la abertura para recibir en ella la sustancia, una base, una porción media y una porción superior espaciada en forma axial desde la base a un lado opuesto de la porción media relación con la base, en la que cada una de la base y la porción superior define una dimensión de extensión lateral mayor a la

- dimensión máxima extensión lateral de la porción media y
- un primer medio recibido dentro de la abertura para sellar la abertura y ser penetrable por una aguja para efectos de por lo menos uno de los dos siguientes entre introducir la sustancia en la cámara y extraer la sustancia de la misma
- 29 un conjunto de vial como el definido en la reivindicación 28, que además comprende un segundo medio de asegurar firmemente al primer medio y extenderse entre el cuerpo y el primer medio para evitar la remoción inadvertida del primer medio
- 30 un conjunto de vial como el definido en la reivindicación 28, en el que el primer medio está definido por un tapón
- 31 un conjunto de vial como el definido en la reivindicación 30, en el que el tapón es resellable al calor
- 32 un conjunto de vial como el definido en la reivindicación 29, en el que el segundo medio se funde térmicamente con por lo menos uno de entre el cuerpo y el tapón

- 33 un conjunto de vial como el definido en la reivindicación 29, en el que el segundo medio es un anillo resistente a manipulaciones
- 34 un conjunto de vial como el definido en la reivindicación 32, en el que el segundo medio está sobremoldeado con por lo menos uno de entre el primer medio y el cuerpo del vial
- 35 un conjunto de vial como el definido en la reivindicación 32, en el que el segundo medio está formado de manera integral con el primer medio y los medios primero y segundo integrales están sobremoldeados al cuerpo
- 36 un conjunto de vial como el definido en la reivindicación 28, en el que cada uno de la base, porción media porción superior son aproximadamente circulares en un corte transversal, y un diámetro máximo de cada uno de impedir la base y la porción superior que es mayor que el diámetro máximo de la porción media
- 37 un conjunto de vial como el definido en la reivindicación 36, en el que la base, la porción media en la porción superior definen una forma aproximada de diábolo

48

38 un conjunto de vial como el definido en la reivindicación 28, en el que el primer medio es un apunte en un plástico que define una región de penetración de la aguja que es punzable con una aguja para formar una abertura de aguja a través del mismo, y que es resellable al calor para sellar herméticamente la abertura de la aguja aplicando radiación de láser a una longitud de onda y energía determinadas aplicadas al mismo, en el que el tapón comprende (i) un cuerpo termoplástico que define un espesor de pared predeterminado en una dirección axial al mismo, (ii) un tercer medio para sustancialmente absorber la radiación de láser a la longitud de onda predeterminada y sustancialmente evitando el paso de la radiación a través del espesor de la pared predeterminada del mismo y (iii) un cuarto medio para hacer que la radiación láser a la longitud de onda y energía determinadas sellen herméticamente una abertura de alguna forma en la región de penetración de la aguja de la misma en un período de tiempo predeterminado de menos de aproximadamente 2 segundos y sustancialmente sin quemar la región de penetración de la aguja

39 un conjunto de vial como el definido en la reivindicación 38, en el que un tercio medio es definido por un color y opacidad predeterminados que sustancialmente absorben la radiación del láser a la longitud de onda predeterminada y sustancialmente evitan el paso de la radiación a través del espesor de la pared predeterminados del mismo

40 un conjunto de vial como el definido en la reivindicación 38, en el que el cuarto medio está definido por un color y opacidad predeterminados que hace que la radiación láser a la longitud de onda y energía predeterminadas selle herméticamente una abertura de aguja formada en la región de penetración de aguja del mismo en un período de tiempo predeterminado de menos de aproximadamente 2 segundos y sustancialmente sin quemar la región de penetración de la aguja

41 un conjunto de vial como el definido en la reivindicación 28, en el que el primer medio está definido por un tapón que incluye una porción resellable al calor que recubre una porción sustancialmente infusible

42 un método que comprende los siguientes pasos

proporcionar un vial que define una abertura, una cámara en comunicación fluida con la abertura para recibir en la misma una sustancia predeterminada, una base, una porción media y una porción superior espaciada en sentido axial desde la base a un lado opuesto de la porción media en relación con la base, en la que cada uno de entre la base y la porción superior define una dimensión que se extiende lateralmente y es mayor que la dimensión máxima de extensión lateral de la porción media, y un tapón resellable al calor fusible en respuesta a la aplicación de energía térmica al mismo, antes de llenar el vial con la sustancia, acoplar el tapón y el vial y formar un sellado sustancialmente hermético al gas entre el tapón y el vial, esterilizar el conjunto de tapón y vial vacío, soportar el vial con un soporte de vial que incluye una superficie de montaje acoplada con la porción media del vial, una superficie superior localizada a un lado de la superficie de montaje, y una superficie inferior localizada al otro lado de la superficie de montaje,

20

penetrar el tapón con la aguja acoplada en
comunicación fluida con una fuente de sustancia
predeterminada,
introducir la sustancia predeterminada a través
de la aguja en el interior del vial,
extraer la aguja del tapón y
aplicar suficiente energía térmica a la región
penetrada del tapón para fundir la región
penetrada y formar un sellado sustancialmente
hermético al gas entre la región penetrada y el
interior del vial

43 Un método como el definido en la reivindicación
42, que comprende además los pasos de
sustancialmente evitar el movimiento axial del
vial durante la penetración de la aguja del vial
acoplando por lo menos uno de la superficie
superior del soporte del vial y la porción
superior del vial con el otro

44 un método como el definido en la reivindicación
42, en el que el paso de esterilización del vial
vacío y el conjunto del tapón incluye por lo
menos uno de entre aplicar radiación gamma,
radiación de haz de electrones o radiación laser
al mismo

- 45 Un método como el definido en la reivindicación 42, en el que el paso de ensamblar el tapón con el vial incluye fundir una porción resistente a manipulaciones entre el tapón y el vial
- 46 Un método como el definido en la reivindicación 45, en el que el paso del ensamble del tapón y el vial incluye el sobremoldeado de la porción resistente a manipulaciones al tapón y el vial
- 47 Un método como el definido en la reivindicación
- 48 Un método como el definido en la reivindicación 45, que comprende el paso de formar la porción resistente a manipulaciones en forma integral con el tapón y sobremoldeando la porción integral de tapón y la porción resistente a manipulaciones al vial
- 49 Un método como el definido en la reivindicación 48, en el que el ensamble de los viales y los tapones ocurre antes de instalar el conjunto vial/tapón en el aparato de sobremoldeado
- 50 Un método como el definido en la reivindicación 48, en el que los viales y los tapones se ensamblan en un aparato de sobremoldeado para que el paso del sobremoldeado de las porciones resistentes a manipulaciones se pueda lograr sin transporte adicional del conjunto vial/tapón

- 51 Un método como el definido en la reivindicación 42, que además comprende el paso de orientar por lo menos uno de entre un eje del vial y un eje de la aguja a un ángulo agudo en relación con el otro, definiendo un eje de penetración de la aguja a través del tapón orientado a un ángulo agudo en relación con el eje del vial
- 52 Un método como el definido en la reivindicación 42, que además comprender el paso de introducir la sustancia a través de la aguja al ángulo agudo mencionado y contra una pared lateral del cuerpo para facilitar un flujo sustancialmente laminar de la sustancia hacia el interior del vial

APR 14 2004

From the INTERNATIONAL BUREAU

McCarter & English

PCT

**NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES**

(PCT Rule 47 I(c), first sentence)

To:

GIARRATANA Mark, D
McCarter & English LLP
CityPlace I
185 Asylum Street
Hartford, CT 06103
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year)
01 April 2004 (01.04.2004)

Applicant's or agent's file reference
488180 0108P

IMPORTANT NOTICE

International application No.
PCT/US2003/027545

International filing date (day/month/year)
03 September 2003 (03 09.2003)

Priority date (day/month/year)
03 September 2002 (03 09 2002)

Applicant

MEDICAL INSTILL TECHNOLOGIES, INC et al

- 1 Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice

AU AZ, BY CH CN CO DZ, EP HU JP KG KP KR MD MK, MZ, RU TM US

In accordance with Rule 47 I(c) third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s)

- 2 The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time.

AE AG AL, AM AP AT BA, BB, BG, BR BZ, CA, CR, CU CZ, DE DK DM EA, EC EE, ES, FI GB, GD GE GH
GM HR ID IL, IN IS, KE KZ LC, LK LR LS, LT LU LV MA, MG, MN MW MX NI, NO NZ, OA, OM PG PH PL
PT RO SC SD SE SG SK, SL, SY TJ TN TR, TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA, ZM ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49 I(a-bis)).

- 3 Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 01 April 2004 (01 04.2004) under No. WO 2004/026895

4. **TIME LIMITS** for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office in the absence of filing of such demand where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details see *PCT Gazette* No 44/2001 of 1 November 2001 pages 19926, 19932 and 19934 as well as the *PCT Newsletter* October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, these limits other than the 30-month time limit will continue to apply for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Offices by Office refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide* Volume II National Chapters, all available from WIPO's Internet site at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>

For filing a demand for international preliminary examination see the *PCT Applicant's Guide* Volume IA Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO
34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Gijsbertus Beijer - Carlos Roy

Facsimile No (41 22) 740 14 35

Telephone No (41 22) 338.91 11

Form PCT/IB/308 (April 2002)

FILED
JUL 15 2004

PATENT COOPERATION TREATY

McCarter & English

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

To

GIARRATANA, Mark, D
McCarter & English, LLP
CityPlace I
185 Asylum Street
Hartford, CT 06103
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 30 June 2004 (30 06 2004)		IMPORTANT INFORMATION	
Applicant's or agent's file reference 488180.0108P			
International application No. PCT/US2003/027545	International filing date (day/month/year) 03 September 2003 (03 09 2003)	Priority date (day/month/year) 03 September 2002 (03 09 2002)	
Applicant MEDICAL INSTILL TECHNOLOGIES INC et al			

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

EP, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR
National: BG, CA, CN, DE, IL, JP, KP, KR, MN, NO, PL, RO, RU, SK, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

AP, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW
EA, AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
OA, BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG
National: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC,
EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MW, MX, MZ, NI, NZ, OM, PG, PH, PT, SC, SD, SE, SG, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Jaime LEITAO
Facsimile No. (41 22) 338.90.90	Telephone No. (41-22) 338 9470

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis 1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To

GIARRATANA, Mark, D
McCartar & English, LLP
CityPlace I
185 Asylum Street
Hartford CT 06103
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 30 June 2004 (30.06 2004)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 488180 0108P	
International application No. PCT/US2003/027545	International filing date (day/month/year) 03 September 2003 (03 09 2003)

1 The following indications appeared on record concerning ☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2 The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning ☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence		
Name and Address ASSION, Norbert, M 23 Cynthia Lane Shelton, CT 06484 United States of America	State of Nationality DE	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary Additional applicant/inventor for US only		
4. A copy of this notification has been sent to ☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned ☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned ☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.90.90	Authorized officer Jaime LEITAO Telephone No. (41 22) 338 9470
--	--

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

MAY 24 2004

McCarte & English

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF DEMAND BY COMPETENT INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

(PCT Rules 59.3(e) and 61.1(b) first sentence
and Administrative Instructions, Section 601(a))

To:
MARK D GIARRATANA
MCCARTER & ENGLISH LLP
CITYPLACE I
185 ASYLUM STREET
HARTFORD CONNECTICUT 08103

Date of mailing
(day/month/year)

21 MAY 2004

Applicant's or agent's file reference
488180 0108P

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No
PCT/US03/27545

International filing date (day/month/year)
03 Sep 2003

Priority date (day/month/year)
03 Sep 2002

Applicant
MEDICAL INSTILL TECHNOLOGIES INC

- 1 The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority considers the following date as the date of receipt of the demand for international preliminary examination of the international application.

01 Apr 2004

- 2 That date of receipt is:

- ☒ the actual date of receipt of the demand by this Authority (Rule 61.1(b)).
☐ the actual date of receipt of the demand on behalf of this Authority (Rule 59.3(e)).
☐ the date on which this Authority has, in response to the invitation to correct defects in the demand (Form PCT/IPEA/404), received the required corrections.

- 3 ☐ **ATTENTION** That date of receipt is **AFTER** the expiration of 19 months from the priority date. Consequently the election(s) made in the demand does (do) not have the effect of postponing the entry into the national phase until 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)). Therefore, the acts for entry into the national phase must be performed within 20 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 22). For details, see the *PCT Applicant's Guide, Volume II*.

- ☐ (if applicable) This notification confirms the information given by telephone, facsimile transmission or in person on _____

- 4 Only where paragraph 3 applies, a copy of this notification has been sent to the International Bureau

Name and mailing address of the IPEA/
Mail Stop PCT Commissioner for Patents
P.O. Box 1450 Alexandria, VA 22313-1450

Authorized officer
Latrice Russell

Facsimile No. 703-305-3230

Telephone No. 703-306-5829

Form PCT/IPEA/402 (July 1998)

PATENT COOPERATION TREATY

202

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To
MARK D GIARRATANA
CUMMINGS & LOCKWOOD
700 STATE STREET
P O BOX 1960
NEW HAVEN CT 06509-1960

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of Mailing (day/month/year) 09 APR 2004	
Applicant's or agent's file reference 488180 0108P	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No PCT/US03/27545	International filing date (day/month/year) 03 September 2003 (03 09 2003)
Applicant MEDICAL INSTILL TECHNOLOGIES INC	

- 1 ☒ The applicant is hereby notified that the international search report has been established and is transmitted herewith

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled if he so wishes to amend the claims of the international application (see Rule 46)

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report

Where? Directly to the International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20 Switzerland Facsimile No (41 22) 740 14 35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet

DOCKETED

DUE DATE

STATUTORY DATE

- 2 ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith

- 3 ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2 the applicant is notified that

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest, the applicant will be notified as soon as a decision is made

4 Reminders

Shortly after 18 months from the priority date the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication a notice of withdrawal of the international application or of the priority claim must reach the International Bureau as provided in Rules 90 bis 1 and 90 bis 3 respectively before the completion of the technical preparations for international publication.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices a demand for international preliminary examination must be filed. If the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later) otherwise the applicant must within 20 months from the priority date perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and for details about the applicable time limits Office by Office see the PCT Applicant's Guide Volume II National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P O Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No (703) 305-3230

Authorized officer

Khoa D. Hayah

Telephone No (703) 306-5483

Form PCT/ISA/220 (April 2002)

(See notes on accompanying sheet)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 488180 0108P	FOR FURTHER ACTION	see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as where applicable item 5 below
International application No PCT/US03/27545	International filing date (day/month/year) 03 September 2003 (03 09 2003)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 03 September 2002 (03 09 2002)
Applicant MEDICAL INSTILL TECHNOLOGIES INC		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

I. Basis of the Report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.



the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:



contained in the international application in written form.



filed together with the international application in computer readable form.



furnished subsequently to this Authority in written form.



furnished subsequently to this Authority in computer readable form.



the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.



the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (See Box II).

4. With regard to the title:



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract:



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established according to Rule 38.2(b) by this Authority as it appears in Box III. The applicant may within one month from the date of mailing of this international search report submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. 14c.



as suggested by the applicant.



None of the figures.



because the applicant failed to suggest a figure.



because this figure better characterizes the invention.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US03/27545

Box III TEXT OF THE ABSTRACT (Continuation of Item 5 of the first sheet)

The technical features mentioned in the abstract do not include a reference sign between parentheses (PCT Rule 8 1(d))

NEW ABSTRACT

A medicament vial assembly includes a storage vial (310) a stopper member (330) and a securing ring (350 370). The storage vial has a body portion (312) which defines an interior chamber (318) for storing a predetermined medicament and a neck portion through which medicament is received into and withdrawn from the interior chamber. The stopper member (330) is inserted into the mouth of the vial and established a first seal. The securing ring (350 370) is engaged with the mouth of the vial and adapted and configured for retaining the stopper member (330) within the vial mouth and effectuating a second seal.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US03/27545

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC(7) B65B 1/04		
US CL 141/329, 53/403;215/347-604/256		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
U S B65B 1/04		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable search terms used)		
C DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X T — Y T	US 2003/0098286 A1 (BLOOM et al) 29 May 2003 (29 05 2003) entire document	1-4 5-9 11 21 23 26-37 and 41
X —P Y	US 6,568 439 B1 (SE et al) 27 May 2003 (27 05 2003), entire document	1-4 and 10 5-8 11 21 23 26-37 and 41
X — Y	US 4,251 003 A (BODENMANN) 17 February 1981 (17 02 1981) entire document	1-4 5-9 11 21-23 26-37 and 41
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C ☐ See patent family annex		
* Special categories of cited documents.		
A documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
E* earlier application or patent published on or after the international filing date	X document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
L documents which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	Y document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"O" documents referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
P* documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	A document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
01 March 2004 (01 03 2004)		09 APR 2004
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT Attn: ISA/US Commissioner for Patents P O Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No (703) 305-3230		Authorized officer Khon D Huynh Telephone No (703) 306-5483

RECEIVED

FEB 18 2004

McCarte & English

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To

GIARRATANA, Mark, D
Cummings & Lockwood
700 State Street
P O Box 1960
New Haven CT 06509-1960
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 31 January 2004 (31 01 2004)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 488180 0108P	
International application No. PCT/US2003/027545	International filing date (day/month/year) 03 September 2003 (03 09 2003)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 03 September 2002 (03 09 2002)
Applicant MEDICAL INSTILL TECHNOLOGIES, INC et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR" in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17 1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17 1(a) or (b). Where, under Rule 17 1(a) the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17 1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity upon entry into the national phase to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17 1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17 1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17 1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17 1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17 1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
03 Sept 2002 (03 09 2002)	60/408,068	US	07 Octo 2003 (07 10 2003)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41 22) 338.80.80	Authorized officer taieb AKREMI (Fax 338 9090) Telephone No. (41 22) 338 8415
--	---

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

FEB 27 2004 PCT

McCart & English

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis 1 and
Administrative Instructions Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To

GIARRATANA, Mark, D
McCart & English, LLP
CityPlace I
185 Asylum Street
Hartford CT 06103
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 03 February 2004 (03 02 2004)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 488180 0108P	
International application No. PCT/US2003/027545	International filing date (day/month/year) 03 September 2003 (03 09 2003)

1 The following indications appeared on record concerning ☐ the applicant ☐ the inventor ☒ the agent ☐ the common representative	
Name and Address GIARRATANA, Mark, D Cummings & Lockwood 700 State Street P O Box 1980 New Haven, CT 06509-1960 United States of America	State of Nationality
	State of Residence
	Telephone No. 860 275 6719
	Facsimile No. 860 724 3397
2 The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning ☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence	
Name and Address GIARRATANA, Mark, D McCart & English, LLP CityPlace I 185 Asylum Street Hartford, CT 06103 United States of America	State of Nationality
	State of Residence
	Telephone No. 860 275 6719
	Facsimile No. 860 724 3397
3. Further observations, if necessary	
4. A copy of this notification has been sent to ☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned ☒ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned ☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Isabelle DÉPREZ (Fax 338 9090)
Facsimile No. (41 22) 338 90.90	Telephone No (41-22) 338 8389

PCT
REQUEST

The undersigned requests that the present
international application be processed
according to the Patent Cooperation Treaty

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum)

488180 0108PCT

Box No. I TITLE OF INVENTION

SEALED CONTAINERS AND METHODS OF MAKING AND FILLING SAME

Box No. II APPLICANT

Name and address. (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

Medical Instill Technologies, Inc.
419 West Avenue
Stamford, Connecticut 06902

☐ This person is also inventor

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

State (i.e. country) of nationality

US

State (i.e. country) of residence:

US

This person is
applicant
for the purposes of

☐ all designated
States☒ all designated States except
the United States of America☐ the United
States
of America only☐ the States
indicated in the
Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address. (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

PY, Daniel
419 West Avenue
Stamford CT 06902

This person is:

☐ applicant only☒ applicant and inventor☐ inventor only (if this check-box
is marked, do not fill in below)

State (i.e. country) of nationality

France

State (i.e. country) of residence:

US

This person is
applicant
for the purposes of

☐ all designated
States☐ all designated States except
the United States of America☒ the United
States
of America only☐ the States
indicated in the
Supplemental Box☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE, OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the
applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent☐ common representative

Name and address. (Family name followed by given name; for a legal entity full official designation
The address must include postal code and name of country.)

Mark D. Giarratana
CUMMINGS & LOCKWOOD
700 State Street
P O Box 1980
New Haven, CT 06509-1980
US

Telephone No.

880-275-6719

Facsimile No.

880-724-3397

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office
32,615

☐ Mark this check-box where no agent or common representative has been appointed and the space above is used instead to indicate a special
address to which correspondence should be sent.

Supplemental Box

If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.

- 1 If in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII (i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No. " (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:
- (i) If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available. In such case, write "Continuation of Box No. iii" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below
 - (ii) If in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Box No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;
 - (iii) If in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for purposes of the United States of America. In such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name the State(s) (and/or where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor
 - (iv) If in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV there are further agent. In such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV
 - (v) If in Box No. V the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if in Box No. V the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI) and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application,
 - (vi) If in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI
2. If with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.

CONTINUATION OF BOX NO. IV

Giamstana, Mark D
Cummings & Lockwood
700 State Street
P O Box 1980
New Haven CT 06509-1980
US

Grondahl Eric E.
Cummings & Lockwood
700 State Street
P O Box 1980
New Haven CT 06509-1980
US

Koblansky Anna A.
Cummings & Lockwood
700 State Street
P O Box 1980
New Haven CT 06509-1980
US

Nabulsi Basam E
Cummings & Lockwood
700 State Street
P O Box 1980
New Haven, CT 06509-1980
US

Payne R Thomas
Cummings & Lockwood
700 State Street
P O Box 1980
New Haven CT 06509-1980
US

Sommer Evelyn M
Cummings & Lockwood
700 State Street
P O Box 1980
New Haven CT 06509-1980
US

Steinberg Mark
Cummings & Lockwood
700 State Street
P O Box 1980
New Haven CT 06509-1980
US

Box No. V DESIGNATION OF STATES

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a) (mark the applicable check-boxes; at least one must be marked):

Regional Patent

- ☐ AP ARIPO Patent: GH Ghana, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SZ Swaziland, UG Uganda, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
- ☐ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other state which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☐ EPO European Patent: AT Austria, BE Belgium, BU Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, EE Estonia, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, SK Slovakia, TR Turkey, and any other state which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Cote d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on line)

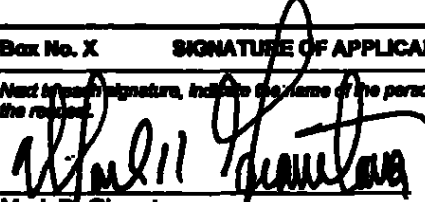
National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify next to country name)

- | | | |
|--|---|--|
| ☐ AL Albania | ☐ GD Grenada | ☐ RO Romania |
| ☐ DZ Algeria | ☐ GN Guinea | ☐ RU Russian Federation |
| ☐ AG Antigua and Barbuda | ☐ GQ Equatorial Guinea | ☐ LC Saint Lucia |
| ☐ AM Armenia | ☐ GW Guinea-Bissau | ☐ St. Vincent and the Grenadines |
| ☐ AU Australia | ☐ HU Hungary | ☐ SN Senegal |
| ☐ AT Austria | ☐ IS Iceland | ☐ SC Seychelles |
| ☐ AZ Azerbaijan | ☐ IN India | ☐ SL Sierra Leone |
| ☐ BB Barbados | ☐ ID Indonesia | ☐ SG Singapore |
| ☐ BY Belarus | ☐ IE Ireland | ☐ SK Slovakia |
| ☐ BE Belgium | ☐ IL Israel | ☐ SI Slovenia |
| ☐ BZ Belize | ☐ IT Italy | ☐ ZA South Africa |
| ☐ BJ Benin | ☐ JP Japan | ☐ ES Spain |
| ☐ BA Bosnia and Herzegovina | ☐ KZ Kazakhstan | ☐ LK Sri Lanka |
| ☐ BR Brazil | ☐ KE Kenya | ☐ SD Sudan |
| ☐ BG Bulgaria | ☐ KP The Democratic People's Republic of Korea | ☐ SZ Swaziland |
| ☐ BF Burkina Faso | ☐ KR Republic of Korea | ☐ SE Sweden |
| ☐ CM Cameroon | ☐ KG Kyrgyzstan | ☐ CH Switzerland |
| ☐ CA Canada | ☐ LV Latvia | ☐ TJ Tajikistan |
| ☐ CF Central African Republic | ☐ LS Lesotho | ☐ TZ Tanzania, United Republic Of |
| ☐ TD Chad | ☐ LR Liberia | ☐ TG Togo |
| ☐ CN China | ☐ LI Liechtenstein | ☐ TT Trinidad and Tobago |
| ☐ CO Colombia | ☐ LT Lithuania | ☐ TN Tunisia |
| ☐ CG Congo | ☐ LU Luxembourg | ☐ TR Turkey |
| ☐ CR Costa Rica | ☐ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☐ TM Turkmenistan |
| ☐ CI Cote d'Ivoire | ☐ MG Madagascar | ☐ UG Uganda |
| ☐ HR Croatia | ☐ MW Malawi | ☐ UA Ukraine |
| ☐ CU Cuba | ☐ ML Mali | ☐ AE United Arab Emirates |
| ☐ CY Cyprus | ☐ MR Mauritania | ☐ US United States of America |
| ☐ CZ Czech Republic | ☐ MX Mexico | ☐ UZ Uzbekistan |
| ☐ DK Denmark | ☐ MD Republic of Moldova | ☐ VN Viet Nam |
| ☐ DM Dominica | ☐ MC Monaco | ☐ YU Yugoslavia |
| ☐ EC Ecuador | ☐ MN Mongolia | ☐ ZM Zambia |
| ☐ EE Estonia | ☐ MA Morocco | ☐ ZW Zimbabwe |
| ☐ FI Finland | ☐ MZ Mozambique | |
| ☐ FR France | ☐ NL Netherlands | Check-boxes below reserved for |
| ☐ GA Gabon | ☐ NZ New Zealand | designating States which have become |
| ☐ GM Gambia | ☐ NE Niger | party to the PCT after issuance of this |
| ☐ GE Georgia | ☐ NO Norway | sheet: |
| ☐ DE Germany | ☐ OM Oman | ☐ |
| ☐ GH Ghana | ☐ PH Philippines | ☐ |
| ☐ GB United Kingdom | ☐ PL Poland | ☐ |
| ☐ GR Greece | ☐ PT Portugal | ☐ |

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except the designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit)

Box No. VI PRIORITY CLAIM				
The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:				
Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is.		
		national application: country	regional application* regional Office	international application receiving Office
Item (1) September 3, 2002	60/406,066	US		
Item (2)				
Item (3)				
Item (4)				
Item (5)				
☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.				
☐ The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office) identified above as item(s) ____				
☒ all items ☐ Item (1) ☐ Item (2) ☐ Item (3) ☐ Item (4) ☐ Item (5) ☐ Other				
<i>*Where the earlier application is an ARIPO application, it is mandatory to indicate in the Supplemental Box at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property for which that earlier application was filed (Rule 4.10(h)(ii)). See Supplemental Box.</i>				
Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY				
Choice of International Searching Authority (ISA) (If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen the two-letter code may be used)		Request to use results of earlier search reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority). Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)		
ISA / US				
Box No. VIII DECLARATIONS				
The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration).				
☐	Box No. VIII(i)	Declaration as to the identity of the inventor		
☐	Box No. VIII(ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent		
☐	Box No. VIII(iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application		
☐	Box No. VIII(iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)		
☐	Box No. VIII(v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty		

Box No. IX CHECK LIST: LANGUAGE OF FILING	
This International application contains the following number of sheets: request 5 description (excluding sequence listing part) 40 claims 7 abstract 1 drawings 41 sequence listing part of description Total number of sheets 103	This International application is accompanied by the item(s) marked below 1 ☒ fee calculation sheet 2 ☐ original separate signed power of attorney 3 ☐ original general power of attorney 4 ☐ copy of general power of attorney reference number if any 5 ☐ statement explaining lack of signature 6 ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): 7 ☐ translation of International application into (language): 8 ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material 9 ☐ nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form 10 ☐ tables in computer readable form related to sequence listings 11 ☒ acknowledgment postcard
Figure of the drawings which should accompany the abstract: 14C	Language of filing of International application ENGLISH

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT	
<i>Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request.)</i>	
 Mark Di Gianatana Reg. No. 32,815	<u>3 September 2003</u> Date

For receiving Office use only

1 Date of actual receipt of the purported International application.	2. Drawings. ☐ received ☐ not received
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported International application	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2).	
5. International Searching Authority Specified by the applicant: ISA/EP	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau

PCT

FEE CALCULATION SHEET Annex to the Request

For receiving Office use only

Applicant's or agent's file reference H98180.0198PCT		International application No. Date stamp of the receiving Office	
Applicant Parker Medical			
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES			
1 TRANSMITTAL FEE.. - - - - -	\$240 00	T	
2 SEARCH FEE - - - - -	\$700 00	S	
International search to be carried out by <i>(If two or more International Searching Authorities are competent in relation to the international application, indicate the name of the Authority which is chosen to carry out the international search.)</i>			
3. INTERNATIONAL FEE			
Basic Fee The international application contains ___ sheets			
first 30 sheets - - - - -	\$478 00	b ₁	
73 x \$9.00 =	\$675	b ₂	
remaining sheets additional amount			
Add amounts entered at b ₁ and b ₂ and enter total at B ..			B
Designation Fee The international application contains <u>all</u> designations			
5 x \$104 00 =	\$520 00	D	
number of designation fees payable (maximum 5)	amount of designation fee		
Add amounts entered at B and D and enter total at I			I
<i>(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the international fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the total to be entered at I is 25% of the sum of the amounts entered at B and D.)</i>			
4. FEE FOR PRIORITY DOCUMENT		\$20 00	P
5. TOTAL FEES PAYABLE		\$2813.00	
Add amounts entered at T S I and P and enter total in the TOTAL box		TOTAL	
☐ The designation fees are not paid at this time.			
MODE OF PAYMENT			
☐ authorization to charge deposit account (see below)			
☒ cheque			
☐ postal money order			
☐ bank draft			
☐ cash			
☐ revenue stamps			
☐ coupons			
☐ other (specify)			
DEPOSIT ACCOUNT AUTHORIZATION <i>(this mode of payment may not be available at all receiving Offices)</i>			
The RO/US			
☐ is hereby authorized to charge the total fees indicated above to my deposit account.			
☒ is hereby authorized to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above to my deposit account.			
☐ is hereby authorized to charge the fee for preparation and transmittal of the priority document to the International Bureau of WIPO to my deposit account.			
60-1631 Deposit Account Number		3 September 2003 Date (day/month/year)	
		Signature	

Form PCT/RO/101 (Annex) (2003)

See Notes to the fee calculation sheet

2/2

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE)
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION AUTHORITY

In the Application of	)	
Medical Instill Technologies, Inc , et al	)	
	)	
on	)	
SEALED CONTAINERS AND METHODS OF	)	
MAKING AND FILLING SAME	)	
	)	
International Appln. No	)	PCT/US03/27545
	)	
International Filing Date	)	3 September 2003
	)	Docket No 488180 0108PCT

MAIL STOP PCT
Commissioner for Patents
P O Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

AMENDMENT UNDER ARTICLE 34

Sir

It is requested that the amendments made herein (which are incorporated into the substitute replacement pages attached hereto) under Article 34, Rule 66.3 of the Patent Cooperation Treaty and the remarks set forth below, be considered in International Preliminary Examination

IN THE DRAWINGS.

Please replace sheets 14-41 (containing Figures 22-48) with the enclosed replacement sheets 14-41 No substantive amendments have been made to these figures, but the line quality and formatting are brought into compliance with PCT Rule 11 13 No new matter has been added by these replacement sheets. Accordingly, applicant requests that these replacement sheets be approved and entered

220

REMARKS

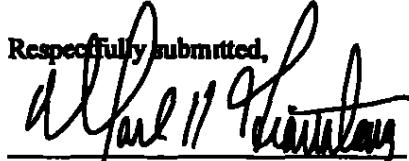
Applicant has provided replacement sheets 14-41 of the drawings containing formal figures with no amendments made to the informal drawings contained sheets 14-41 as filed. Applicant respectfully submits that no new matter has been introduced by these replacement sheets.

No fee is believed to be required in connection with this amendment. Authorization has been given to charge the fees associated with the Demand for International Preliminary Examination to deposit account no 50-1402. However, if an additional fee is required, or otherwise if necessary to cover any deficiency in fees already paid, authorization is hereby given to charge our deposit account no 50-1402.

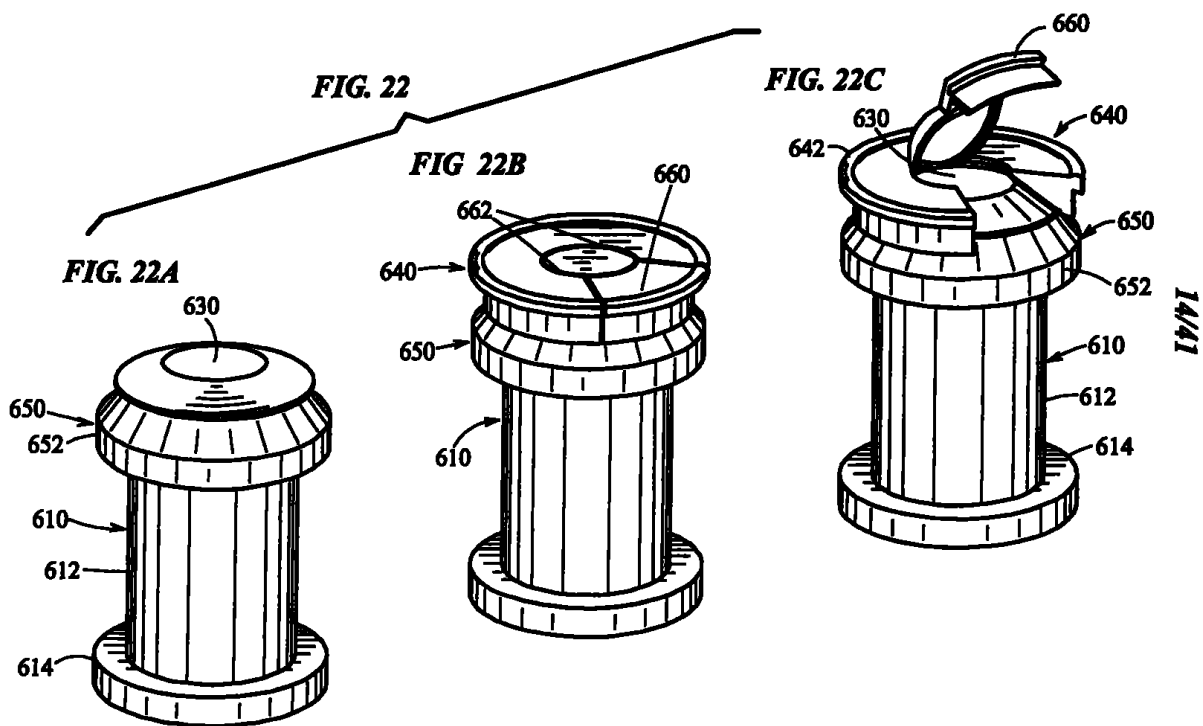
Date

1 April 2004

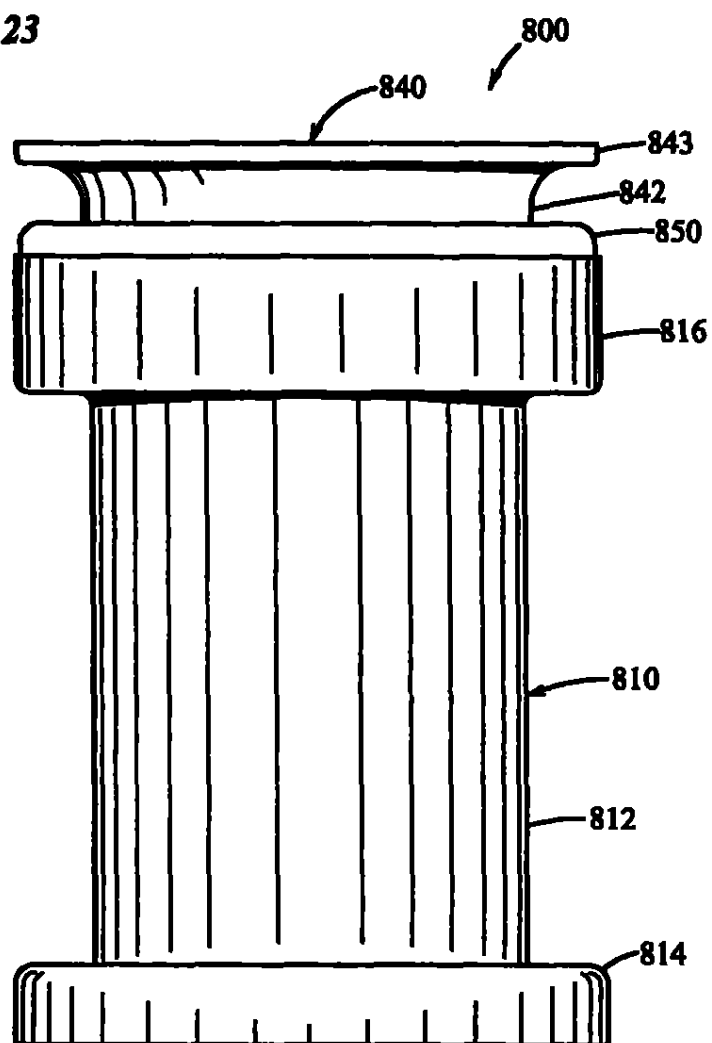
Respectfully submitted,



Mark D. Giarratana (Reg No 32,615)
McCarter & English, LLP
CityPlace I
185 Asylum Street
Hartford, Connecticut 06103
Tel (860) 275-6738

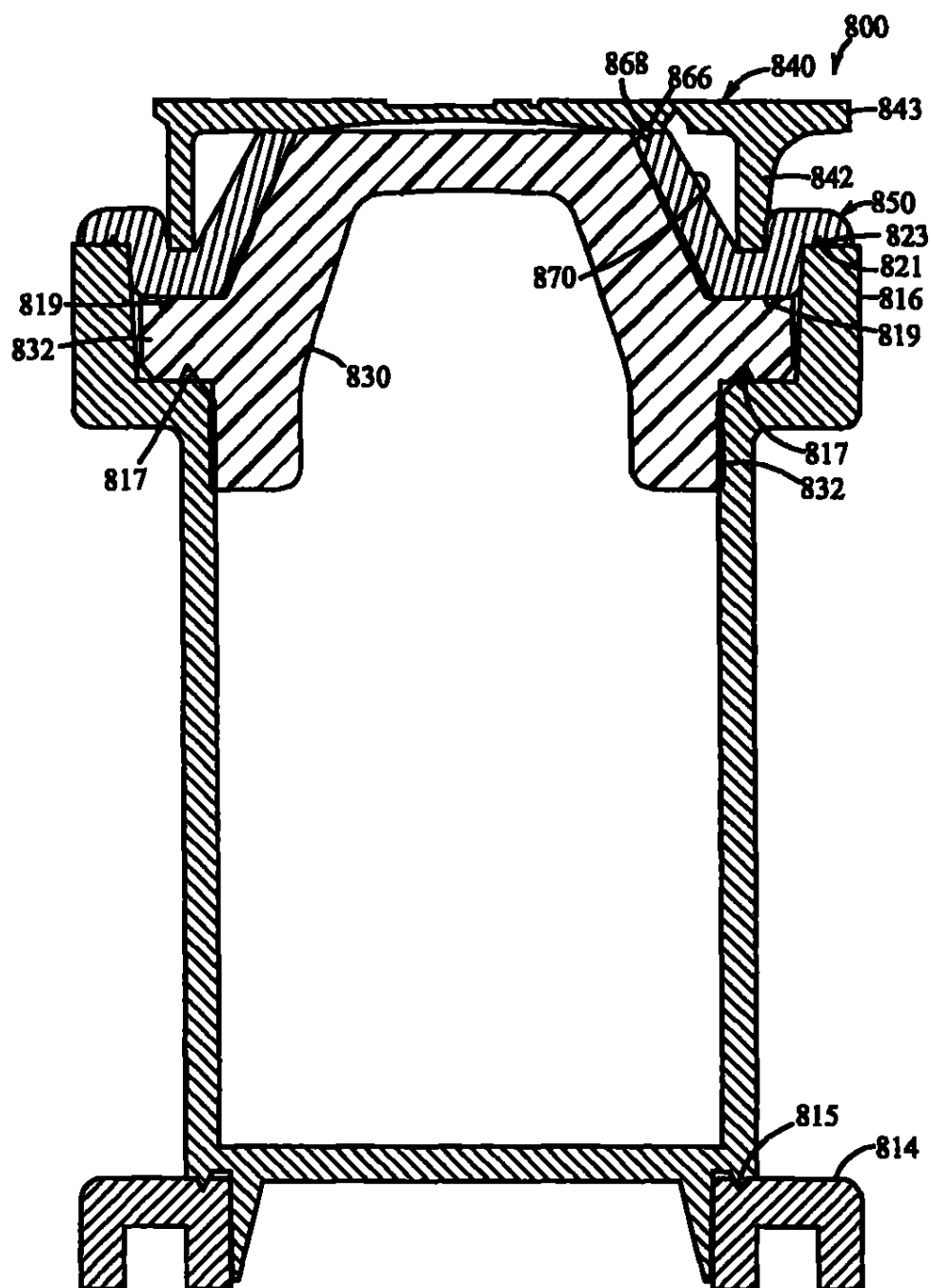


15/41

FIG. 23

223

FIG. 24



17/41

FIG. 25

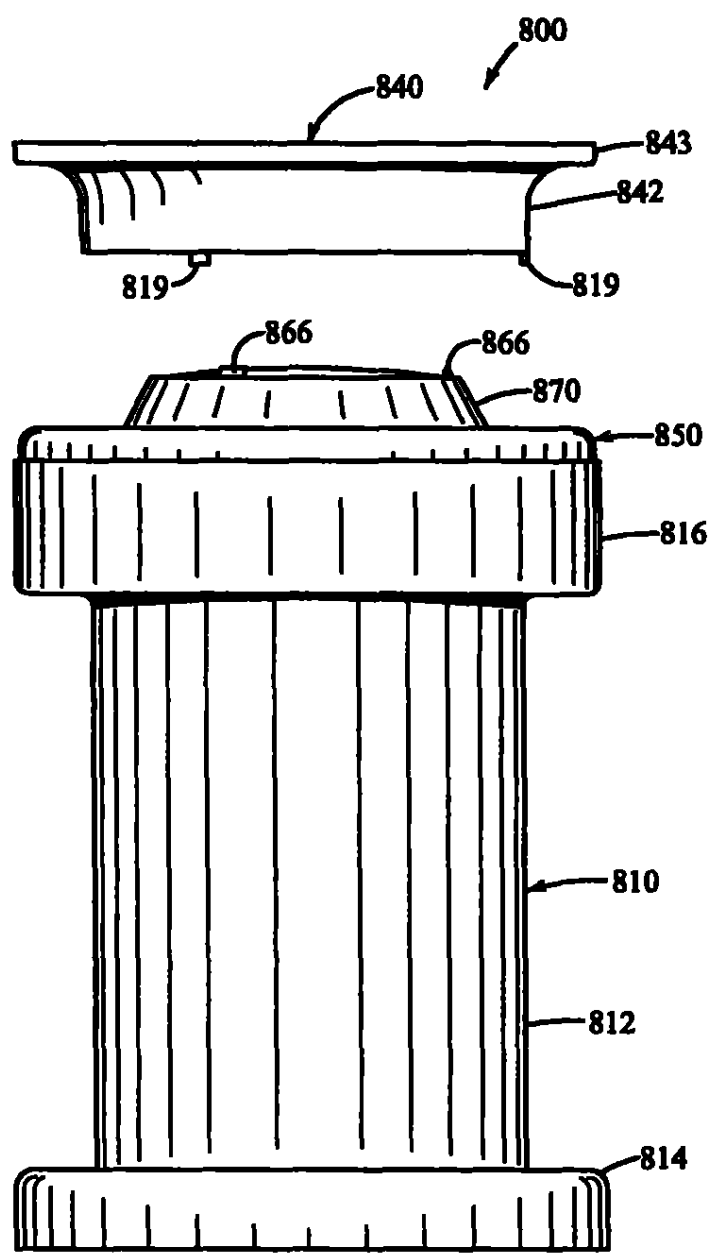
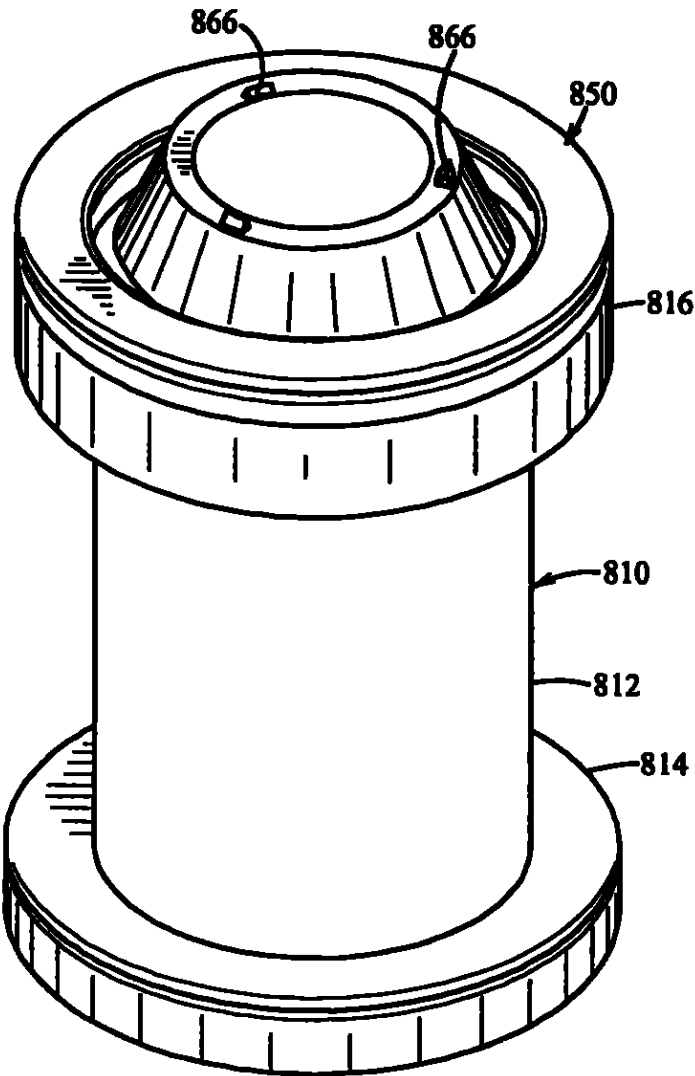


FIG. 26



19/41

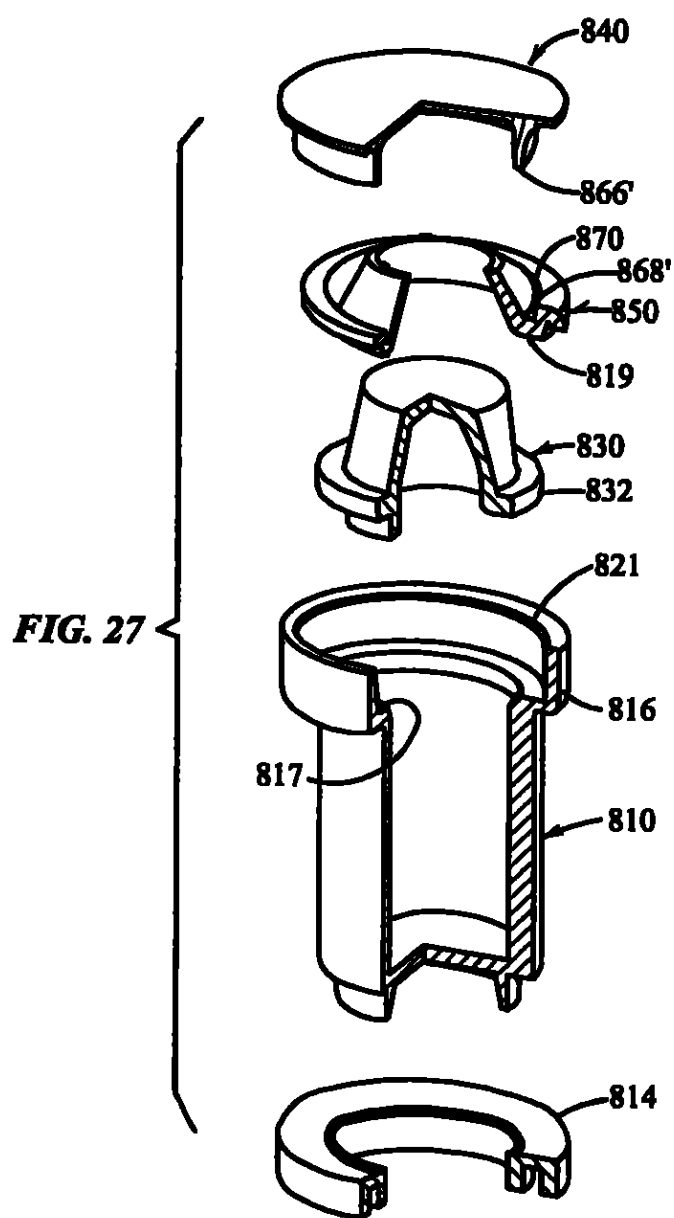
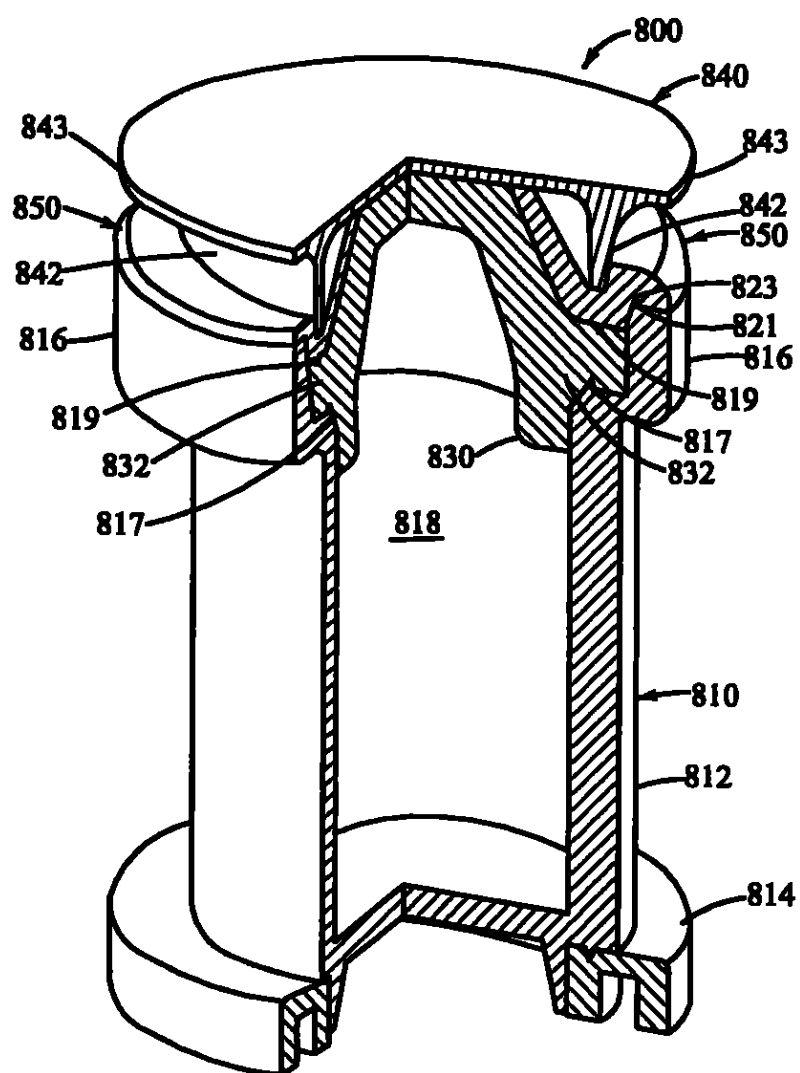
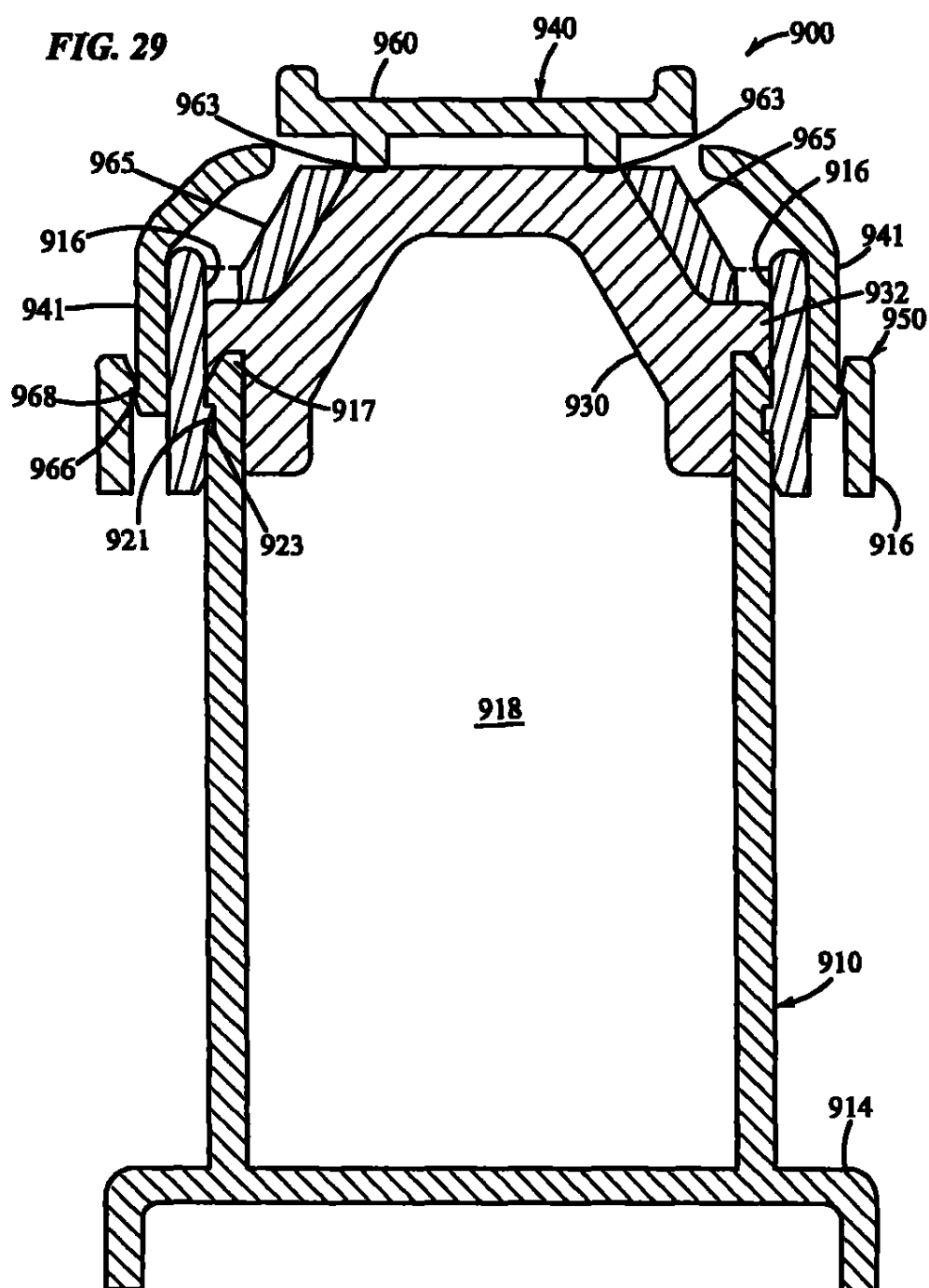


FIG. 28





22/41

FIG. 30

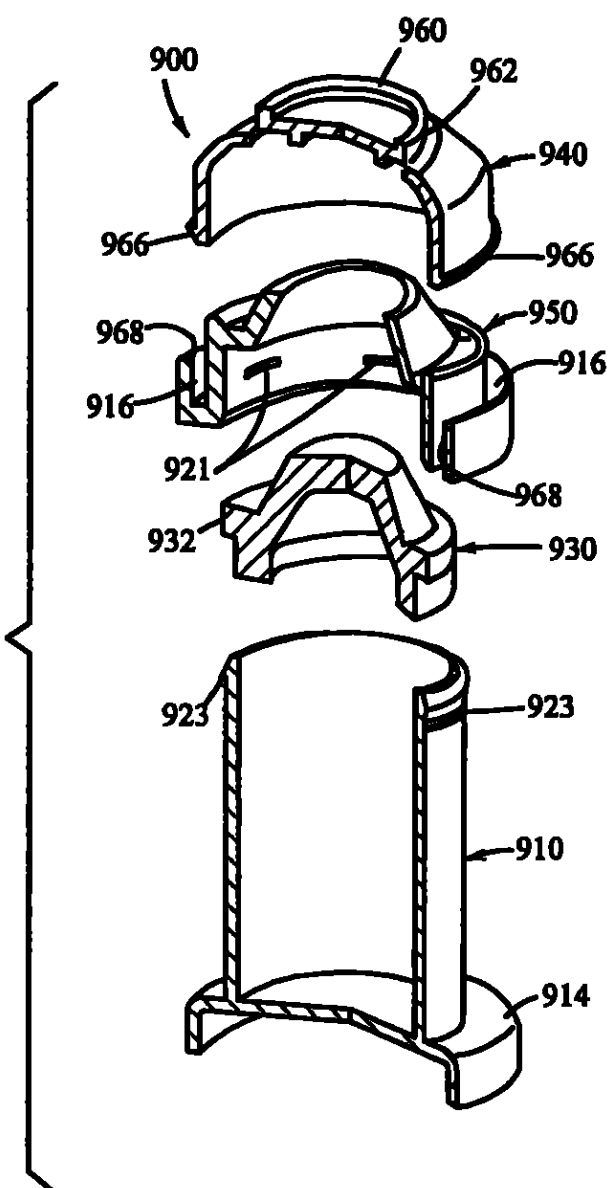


FIG. 31

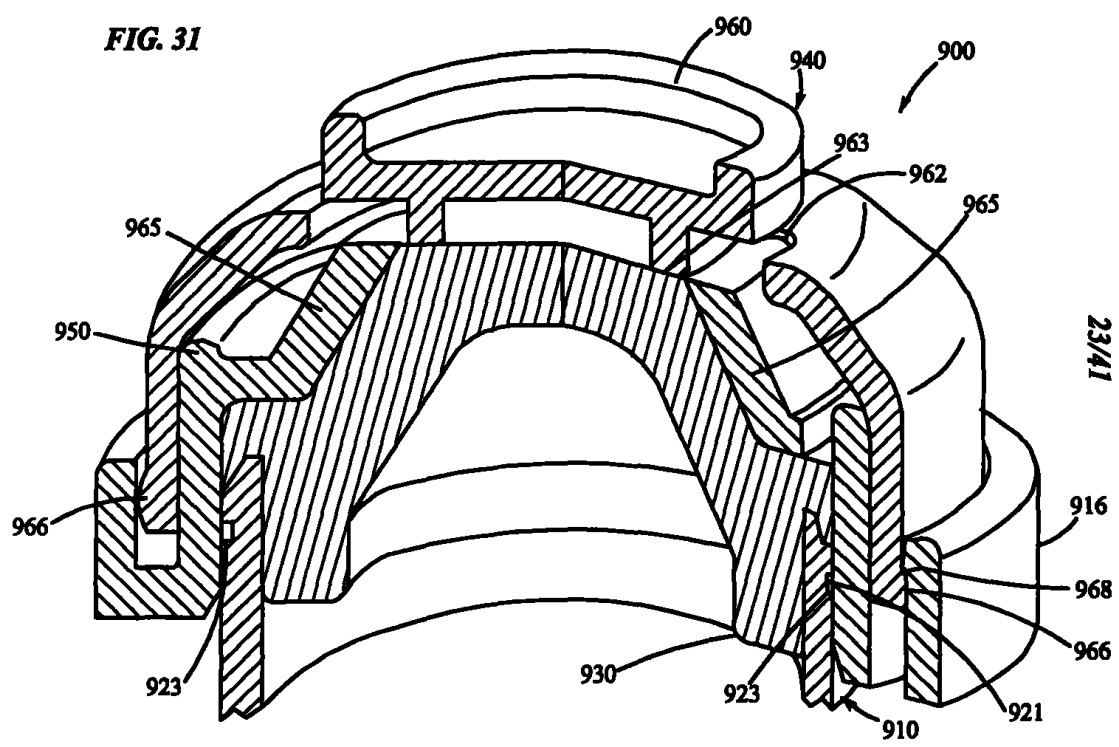
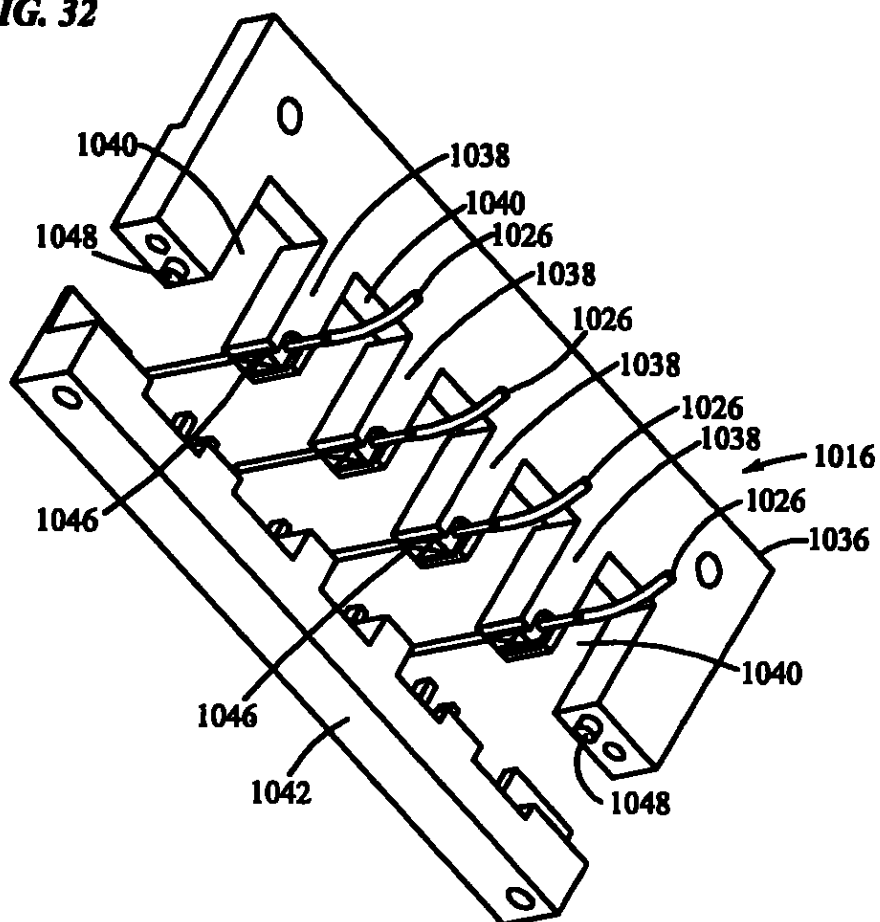


FIG. 32



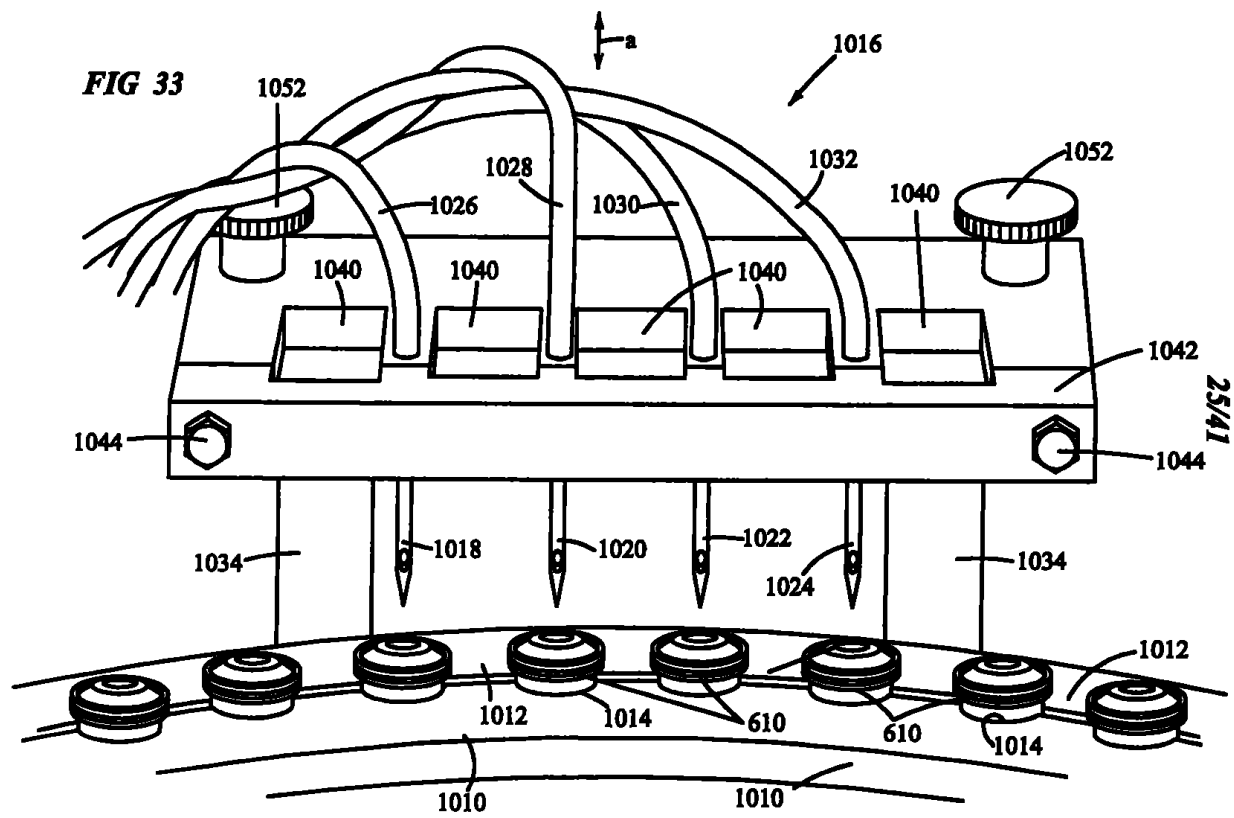


FIG. 34

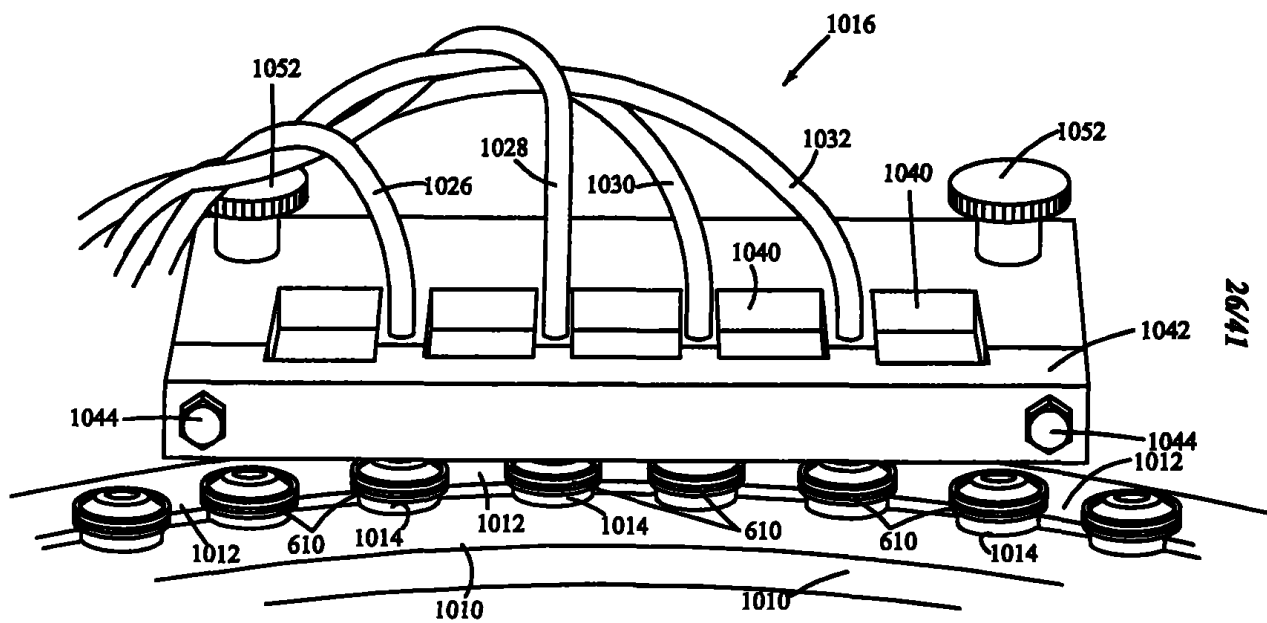


FIG. 35

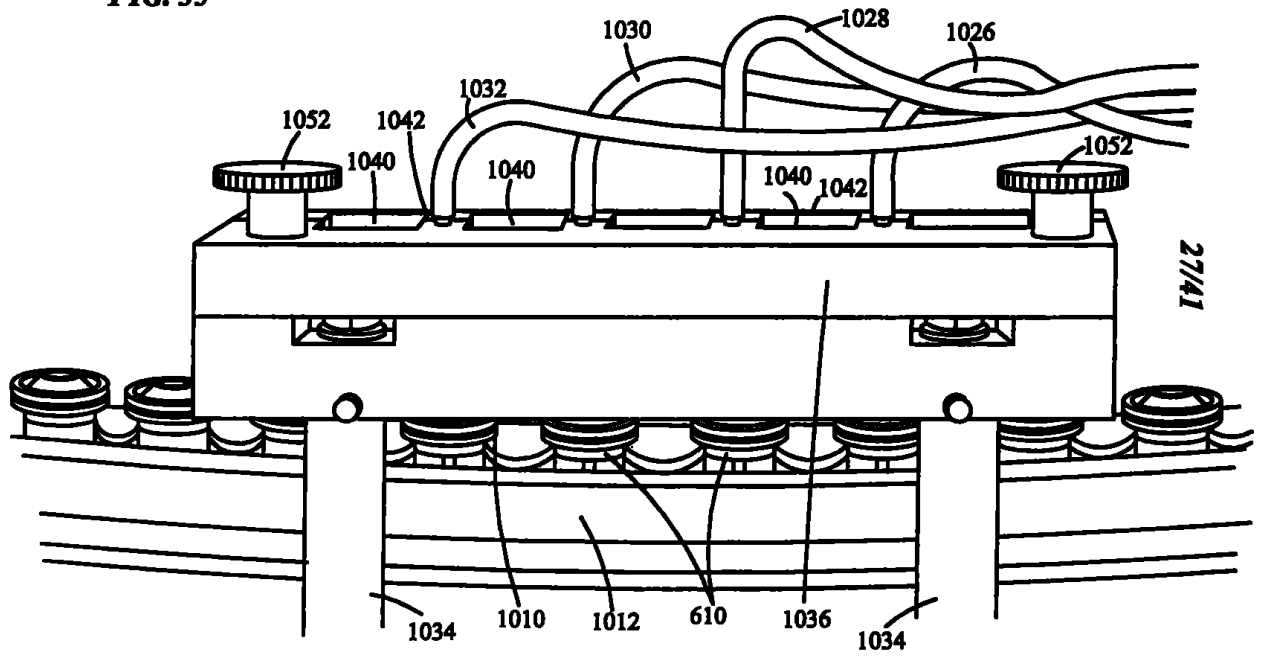
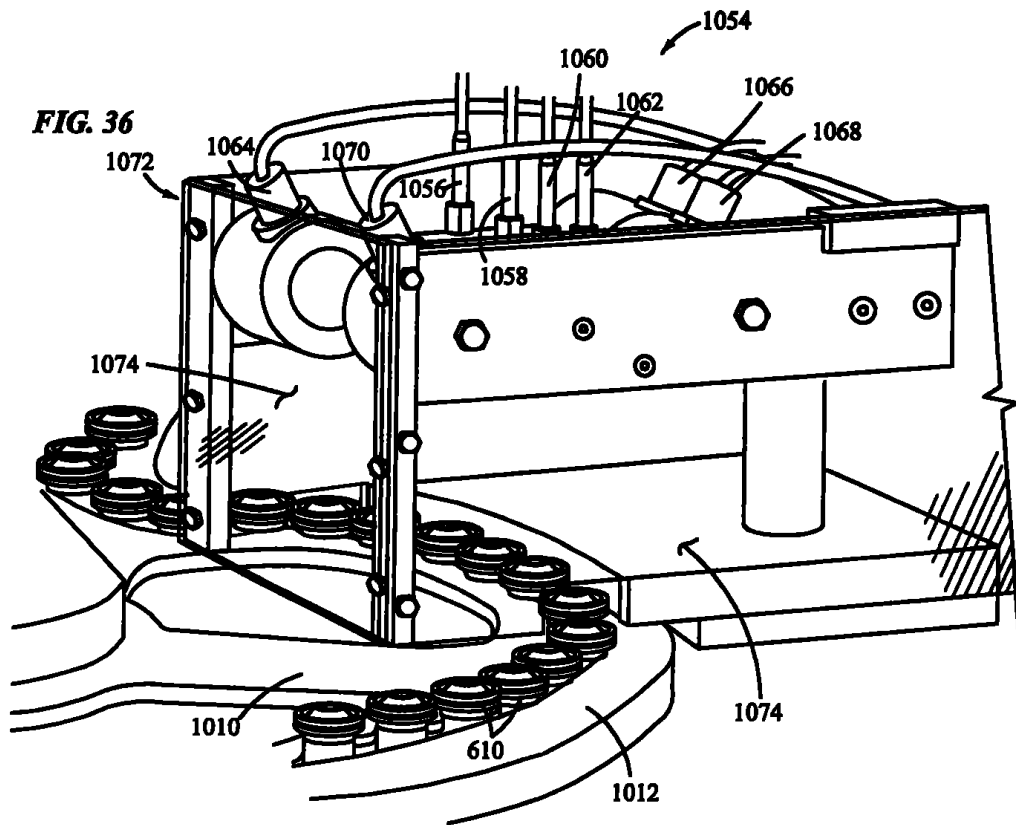


FIG. 36



28/41

235

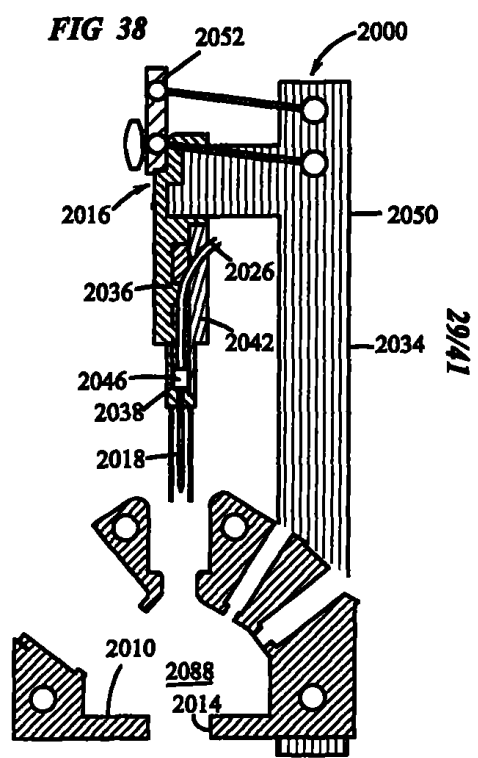
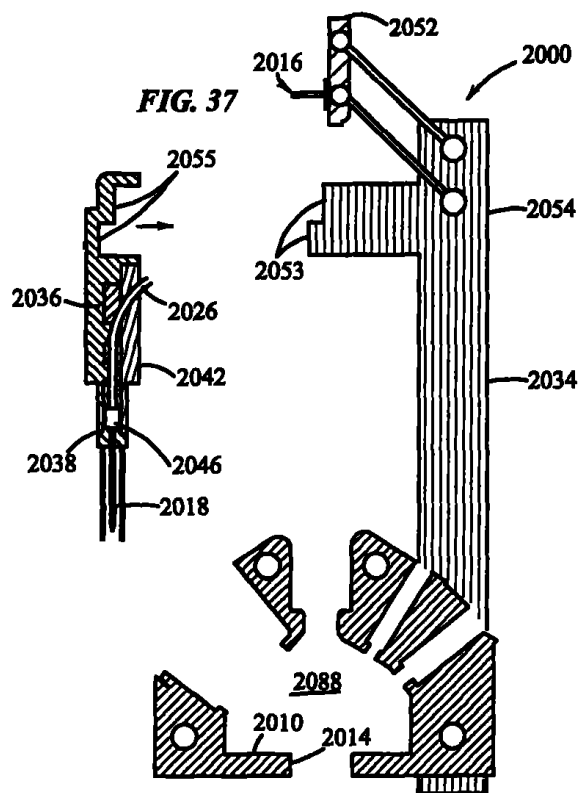


FIG. 39A

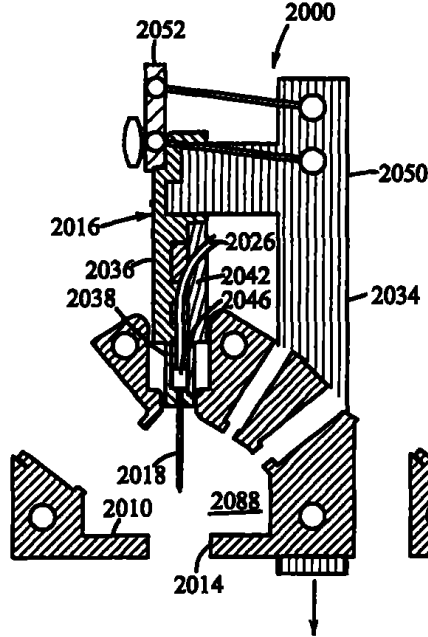


FIG. 39B

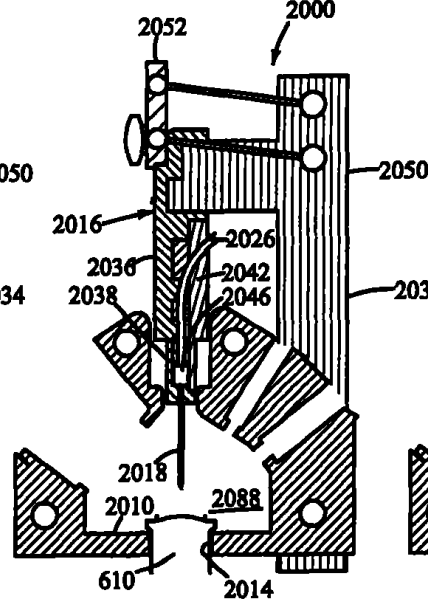


FIG. 39C

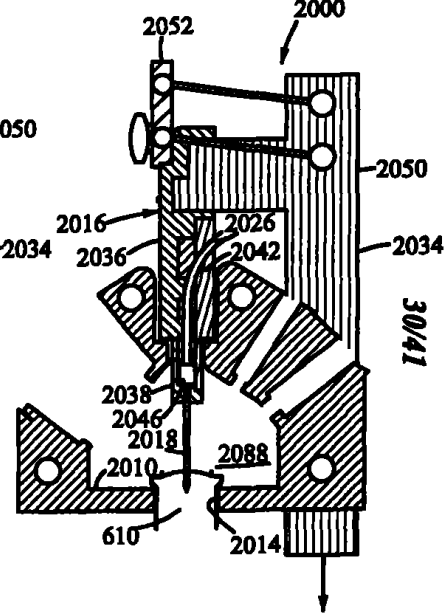
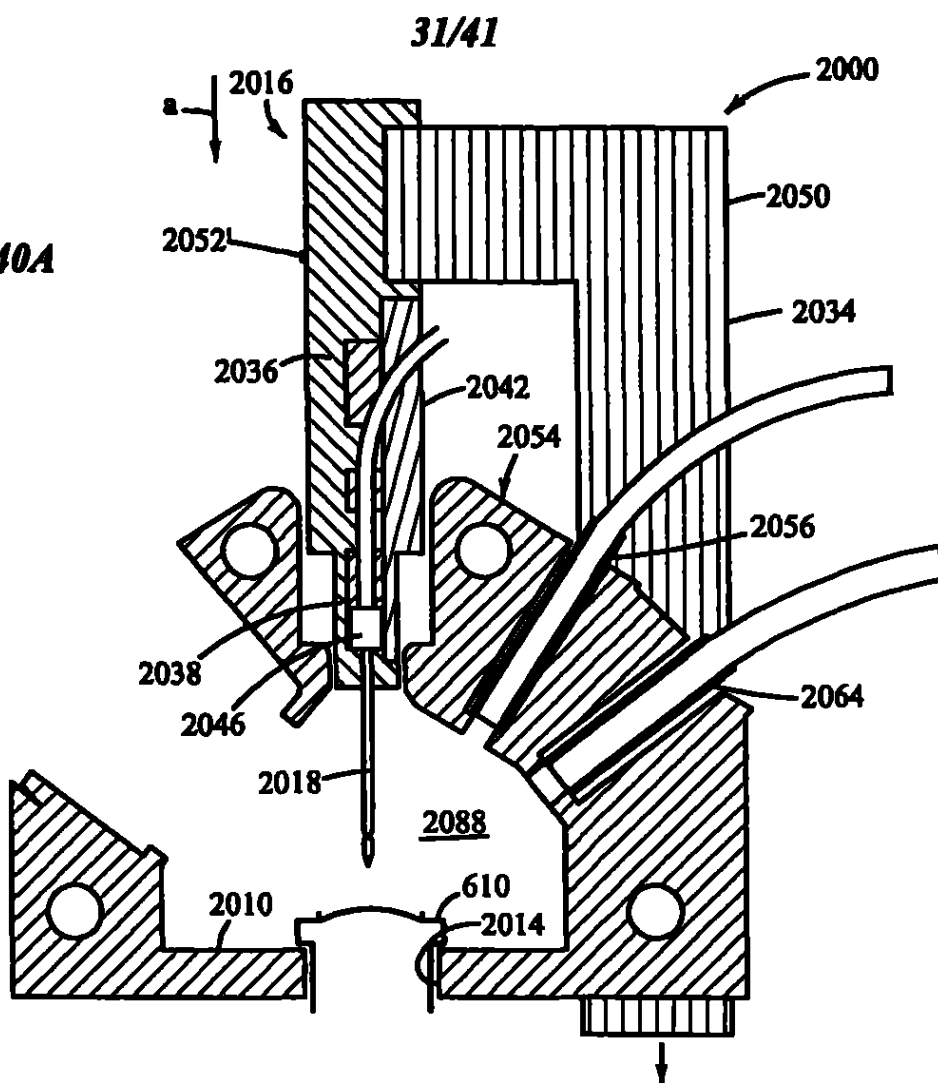
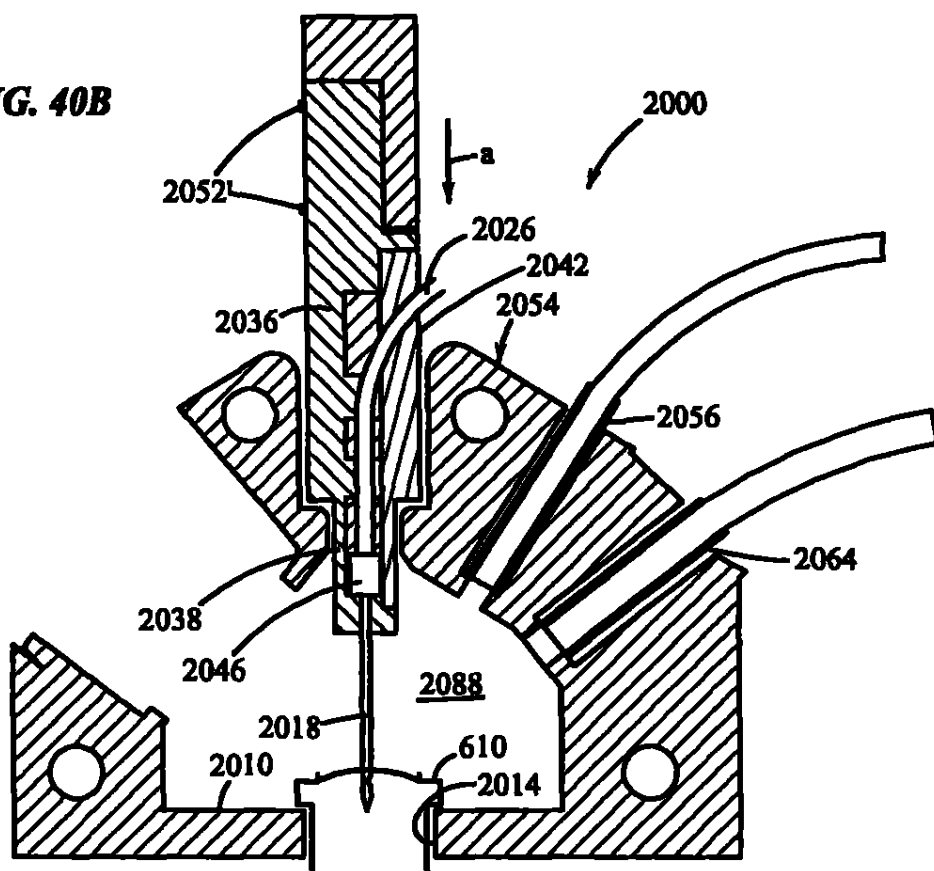


FIG. 40A



32/41

FIG. 40B



~~240~~
240

33/41

FIG. 40C

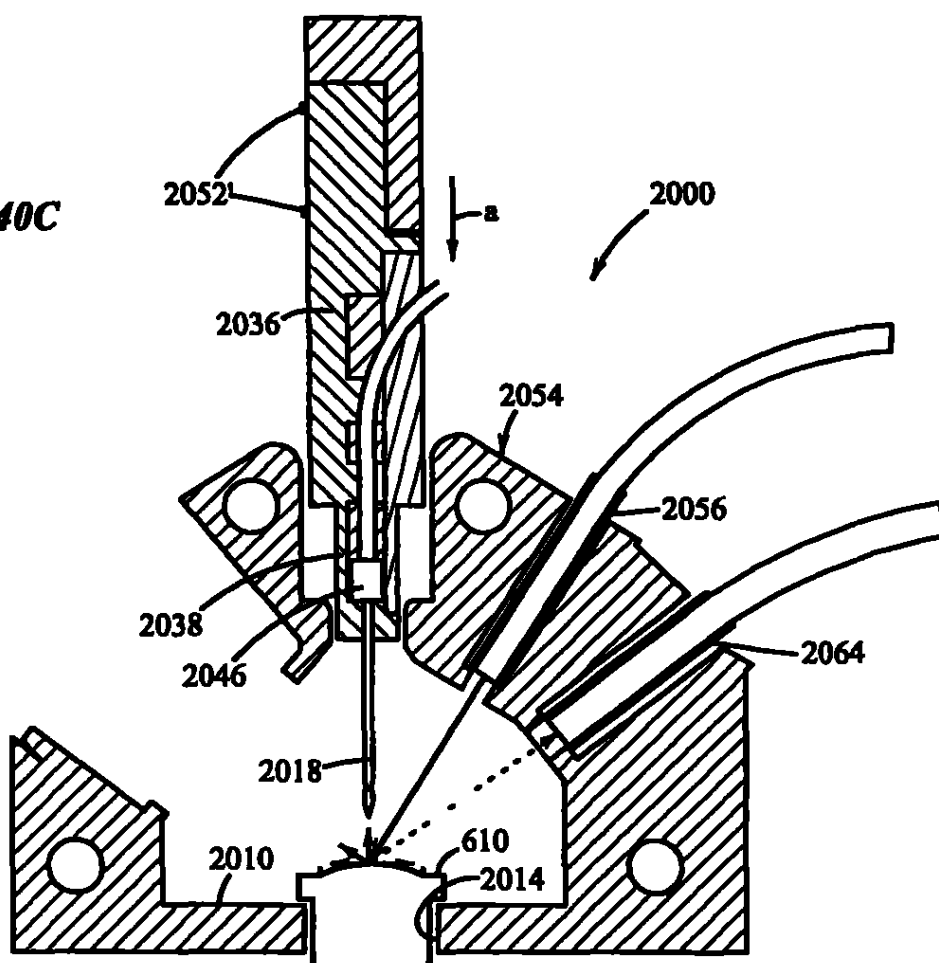


FIG. 41

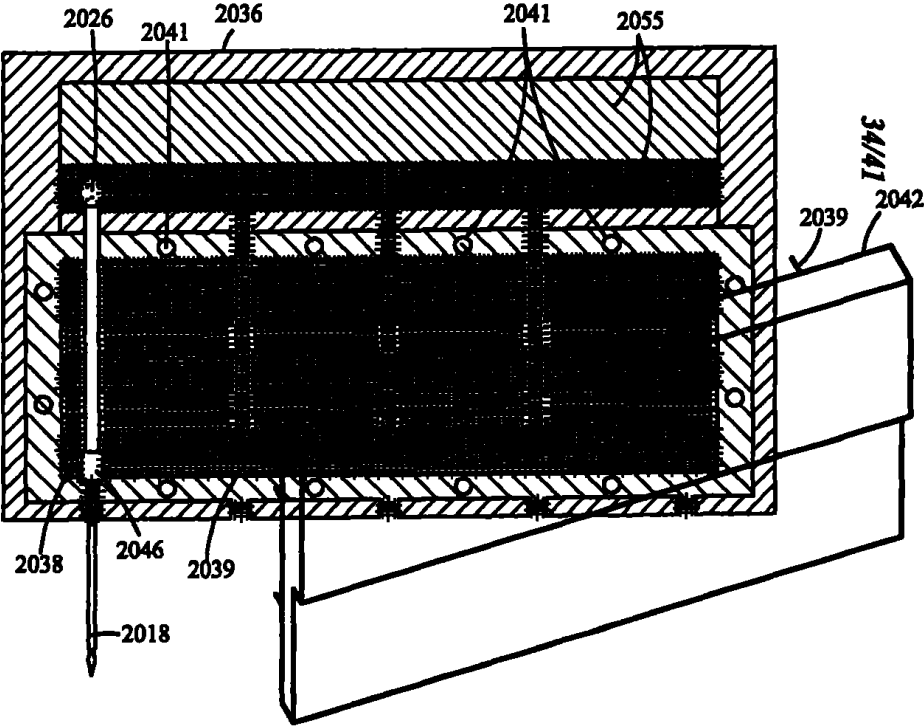


FIG. 42

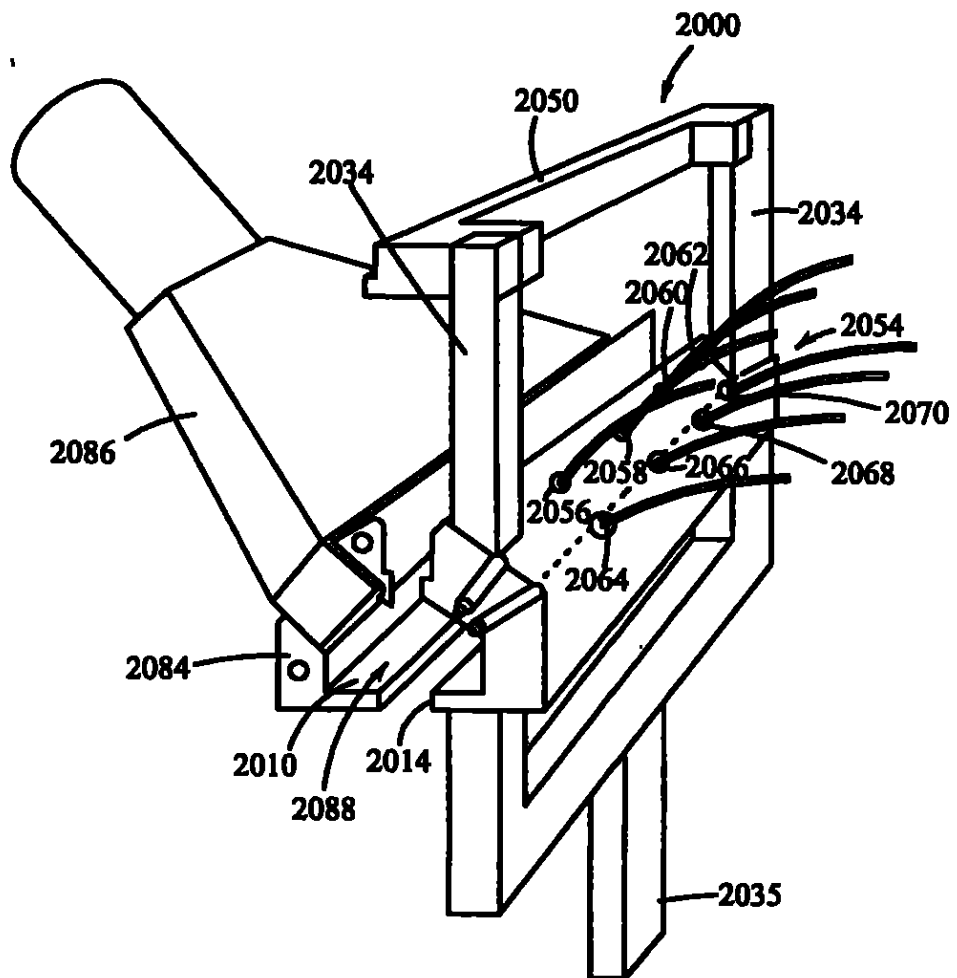
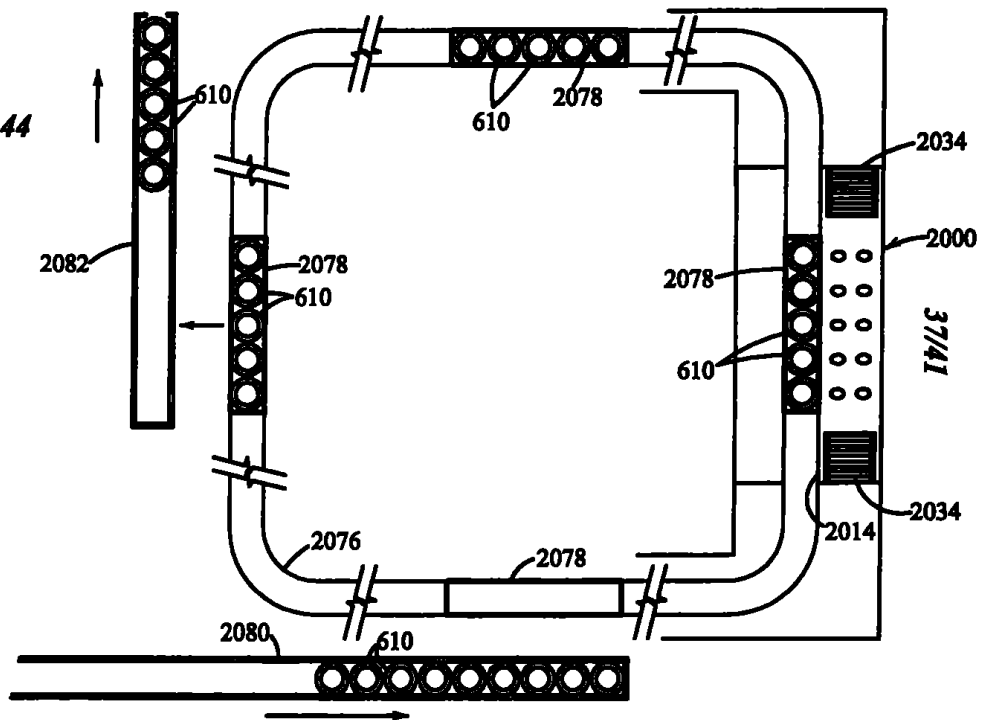


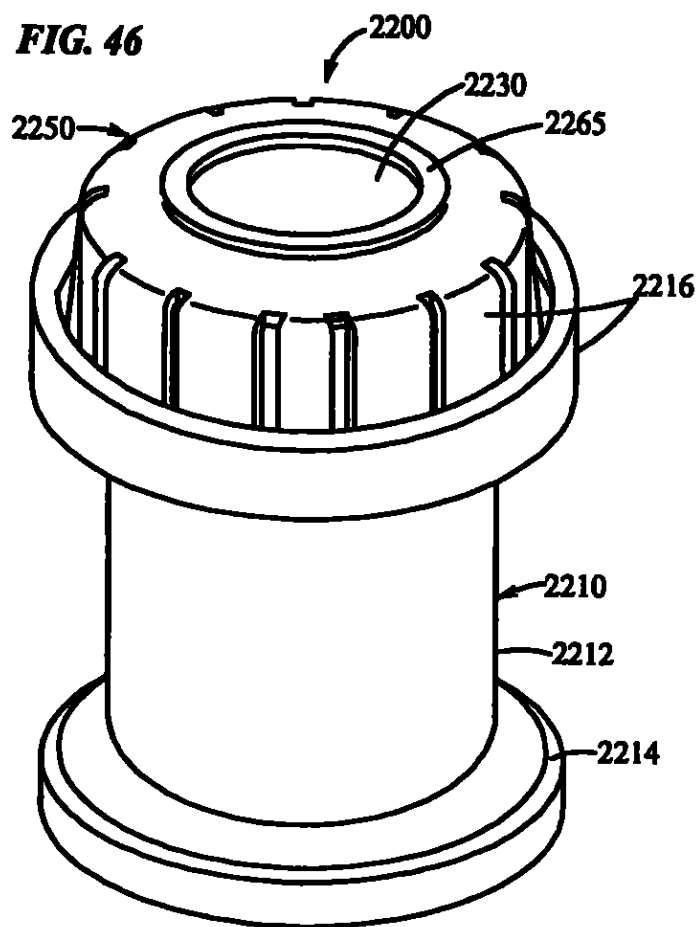
FIG. 44



244

39/41

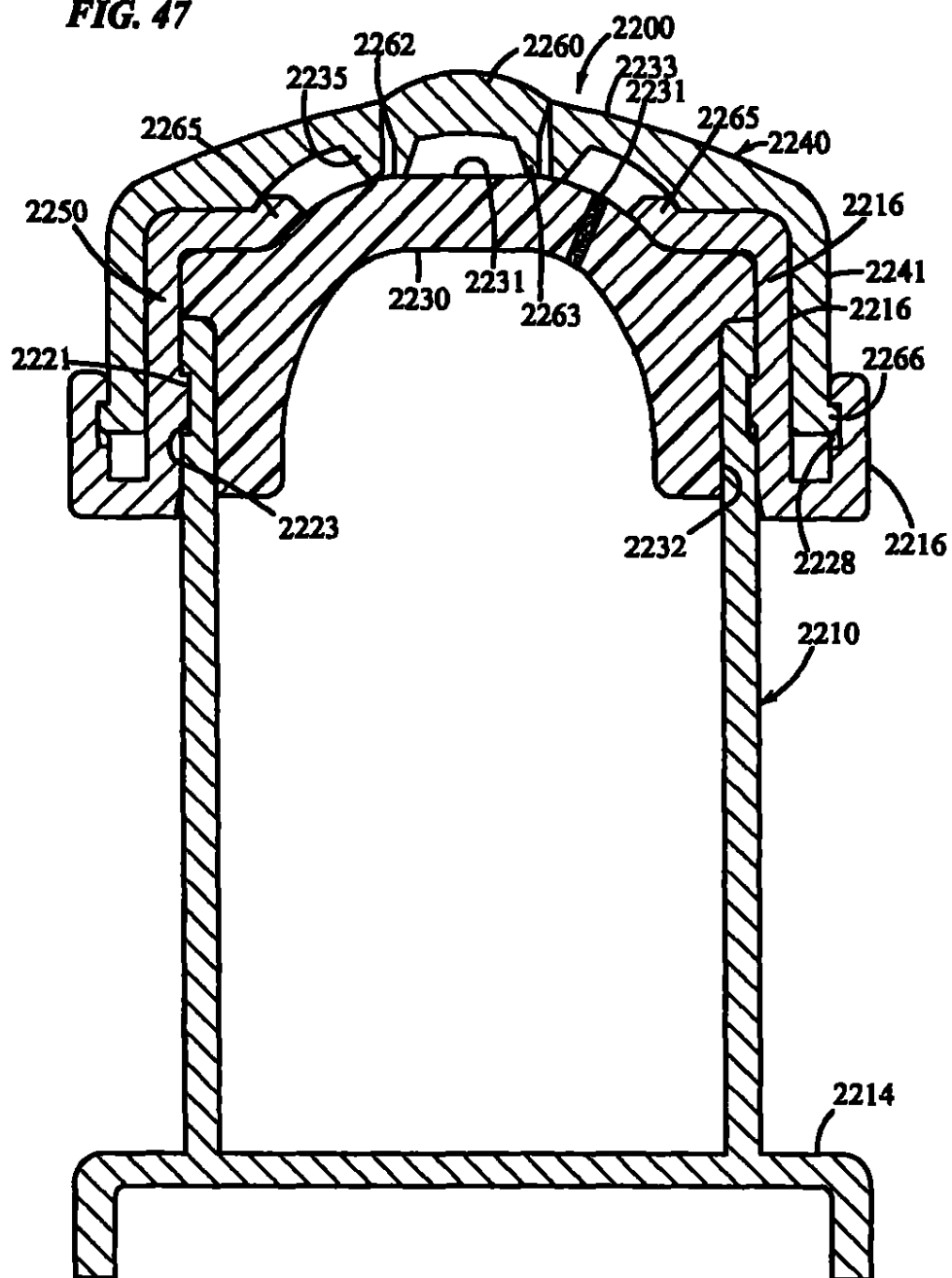
FIG. 46



247

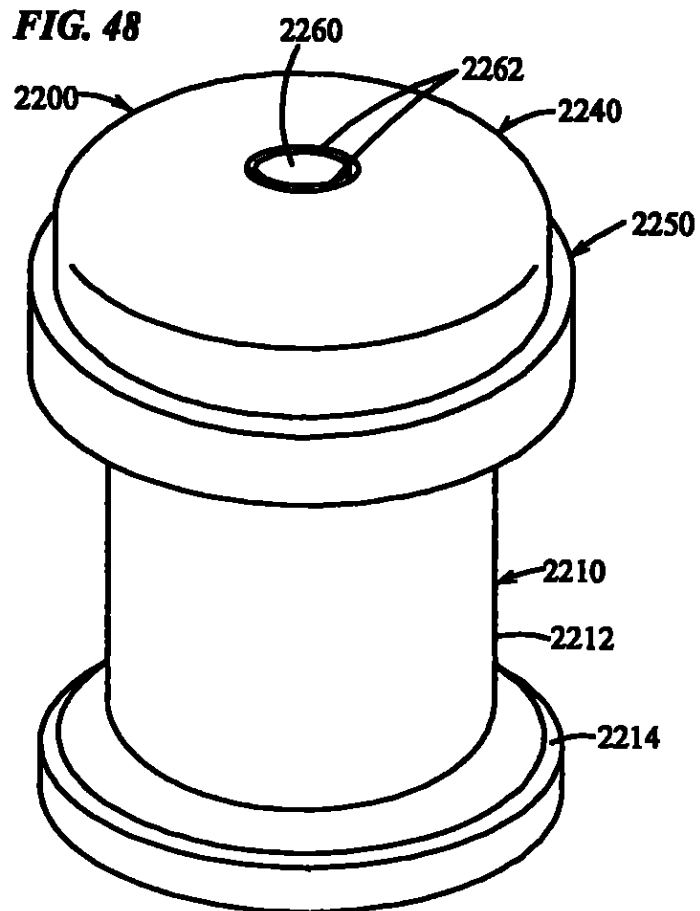
40/41

FIG. 47



41/41

FIG. 48





FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Expediente No		05029 248	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	X 1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMANO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMANO OFICIO		
10	OTROS.		

Observaciones

contiene Arte final

249

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	(✓)
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	(✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(✓)
- Descripción de la invención	()	(✓)
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(✓)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas		
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación grafica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable Claudia M Neiva

Fecha

251 254

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D C ,

Doctora
DILIA MARIA RODRÍGUEZ D' ALEMAN
MEDICAL INSTILL TECHNOLOGIES

Oficio N° 12820

ASUNTO	Radicación N°	05-29248
	Solicitud internacional	PCT/US2003/027545
	Fecha limite inicio fase nacional	04/04/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

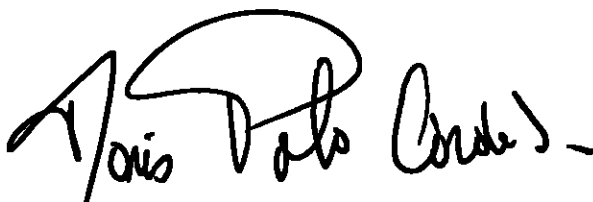
31
6

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que

- Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art 36 2 b) del tratado PCT)
- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante (Art 26-k) Decisión 486)
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica
- El solicitante debe aclarar el numero correcto de inventores, ya que el presentado en la publicación internacional no coincide con los consignados en el formulario de peticion fase nacional

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2 literal e) del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica N° 10 de 2001.



DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la División de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 20 Mayo 2005 202030

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador 334 12 21-2-3-4
Fax 281 31 25 e-mail info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. Colombia