



HU000229782B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **229 782**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 13 00087**(51) Int. Cl.: **B65D 1/02** (2006.01)(22) A bejelentés napja: **2000. 05. 26.****B65B 55/02** (2006.01)(40) A közzététel napja: **2002. 08. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2014. 07. 28.**

(30) Elsőbbségi adatok:

P0201399 **2000. 05. 26.**
99110355.7 **1999. 05. 28.****HU**
EP

(73) Jogosult(ak):

NOVARTIS AG, Bazel (CH)

(72) Feltaláló(k):

dr. Kis, György, Triboltingen (CH)
Kräutler, Eckhard, Dinhard (CH)

(74) Képviselő:

ifj. Szentpéteri Ádám, SBGK Szabadalmi
Ügyvivői Iroda, Budapest(54) **Eljárás sterilizált összenyomható csomagolás előállítására gyógyászati termékhez**

(57) Kivonat

A találmány tárgya eljárás sterilizált összenyomható csomagolás előállítására gyógyászati termékhez, ahol a csomagolás egy polipropilén flakon szerkezet, ahol az eljárás során egy lezárt csomagolás egy autoklávozó kamrába helyezünk, a kamrában a hőmérsékletet és a nyomást megfelelően beállítjuk, majd a kamrában ellennyomást hozunk létre, és ezt számítógép segítségével elektronikusan vezéreljük, amelynek következtében a csomagolás nem deformálódik és nem robban szét, és meghatározott körülmények között nem deformálódik és a termék adagolásához kellően összenyomható marad. A flakon elrendezés egy sapkát tartalmaz, melynek rugalmassági modulusa eltér a flakonétól. A találmány szerinti előnyös, csepegtető feltétellel ellátott flakon folyadékok vagy aeroszolok, de jellemzően különféle folyadékok cseppenként történő adagolására alkalmazható. Az adagolás például laboratóriumokban használt folyékony reagensek, szemeszeti vagy fülészeti készítmények adagolására, orrba juttatandó készítmények és más olyan készítmények adagolására vonatkozik, ahol a folyadékot szabályozott csepegtetéssel kell adagolni.

Eljárás sterilizált összenyomható csomagolás előállítására gyógyászati termékhez

A találmány tárgya csomagolás gyógyászati termékek számára, előnyösen tubus vagy csepegtető feltéttel ellátott flakon folyadékok vagy aeroszolok adagolásához.

Az előnyös, csepegtető feltéttel ellátott flakon különféle folyadékok adagolására, jellemzően cseppenként történő adagolására alkalmazható. Az adagolás például laboratóriumokban használt folyékony reagensek, szemészeti vagy fülészeti készítmények adagolására, orrba juttatandó készítmények és más olyan készítmények adagolására vonatkozik, ahol a folyadékot szabályozott csepegtetéssel kell adagolni.

A technika állásához tartozó, feltéttel ellátott flakon egy összenyomható műanyag flakonból, egy csővégből vagy csepegtető feltétből, amely szorosan illeszkedik a flakonba, és egy sapkából vagy záróvégből áll, amely a flakonra csavarható. A folyadék a flakon megnyomásával cseppenként adagolható, mivel így a folyadék a csepegtető feltéten át kinyomódik. A flakon, a csepegtető feltét és a sapka kis sűrűségű polietilénből készül(a továbbiakban a polietilén helyett a PE rövidítést is használjuk), mert ennek az anyagnak a rugalmassági modulusza elég nagy ahhoz, hogy ha a flakon hengeres oldalfalát újjal megnyomjuk, az edényben levő folyadék áthaladjon a feltét kifolyócsővén.

A gyógyászati termékeknek, előnyösen a szemgyógyászati folyadékoknak meg kell felelniük a sterilizációs követelményeknek, ezért ezeket az oldatokat vagy folyadékokat a technika állása szerint szűrni és autoklávozással sterilizálni kell ahhoz, hogy a flakonba tölthessük. A flakont, a csepegtető feltétet és a sapkát is sterilizálni kell, például etilénoxidos kezeléssel vagy ultraibolya-, gamma- vagy elektronsugárzással. A flakonok megtöltése aszeptikus térben történik. Azután, hogy a flakont megtöltik, a csepegtető feltétet az edény nyakába illesztik, és a sapkát az edényre csavarják, már nem végeznek további sterilizálást. A megtöltött és lezárt flakonokat eltávolítják az aszeptikus térből. Az aszeptikus tér általában olyan helyiség, amelyben csekély levegő-túlnyomás uralkodik, és a helyiség bementé és kimenete zsilipelve van.

Gyógyászati terméken a fentiekben és az alábbiakban előnyösen olyan gyógyászati készítményt értünk, amely vizes és/vagy nemvizes gyógyászati készítmény vagy nemvizes és vizes gyógyászati készítmények elegye, amely előnyösen folyékony oldat, gél vagy kenőcs, ahol a "gyógyászati" megjelölés előnyösen szemészeti, fülészeti és/vagy orron át alkalmazható készítményre vonatkozik.

A flakonok gyógyászati anyagokkal, különösen szemészeti oldatokkal és gélekkel való töltésének standard módszerei nem felelnek meg a European Pharmacopoeia (3. kiadás, 1997) 283. oldalán található előírásoknak és/vagy az EU szabályozásoknak [Committee of Proprietary

Medicinal Products (CPMP), Section 5, Manufacturing Process, Note for Guidance]. Ezen szabályozás szerint a szemgyógyászati folyadékot vagy gélt a tárolásra szolgáló edényben sterilizálni kell, azért, hogy a lehető legnagyobb fokú sterilizációt biztosítsuk. Ha azonban a sterilizálást autoklávban végezzük legalább 121°C-on és legalább 15 percig, a technika állása szerinti kis sűrűségű polietilén flakon deformálódik, például zsugorodik vagy felfúvódik, és a flakon elveszti rugalmasságát, megsérül, részben megolvad, és többé már nem lesz összenyomható.

Az EP-A-0 322 134 sz. közzétételi irat egy bliszter csomagolás végső, túlnyomáson végzett gőz-sterilizálását, melynek során polipropilénből (a továbbiakban PP is) készült összenyomható, gyógyszerrel töltött flakont alkalmaznak. A dokumentum leírja, hogy a sterilizálandó flakonok oly módon vannak megtöltve, hogy a gyógyszerkészítmény enyhén túlfolyik, ezáltal megakadályozzák, hogy a flakonban levegő-zárvány maradjon vissza, mivel az nagyobb nyomást okozna, mint amennyi a gőz-sterilizálási ciklus során keletkezne.

A GB-1,544,260 sz. szabadalmi leírás lezáró flexibilis tartályok, különösen gyógyászati folyadékok tárolására alkalmazott zacskók nyomás alatti sterilizálását ismerteti autoklávban, ily módon szabályozva az autoklávban a belső hőmérsékletet és nyomást, a flexibilis tartály méretétől és anyagától függően.

Az US 4,150,744 sz. szabadalmi leírás polimer tartályt ismertet oxigén-érzékeny folyékony gyógyszerek számára, ahol a polimer tartályt egy gázt és fényt át nem eresztő borítékba zárják, amely boríték egy három-rétegű, nylon-alumíniumfólia és PP laminátum. Ez a leírás nem tesz említést autoklávozásról.

A találmány célja, hogy olyan gyógyászati csomagolást, előnyösen csepegtető feltéttel ellátott flakont vagy tubust bocsássunk rendelkezésre, amely gyógyászati termékkel, előnyösen szemészeti oldattal vagy géllal van töltve, és amely megfelel a European Pharmacopoeia előírásainak és/vagy az EU szabályozásoknak, mivel az autoklávozás után az edény lényegében nem deformálódik és kellően összenyomható marad ahhoz, hogy a folyadék adagolható legyen.

A találmány megoldja a feladatot az 1. igénypontban feltüntetett jellemzőkkel. További előnyös kialakítási jellemzőkkel kapcsolatban az aligénypontokra utalunk.

Azzal, hogy a csomagolás anyagaként egy speciális polipropilént alkalmazunk, a csomagolás megfelel a European Pharmacopoeia előírásainak és/vagy az EU szabályozásoknak. A polipropilén e speciális fajtájából készült csomagolások hőállóak és megtartják a formájukat és összenyomhatóságukat az autoklávozás után. Ezért a fogyasztó a flakon összenyomásával a gyógyászati terméket az flakontól tudja cseppenként adagolni. A találmány előnyösen olyan tubusra vagy csepegtető feltéttel ellátott flakonra vonatkozik, amely kellően összenyomható ahhoz, hogy a szemészeti oldatot vagy gélt a tubus vagy flakon összenyomásával adagolhassuk.

A találmány példája egy csepegtető feltéttel ellátott flakon amely egy összenyomható flakontól, amelyen egy csepegtető feltét van, és a feltét úgy van kialakítva, hogy szorosan il-

leszkedjen az edény nyakrészébe, és egy sapkából áll, amely úgy van kialakítva, hogy illeszkedjen a csepegtető feltétéhez, és van egy menetes része, amely a nyakrészre csavarható. A csepegtető feltétnek van egy kifolyócső része, amelyen át a folyadék kifolyhat a flakomból a nyíláson keresztül. A folyadék adagolása úgy történik, hogy eltávolítjuk a sapkát, ujjal összenyomjuk a flakon hengeres oldalfalát, aminek hatására a folyadék áthalad a kifolyócsövön. Biztonsági célokból a csepegtető feltéttel ellátott edény el van látva egy zsugorodó gallérral vagy hőálló gyűrűvel.

A flakon speciális polipropilénből, előnyösen Appryl 3020 SM 3 típusú polipropilénből készül. A flakon alakja hasonló a technika állása szerinti flakon alakjához, azzal az eltéréssel, hogy a fenék előnyösen konkáv kialakítású, elsősorban az autoklávozás alatti deformálódás, például zsugorodás vagy szétrobbanás elkerülése céljából. A konkáv kialakításnak tulajdoníthatóan az a nyomásérték, amelynél a fenék deformálódik, lényegesen magasabb. Természetesen másféle bordázás, bemélyedés, horony vagy vájat is kialakítható a fenéken vagy az 9 oldalfalon annak érdekében, hogy a flakon az autoklávozási művelet alatt stabilabb legyen. A csepegtető feltét anyaga is speciális polipropilén, előnyösen Appryl 3020 SM 3. Így az autoklávozási művelet nem okoz olyan problémát, ami szivárgáshoz vezetne, sőt, ha a flakon és a csepegtető feltét anyaga azonos, akkor ezek az autoklávozás alatt egy kicsit össze is tapadnak. A polipropilén eléggé merev anyag, így nehéz a csepegtető feltétet a flakon nyakrészébe szorosan illeszteni, ezért a csepegtető feltét kialakítása olyan, amely elősegíti, hogy az illeszkedjen a flakonba. A csepegtető feltét illeszkedő része, ami biztosítja, hogy a csepegtető feltét a flakon nyaki részébe illeszkedjen, a felső részén hengeres, az alsó részén pedig kúpos kialakítású. A csepegtető feltét illeszkedő része záró felületként el van látva egy gallírral. A sapka a flakon menettel ellátott nyakrészére csavarható. A csepegtető feltéttel ellátott flakon lezárására szolgáló sapka anyaga előnyösen nagy sűrűségű polietilén, különösen HDPE GC 7260 típusú polietilén. A sapka előállítható polipropilénből is, de ebben az esetben előfordulhat, hogy az autoklávozási művelet közben a csepegtető feltét és a sapka annyira összetapad, hogy utána nehéz kinyitni a flakont, vagy a csepegtető feltét megsérül a flakon kinyitása közben. Ha a sapka nem polipropilénből készül, hanem előnyösen nagy sűrűségű polietilénből, az összetapadás vagy egyéb károsodás veszélye elkerülhető, mert a két anyag rugalmassági modulusza eltérő.

A polipropilén flakon falvastagsága jellemzően 0,3 mm és 0,6 mm közötti, előnyösen 0,45 mm. Ha a fal túl vékony, akkor a flakon kevésbé stabil. Ha a fal túl vastag, akkor a flakon túlságosan merev, és kevésbé nyomható össze. A falvastagság előnyösen kisebb, mint a technika állásához tartozó polietilén flakonoké, ezért jóval kevesebb anyag kell a flakon öntéséhez, ami előnyösen fröccsöntés.

Az autoklávozási műveletet előnyösen olyan körülmények között végezzük, hogy a poli-propilén flakonok ne károsodjanak, így ne zsugorodjanak vagy robbanjanak fel. Mivel a flakont megtöltöttük a gyógyászati folyadékkal vagy géllal, előnyösen szemészeti folyadékkal vagy gél-

lel, a lezárt flakont autoklávozó kamrába helyezzük. A jelen találmány szerinti flakonok megtöltésén általában azt értjük, hogy a flakont a szokásos módon, például úgy töltjük meg, hogy a flakon felső részén marad valamennyi levegő. Minthogy az egész flakont sterilizáljuk, már nincs szükség arra, hogy az edény töltését és lezárását aszeptikus körülmények között végezzük. Amint az a technika állásából ismert, az autoklávozó kamra gőzzel működik. A kamrában a hőmérséklet és a nyomás időben változik. A kamrában általában egy vagy két gőzbevezető cső és jellemzően több hőmérsékletérzékelő van, így a hőmérséklet változása követhető. A hőmérséklet előnyösen nagyon gyorsan beállítható, ha korrekcióra van szükség.

A kamra el van látva olyan szerkezettel, amely ellennyomást hoz létre az autokláv kamrájában. A nyomás is nagyon gyorsan utána állítható, ha korrekcióra van szükség. Az ellennyomást elektronikusan, számítógépes vezérléssel szabályozzuk. A nyomás beállítása előnyösen arra szolgál, hogy elkerüljük a flakon szétrobbanását. Miután a flakont a kamrába helyezzük, a hőmérséklet általában szobahőmérsékletre 121°C-ra, a nyomás pedig általában légköri nyomásról a sterilizálás folyamatára jellemző maximális értékre emelkedik. A nyomásérték megválasztása általában a flakon formájától függ.

Az 5 ml-es flakon esetében 2700 mbar, a 10 ml-es flakon esetében pedig ennél nagyobb, 3200 mbar nyomást alkalmazunk. Mivel az 5 ml-es flakonok merevebbek mint a 10 ml-esek, kisebb nyomást kell alkalmazni a flakon szétrobbanásának elkerülésére. Az autoklávozási művelet elején a hőmérséklet meredeken emelkedik, míg a nyomás gradiens közel állandó marad a maximális érték eléréséig. A sterilizálás alatt a nyomás és a hőmérséklet állandó. A sterilizálás befejeződésével a hőmérséklet és a nyomás is folyamatosan csökken. Az autoklávozás művelete összesen csaknem egy órát vesz igénybe. Miután a kamrában a nyomás elérte a légköri nyomást, a hőmérséklet pedig a szobahőmérsékletet, a kamrát kinyitjuk, és a sterilizált flakonokat kivesszük a kamrából.

Több kísérleti autoklávozási program mutatta, hogy 121°C-on 20 percig végezve az autoklávozást a fentiekben leírt autoklávozási program szerint, nem figyelhető meg a polipropilénből készült, csepegtető feltéttel ellátott flakon deformálódása, azaz zsugorodása vagy szétrobbanása. Ahhoz, hogy egy 5 ml-es flakon mérete az eredeti méretnél 2 mm-rel kisebb legyen, általában 9 N erő szükséges. 10 ml-es flakon esetében ugyanehhez 14 N erő szükséges. Összehasonlítás céljából meg kell említenünk, hogy a technika állása szerinti polietilén flakonok összenyomhatósága körülbelül azonos, közelebbről az 5 ml-es polietilénflakoné valamivel kisebb, a 10 ml-es flakoné valamivel nagyobb a találmány szerinti megfelelő méretű flakonokénál. A fogyasztó szempontjából ez gyakorlatilag nem jelent különbséget.

A flakon záródását autoklávozás előtt és után vizsgálva azt találtuk, hogy a záródás összhangban van a gyógyszerészeti előírásokkal. A találmány szerinti flakont 4 héten át 80°C-on tároltuk, és az O₂- és H₂O-gát vizsgálata azt mutatta, hogy a kapott értékek (a flakon vékonyabb fala ellenére) nem különböznek a technika állásához tartozó polietilénflakonra kapott

értékektől. A baktérium toxicitásra vonatkozó vizsgálatok szerint a polipropilén flakonok esetében nem mutatható ki toxicitás. A technika állásához tartozó polietilén flakonok falvastagsága jellemzően kétszerese a találmány szerinti polipropilén csomagolásának (polipropilén flakonokénak).

Ezért a találmány gyógyszerészeti termékekhez, különösen szemgyógyászati oldatokhoz és gélekhez olyan csomagolást, különösen tubust vagy csepegtető feltéttel ellátott flakont bocsát rendelkezésre, amely a terméknek a csomagolásba való töltése után a találmány szerint egészében autoklávozással sterilizálható. A csomagolás az autoklávozás után is megtartja összecsomósíthatóságát, ami a fogyasztó szempontjából fontos, különösen a folyadéknak vagy a gélnek a csomagolásból való adagolásakor. A találmány szerinti autoklávozás után nem figyelhető meg a csomagolás deformációja. Ez azt jelenti, hogy a találmány szerinti csomagolás, különösen a szemgyógyászati oldattal, géllal vagy kenőccsel töltött, csepegtető feltéttel ellátott flakon megfelel a European Pharmacopoeia (3. kiadás, 1997) és vagy a fent említett EU irányelvek előírásainak, ami a biztonság magasabb szintjét jelenti.

A találmány szerinti csomagolás előállításához alkalmazott polipropilén anyag fizikai és kémiai tulajdonságai megfelelnek a European Pharmacopoeia (3. kiadás, 1997) 1998-ban készült kiegészítésében található előírásoknak. Ez különösen vonatkozik a találmány szerinti polipropilén anyagban levő adalékanyagokra is.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás sterilizált összenyomható csomagolás előállítására gyógyászati termékhez, ahol a csomagolás egy polipropilén flakon szerkezet, mely a következő lépéseket foglalja magában:

lezárt csomagolás behelyezése egy autoklávozó kamrába,

a kamrában a hőmérséklet és a nyomás időbeli változásának beállítása a csomagolás anyaga által megszabott előfeltételeknek megfelelően, ahol

a kamrában ellennyomást hozunk létre, és ezt számítógép segítségével elektronikusan vezéreljük, és

az ellennyomás következtében a csomagolás nem deformálódik és nem robban szét, és amely 121°C-on 20 percig autoklávoztatást végezve nem deformálódik, így zsugorodik vagy szétrobban, és a termék adagolásához kellően összenyomható marad, azzal jellemezve, hogy a flakon elrendezés egy sapkát tartalmaz, melynek rugalmassági modulusa eltér a flakonétól.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, ahol a polipropilén fizikai és kémiai tulajdonságai megfelelnek a European Pharmacopoeia (1997. 3. kiadás) 1998-ban készült kiegészítése szerinti előírásoknak.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, ahol a flakon egy műanyag csepegtető feltétet tartalmaz.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, ahol a flakonnak van egy nyakrésze, amelynek van egy kívül menetes része és egy külső karimája, ami meghatározza a flakon nyílását, és egy csepegtető feltét szivárgásmentesen illeszkedik az edény nyílásához, és rendelkezik egy adagolásra szolgáló kifolyócsővel, amely lehetővé teszi, hogy a flakonban lévő folyadék áthaladjon a csepegtető feltét nyílásán, és a sapka belül menetes, hogy a nyakrész külső menetes részére csatlakoztatható legyen.

5. A 3. vagy 4. igénypont szerinti eljárás, ahol a flakon Appryl 3020 SM 3-ból, a csepegtető feltét Appryl 3020 SM 3-ból készül.

6. A 3-5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, ahol a flakon fenekének kialakítása konkáv.

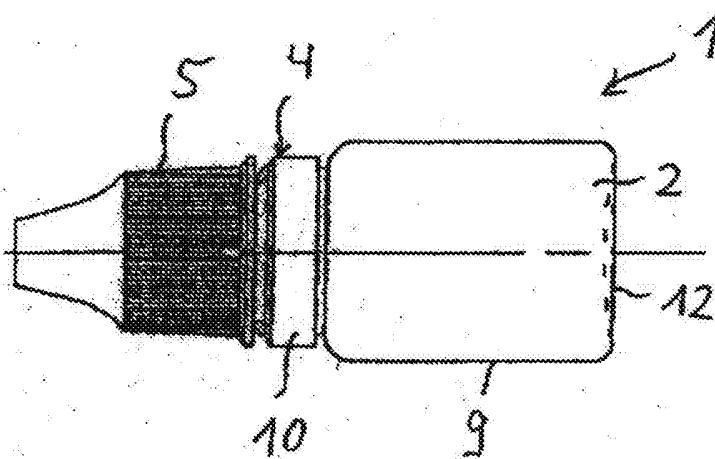
7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, ahol a csomagolás, különösen a flakon falvastagsága 0,3 és 0,6 mm közötti.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, ahol a csomagolás falvastagsága 0,45 mm.

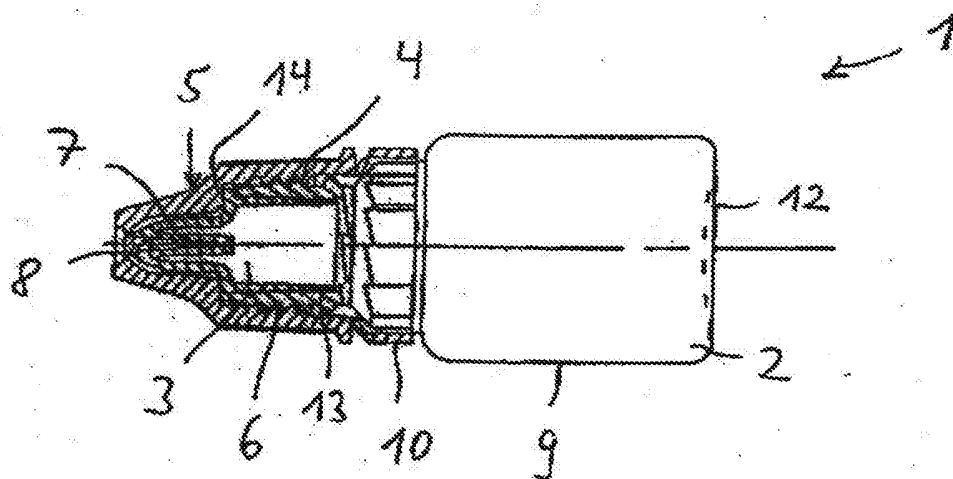
9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, ahol az alkalmazott nyomást a sterilizálendő csomagolások méretének megfelelően állítjuk be.

10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, ahol a flakon oly módon van töltve, hogy - például a flakon felső részén - valamennyi levegő marad.

A meghatalmazott:



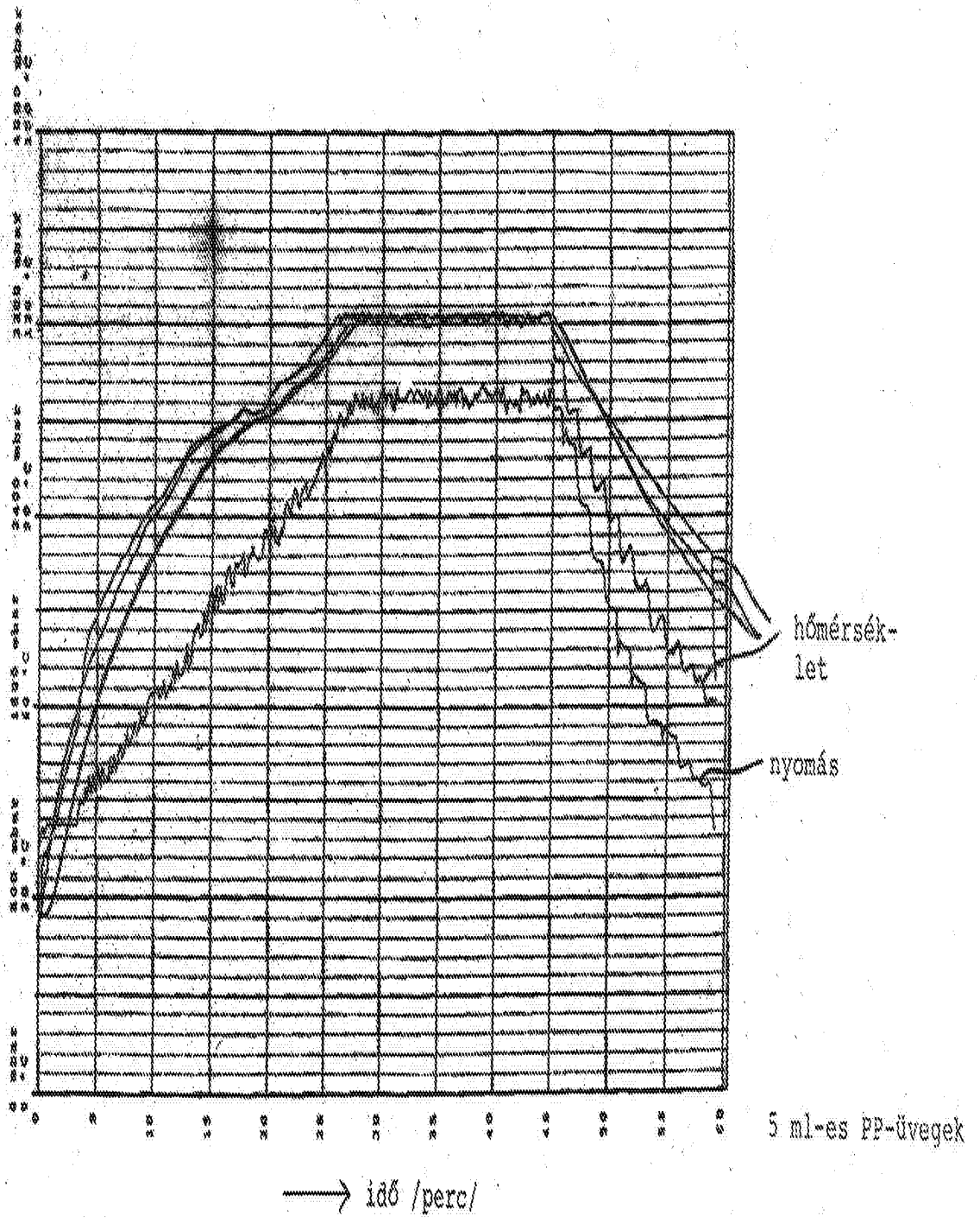
1. ábra



2. ábra

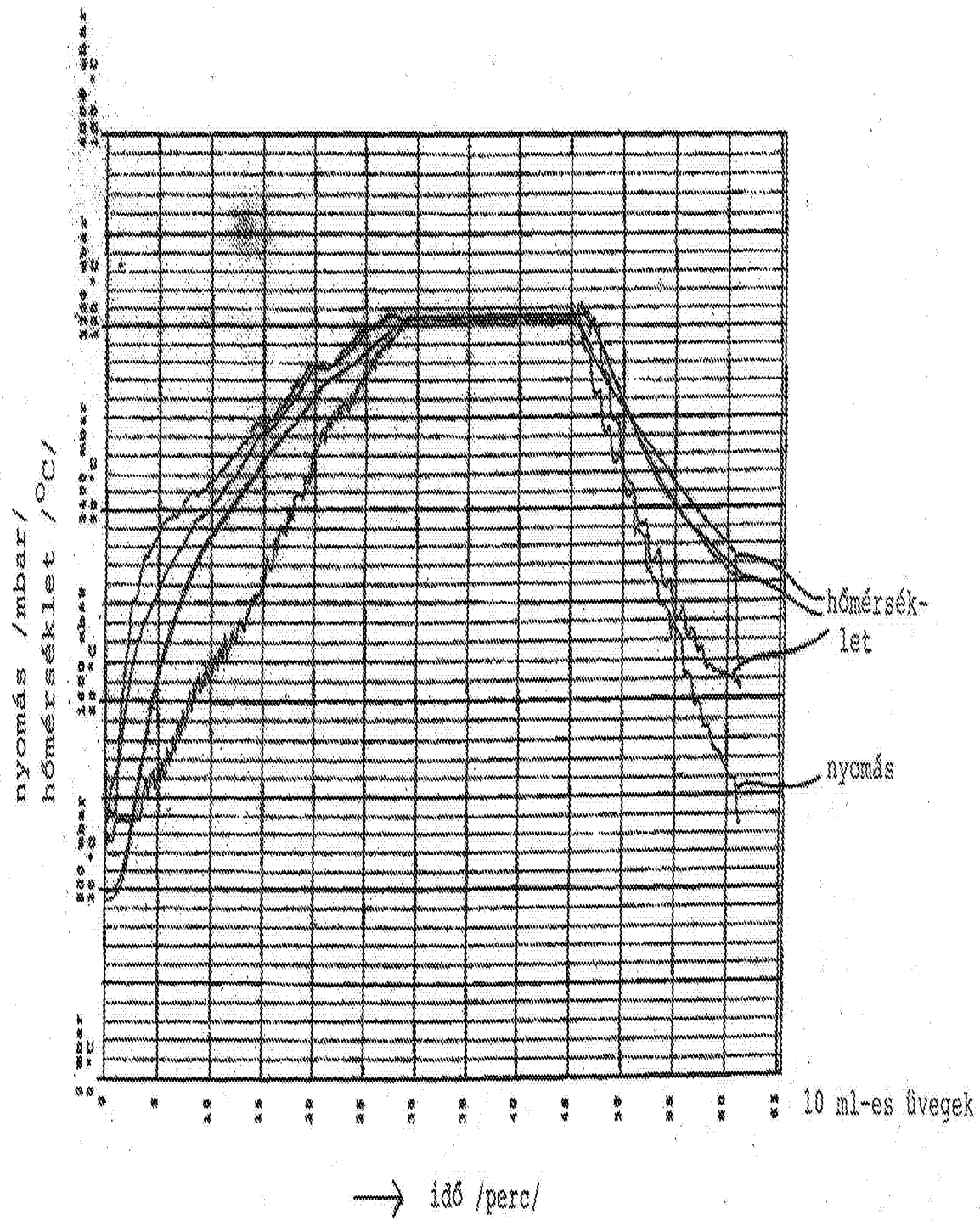
3/6

nyomás /mbar/
hőmérséklet /°C/

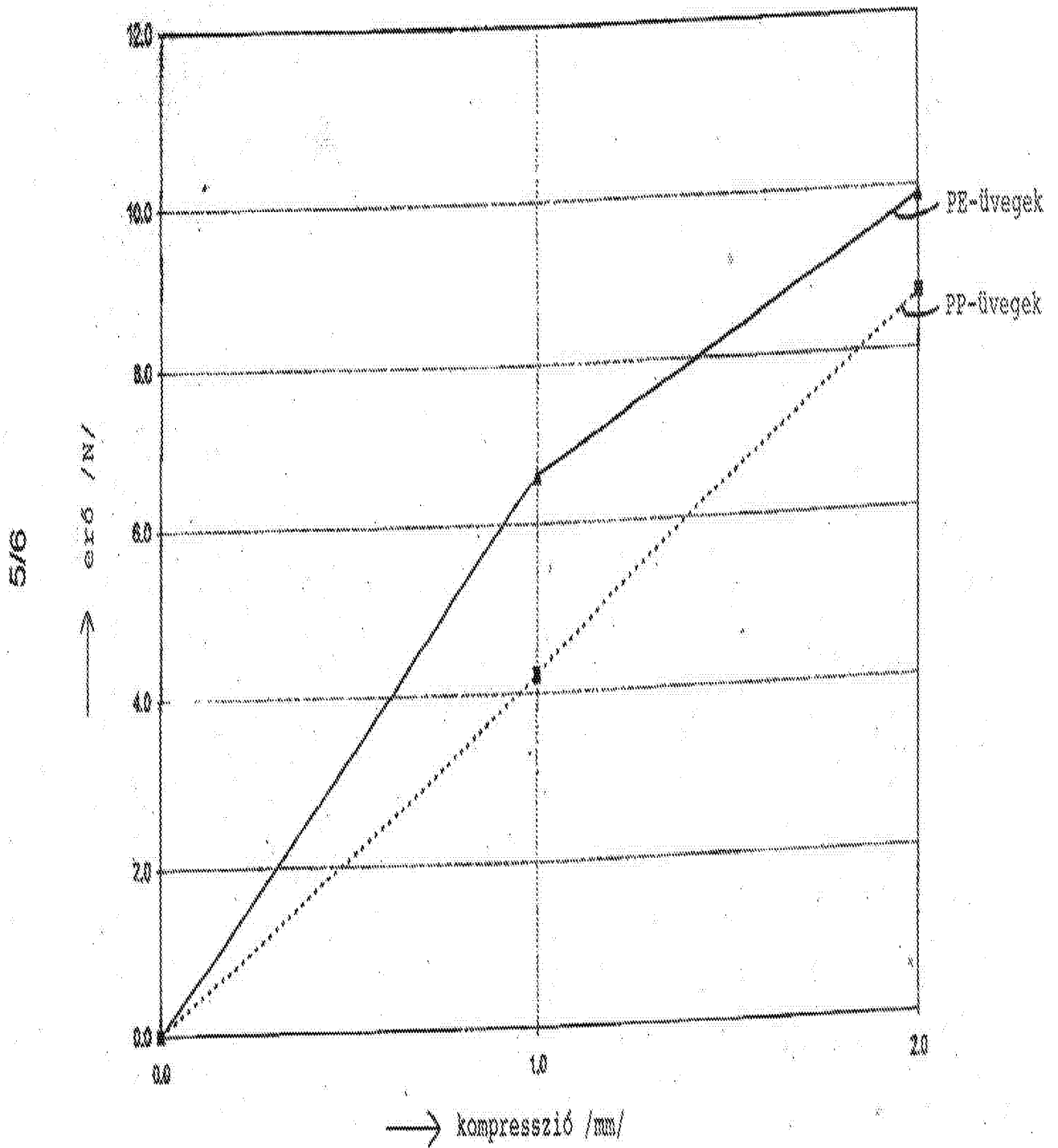


3. ábra

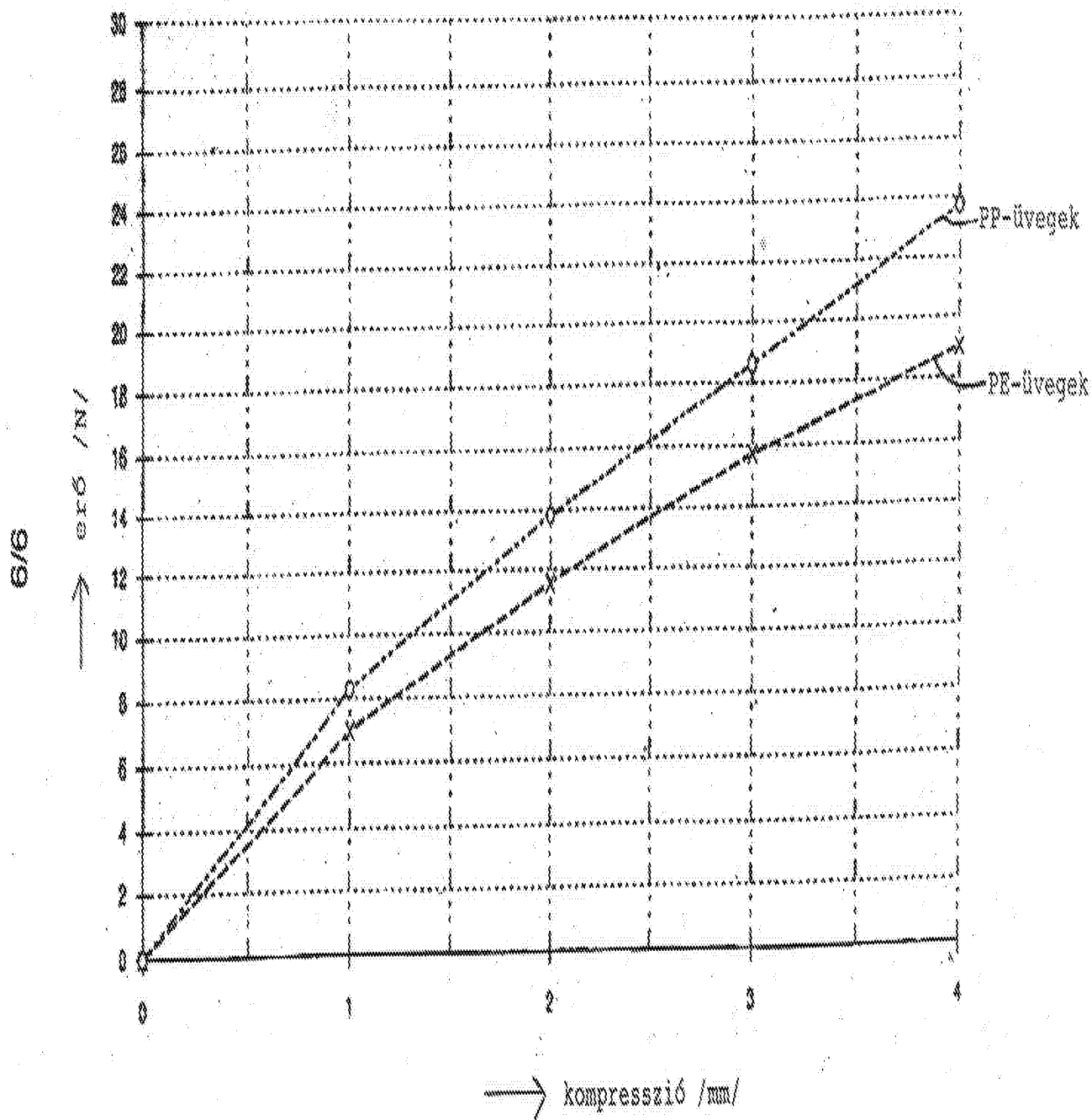
4/6



4. ábra



5. ábra



6. ábra