

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) **BG**

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) **64946 B1**

(51) Int. Cl.

B 65 D 79/02 (2006.1)

G 01 N 31/22 (2006.1)

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 108682/2004

(22) Заявено на 19.01.1999

(24) Начало на действие
на патента от: 21.07.1997

Приоритетни данни

(31) 9602818-8 (32) 19.07.1996 (33) SE
60/023,222 05.08.1996 US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 4 на 30.04.2005

(45) Отпечатано на 31.10.2006

(46) Публикувано в бюлетин № 10
на 31.10.2006

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. № 103098

(73) Патентоприитежател(и):

FRESENIUS KABI AB,
SE-75175 UPPSALA, RAPSGATAN 7 (SE)

(72) Изобретател(и):

Ake Stenholm, Upplands-Vaesby
Lars Karlsson
Anders Loefgren, Haegersten
Bo Nystroem, Sollentuna
Otto Skolling, Solna (SE)

(74) Представител по индустриална собственост:

Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:

PCT/SE1997/001303, 21.07.1997

(87) № и дата на PCT публикация:

WO1998/003866, 29.01.1998

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ПРОЗРАЧЕН ГЪВКАВ КОНТЕЙНЕР И КОНТЕЙНЕР, ПОЛУЧЕН ПО ТОЗИ МЕТОД

(57) Изобретението се отнася до метод за получаване на прозрачен гъвкав контейнер и до контейнер, получен при използване на този метод.

17 претенции, 4 фигури

BG 64946 B1

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ПРОЗРАЧЕН ГЪВКАВ КОНТЕЙНЕР И КОНТЕЙНЕР, ПОЛУЧЕН ПО ТОЗИ МЕТОД

Област на техниката

Настоящото изобретение се отнася до метод за получаване на прозрачен гъвкав контейнер и до самия контейнер.

Предшестващо състояние на техниката

Във фармацевтичната индустрия е особено желателно разработването на контейнери от полимерни материали, които да заместят традиционните стъклени контейнери, с цел да се осигури изразходването на по-малко средства и евтини и по-удобни опаковъчни системи. Съществува обаче значителен технически проблем при разработването на сигурни и евтини контейнери от полимерни материали, които могат да заместят стъклените като бариерен конструктивен материал срещу въздействията на околната среда и които да бъдат съвместими с редица течности, в това число лиофилни мастни емулсии за парентерално лечебно хранене. Налице са редица опити да бъдат въведени полимерни материали за такива липофилни средства, но проблемите с разграждането от проникващия кислород и мигрирането на компонентите от полимерния материал в съхраняваната течност, особено след стерилизация с пара в условията на автоклавна обработка, не позволяват широката им употреба в търговската сфера.

Контейнер за продължително съхранение на течности, предназначени за парентерално прилагане, е разкрит в BG 62847 с приоритет от SE 9601348 от 10.04.96 г., включен тук за позоваване. При внимателен подбор на полимерните материали този тип контейнер може да издържи на парова стерилизация след окончателното му напълване и асемблиране, създавайки по този начин бариера срещу кислорода от околната среда и защитавайки чувствителните към кислородна деструкция елементи по време на съхранението, без да съдържа какъвто и да е несъвместим с липидите материал. Този контейнер се състои от вътрешен контейнер, притежаващ едно или повече отделения за съхранение на лекарствата, които лесно могат да бъдат смесени непосред-

ствено преди прилагането им, поставен в практически херметична външна обвивка. В пространството между вътрешния контейнер и външната обвивка е вложен абсорбиращ кислород да състав, който поглъща остатъчния кислород и малките количества кислород, проникващи през външната опаковка. За подобряване сигурността на продукта между външната обвивка и вътрешния контейнер може да бъде поставен кислороден индикатор, чрез който по промяната на цвета визуално да се установи проникването на кислород през прозрачната външна обвивка. Съществува изискване, особено за такива чувствителни на кислород продукти като парентералните лечебни храни, които съдържат полиненаситени мастни киселини и някои аминокиселини, да има проста и надеждна индикация за целостта на продуктите, тъй като много от пациентите, зависими от такава терапия, са принудени сами да ги прилагат в домовете си, като си ги доставят в контейнери.

Очевидно, все още има нужда от подобрения в методите за получаване на прозрачни гъвкави контейнери за съхранение на течни парентерални храни и на чувствителни към кислород парентерални лекарства, предвидени за парова стерилизация след крайното им асемблиране.

Техническа същност на изобретението

Обект на изобретението е метод за получаване на прозрачен гъвкав контейнер, който дава визуална индикация, когато съхраняваните в него лесно увреждащи се течности бъдат изложени на действието на кислорода от околната среда, като методът включва последователните етапи на:

а) асемблиране заедно с прозрачна херметична външна запечатваща обвивка в контролирана атмосфера на:

(i) основен контейнер, направен от частично пропускащ кислорода материал, напълнен с посочените течности, заедно с

(ii) абсорбиращ кислорода състав и

(iii) кислороден индикатор за определяне нивото на проникване на кислород в контролирана бедна на кислород атмосфера, съдържащ цветен състав, който включва агент, състоящ се от пирогалолови единици, сол на желязо(II) и киселина в комбинация с носител, и притежа-

ващ обратима цветна реакция.

б) запечатване на херметичната обвивка към гъвкавия контейнер; и накрая

с) подлагане на контейнера на стерилизация.

В едно изпълнение на метода от изобретението солите на желязо (II) са избрани от групата, включваща желязо(II) сулфати, желязо(II) ацетат, желязо(II) нитрат, желязо(II) хлорид и желязо(II) трифлуороацетат. Солите на желязо (II), приложими в настоящото изобретение, трябва да бъдат лесно разтворими, за да се избегне образуването на утайки от слабо разтворими комплекси с другите компоненти на цветния състав.

В друго изпълнение на метода от изобретението агентът, съдържащ пирогалолови единици, е танин с естествен, синтетичен или полусинтетичен произход. Агентът, съдържащ пирогалолови единици, е склонен към комплексно свързване с желязо(III), образувайки по този начин цветен продукт. Той може да включва пирогалолови производни, за предпочитане галова киселина и нейни производни, по-специално различни естери на галовата киселина. Могат обаче да бъдат използвани и чисти пирогалол или галова киселина (която е карбоксилиран пирогалол), особено, когато токсичността на пирогалолола може да бъде контролирана или е с ограничена важност. Едно подходящо средство е танинът с естествен, синтетичен или полусинтетичен произход, съдържащ естерни мостове в решетката между множеството единици галова киселина.

В друго изпълнение на метода от изобретението в цветния състав е използвана органична киселина, съдържаща най-малко две карбоксилни групи. Киселинният компонент за предпочитане е избран така, че да се избегне образуването на слабо разтворими комплекси с железните йони, като не трябва да бъде силен, за да се избегне хидролизирането на агента, съдържащ групи на галовата киселина до свободна галова киселина, тъй като това може да видоизмени предвидените цветни характеристики на състава.

В едно предпочитано изпълнение органичната киселина е с обща формула $\text{HOOC}-(\text{CR}_1\text{R}_2)_n-\text{COOH}$, където $n = 1-4$, R_1 е водород или хидроксилен радикал, и R_2 е водород или карбоксилен радикал.

В друго предпочитано изпълнение на изоб-

ретението с цел да се постигне обратима промяна на цвета, като киселинен компонент в цветните състави е избрана алфа-хидроксис киселина, притежаваща най-малко две карбоксилни групи като лимонената киселина.

От изложената информация следва, че за цветния състав е възможно да се подберат алтернативни функционални желязо(II) соли и киселини с подходяща сила. Най-предпочитаният обаче цветен състав съгласно настоящото изобретение съдържа желязо(II) сулфат или желязо(II) сулфат хептахидрат като желязо(II) сол и лимонена киселина 1-хидрат като киселина.

В едно предпочитано изпълнение на изобретението методът включва цветен състав, който се състои от (A) желязо(II) сулфат или желязо(II) сулфат хептахидрат, (B) танин като агент, съдържащ пирогалолова единица и (C) лимонена киселина или лимонена киселина 1-хидрат, евентуално в комбинация с подходящ носител.

В друго изпълнение на изобретението количествата на компонентите (A), (B) и (C) в изобретения състав са за предпочитане в следните съотношения: (A):(B) е между 4:1 и 1:2 и (C):(B) е между 6:1 и 1:1.

В друго изпълнение на изобретението носителът е предимно набъбващо на студено нишесте. В едно повече предпочитано изпълнение носителът е нишестен пропиленоксиден етер, който дава състав със стабилен вискозитет и действа като пълнител. Възможно е в съставите да бъдат въведени - и като добавки и като заместители на нишестето, също и други сгъстители, например карбоксиметилцелулоза (СМС), и разредители, осигуряващи на състава желан вискозитет или адхезия.

Според друго изпълнение на изобретението използваният в метода кислороден индикатор притежава обратима цветна реакция. Когато е изложен на въздуха от заобикалящата го среда, един предпочитан цветен състав след известно време променя цвета си. В бледожълтите първоначално състави, желязо(II) сулфатът се окислява на въздуха до желязо(III), което реагира с ароматната система на танина, предизвиквайки промяна на цвета до черен вследствие образуваните комплекси между желязо(II) и танина. Първоначално съставът има бледожълт цвят, дължащ се основно на танина. Изложено на действието на кислорода, желязото се окислява до

желязо(III), което започва да реагира с ароматната система на таниновите молекули, водейки до появата на зелен и впоследствие на черен цвят. Важна особеност на използвания в изобретения метод цветен състав е обратимостта на цветната му реакция. В свободна от кислород атмосфера системата може да се върне обратно към първоначалния си бледожълт цвят чрез последваща редукция на железните йони.

Механизмът на цветната реакция може да бъде обяснен с това, че единиците от галова киселина в танина могат да дадат относително стабилни пирогалолови аниони, които могат или да образуват черен комплекс с Fe(III) или да реагират с кислорода, образувайки радикал. Ради-
каловата пирогалолова единица също може да реагира с Fe(II) до образуването на черен на цвят комплекс. Чрез вариране количеството на лимонената киселина може да се контролира времето за промяната на цвета.

Използваните в метода от настоящото изобретение кислородни индикатори, се състоят от споменатите по-горе цветни състави, евен-туално комбинирани с носител.

В едно особено предпочитано изпълнение на изобретението кислородният индикатор е затворен в пропускащ кислород полимерен материал. Носителят е мембрана, оформена като обвивка, направена от полимерен материал, през която може да прониква кислород. Като носещ материал могат да се използват също и импрегнирани ленти от порьозен материал и хидрогели. Друга възможност е кислородният индикатор да бъде произведен под формата на таблетки или на пелети, да бъде формулиран като хидрогел или комбиниран с редица твърди или полутвърди носители, известни на специалистите с опит в тази техника. Така например цветният състав за индикиране на кислорода може да бъде смесен с подходящ носещ състав, използван традиционно в операциите на таблетичане или пелетизиране. Друга възможност е индикаторът да бъде включен в слой от многослоен полимерен материал, получен чрез ламиниране или съекструдизиране. Индикаторният състав може да бъде диспергиран и равномерно разпределен в стопен полимерен материал, който е оформен като слой от многослойна полимерна филмова структура, подходяща за производството на контейнери по конвенционална технология.

Специално за приложенията, свързани с фармацевтичната индустрия, контейнерът съгласно изобретението, напълнен с фармацевтични продукти, трябва да може да се стерилизира с пара чрез автоклавна обработка, което изисква кислородните индикатори да могат да издържат на тази обработка и да има съвместимост между съставните части на контейнера. За тази цел носителът трябва също да бъде пригоден за такава обработка и е подходящо, индикаторният състав да бъде затворен в малко сакче или торбичка от подобен материал като този на контейнера, съдържащ разлагащите се фармацевтични материали, с които се предвижда той да бъде съхраняван. За да се даде възможност за правилно функциониране на индикатора, необходимо условие е материалът, обграждащ индикатора, да допуска пренос на кислород. Предпочитаните материали са на базата на полиолефини и могат да съдържат термопластични еластомери за подобряване на механичните им свойства.

В едно от предпочитаните изпълнения на изобретението материалите са на основата на полиетилен и/или полипропилен и техните съполимери. Един специално предпочитан материал обикновено се състои от многослойна структура и съдържа голямо количество полипропилен. Пример за такъв материал е Excel® на McGaw Inc., описан в Европейската патентна спецификация 0 228 819 и споменат също в публикувания патент BG 62847.

Описаните индикатори съгласно настоящото изобретение имат неочаквана устойчивост на топлинни обработки и запазват индикаторната си способност по отношение на кислорода дори при обработката им със стерилизационна пара при 121°C в продължение на повече от 19-20 min, като е доказано, че издържат на тези условия не по-малко от 60 min.

Според едно изпълнение на изобретението използваният в контейнера кислороден индикатор е снабден със средство за отстраняване на светлина с честоти, които влияят на цвета на състава. Трябва да се отбележи, че някои цветни състави са чувствителни на светлина и могат да променят цвета си спонтанно, ако се съхраняват при интензивно осветление, в това число дневна светлина, независимо от излагането им на действието на кислород. Счита се, че тази реакция произтича от способността на органич-

ната киселина (лимонената киселина) да се свързва в комплекс с Fe(III) йони и да редуцира споменатите йони до Fe(II) в присъствието на светлина. При този процес лимонената киселина прегрупира и разцепва въглеродния диоксид до евентуално образуване на ацетон. Ако обаче индикаторът достигне степента на основно черен цвят, така образуваните черни утайки не са в състояние да се променят в обратна посока и цветът ще остане черен независимо от светлинните условия. Ако от друга страна индикаторът достигне само състоянието на зелен цвят, този цвят може да се върне обратно до бледожълт цвят в присъствието на достатъчно количество светлина. По тези причини може да е подходящо използваният в контейнера от настоящото изобретение цветен индикатор, който е чувствителен или се предполага, че може да бъде чувствителен на светлина, да бъде затворен в опаковка, която е направена абсорбираща или преграждаща светлината, за да бъде защитен от светлина с честоти, оказващи влияние на цвета. Следователно опаковките могат да бъдат снабдени със светозащитен филм или покритие, което има способността да отстранява въздействащата светлина. Такива филми или други материали, които могат да действат като филтър за дневната светлина или за ултравиолетовата радиация, са известни на специалистите с опит в тази област и няма да бъдат разглеждани подробно. Алтернативно, за съставите, които са със средна или ниска светочувствителност, опаковките, съдържащи индикатори на базата на тези състави, могат да се предоставят с инструкции за съхраняване на тъмно.

Един особено предпочитан цветен състав за индикатор съгласно метода от настоящото изобретение съдържа между 1 и 4 g желязо(II) сулфат или неговия хептахидрат, между 0.5 и 4 g танин, между 1 и 10 g лимонена киселина или лимонена киселина 1-хидрат и евентуално между 2 и 15 g пълнител, предимно нишестен пропиленоксиден етер, и вода до 100 g. Пълнителят трябва да се третира като незадължителен. Цветните състави се затварят за предпочитане в торбички от Excel® с обем от 0.5 до 2 ml. Те са особено подходящи като индикатори за прозрачни гъвкави контейнери от типа, описан в споменатия патент BG 62847 (Pharmacia AB), състоящи се от вътрешен контейнер с течности за парентерално прилагане, затворен във външна,

прозрачна херметична обвивка. Когато този тип контейнери се асемблират, кислородният индикатор и абсорбента за кислорода се поставят заедно с напълнения с течност вътрешен контейнер в затваряща обвивка в контролирана свободна или бедна на кислород атмосфера и тогава, накрая, обвивката се запечатва. Сега контейнерът се стерилизира в крайното му състояние преди съхранение.

По време на нормалното им съхранение в контейнера в съхраняваните продукти остават малки количества кислород, като този дифундиращ през обвивката кислород се поглъща от абсорбиращото кислород вещество и не може да повреди съхраняваните продукти или да повлияе на индикатора. Ако обаче контейнерът е слобен погрешно или случайно повреден така, че в него да навлезе голямо количество кислород от околната среда, абсорбиращото кислород вещество ще се насити и излишният кислород ще реагира с компонентите на индикатора, който ще промени цвета си от бледожълт в зелен и след известно време в черен. Специалистът може да направи оценка на времето за изменение на цвета на индикатора и количеството кислород, необходимо за тази промяна, и да предвиди как кислородът ще се отрази на съхраняваните продукти.

Както бе обсъдено по-горе, съществува също така възможност за контролиране на времето за изменение на цвета чрез подбор на различни количества от компонентите на индикатора. Възможно е също така да се настрои реактивоспособността на индикатора чрез избор на голямо съотношение повърхност към обем на затварящата опаковка за цветния състав в сравнение с контейнера, напълнен с чувствителен към кислорода материал. Чрез подбор на такива подходящи оразмерявания може да се постигне ясна промяна на цвета на индикатора преди съхраняваният материал да бъде повлиян неблагоприятно от кислорода. Така производителят на контейнерни системи за чувствителни към кислород продукти може да ги осигури с подходящи инструкции за потребителя, вземайки предвид характеристиките на индикатора и чувствителността към кислород на продуктите. За редица практически приложения, например като съхраняване на чувствителни парентерални лечебни храни, съдържащи полиненаситени мастни киселини или аминокиселини, предписаното изменение на цве-

та на индикатора би било недвусмислена индикация за потребителя да изхвърли контейнера.

Тъй като изобретеният индикатор след конвенционалните автоклавни процедури не намаляват способността си за визуална индикация на кислорода, те са особено благоприятни за използване във връзка със съхранение на опаковки с фармацевтични продукти за парентерална употреба. Освен това те съдържат само компоненти, които имат слаба или незначителна склонност да мигрират през полимерните материали, избирани често за медицински контейнери - като Excel® и други съдържащи полипропилен многослойни филми. Индикаторите съдържат само компоненти, които имат ниска токсичност и са евтини и лесни за производство и включват цветен състав, затворен в малка опаковка от полимерен материал, който може да бъде избран така, че да бъде напълно съвместим с материалите на медицинския контейнер.

Съгласно едно изпълнение на изобретението използваните кислородни индикатори са на основата на цветен състав, който притежава обратима цветна реакция. Съхраняването в свободна от кислород среда може да доведе до това, че след промяна на цвета реакцията се връща обратно в присъствието на светлина, така един зелен индикатор след редукция на желязо(II) йоните може да се върне обратно в неговия начален бледожълт цвят. Напълно промененият черен индикатор обаче не се връща обратно до първоначалния си жълт цвят. Важно следствие от обратимостта на цветната реакция е това, че заобикалящата среда не трябва да бъде напълно или практически свободна от кислород, когато се прави крайното асемблиране на контейнера, съдържащ първоначално напълнен вътрешен (основен) контейнер, абсорбиращо кислорода средство и кислороден индикатор, затворени във външната херметична обвивка за съхранение на чувствителни към кислород продукти.

Следователно е възможно производство на контейнер от един вътрешен (основен) контейнер, изработен от материал, най-малкото отчасти пропускащ кислород, който е напълнен с чувствителен към кислорода продукт и е запечатан в контролирани условия, например посредством инертен газ.

Съгласно друго изпълнение на изобретението вътрешният контейнер е асемблиран в ат-

мосфера с нормално - това на околната среда, съдържание на кислород с кислороден индикатор съгласно настоящото изобретение и с адсорбиращо кислорода средство в херметична, заваряема прозрачна обвивка от полимерен материал, така че да образува херметизиран контейнер.

Съгласно друго изпълнение на изобретението като последен етап контейнерът се подлага на стерилизация посредством пара при 121°C за най-малко 15 min (автоклавна обработка) и за предпочитане за около 19 до 20 min.

Подходящите материали за вътрешния контейнер, външната опаковка и абсорбента за кислорода се разкриват по-подробно в патент BG 62847.

Едно следващо изпълнение на изобретението включва контейнер, получен по подробно описания по-горе метод. Крайното асемблиране и херметизиране на контейнера за съхранение може да бъде извършено в нормална атмосфера - състава на околната среда, която обаче трябва да бъде контролирана по отношение на микробни замърсявания, без каквито и да е трудоемки и скъпи съоръжения за атмосферен контрол.

Описание на приложените фигури

Фигура 1 показва абсорбцията за използваните съгласно метода индикатори при 500 и 600 nm.

Фигура 2 показва кинетиката на индикаторната реакция при различни температури в отсъствието на светлина. На фигурата е означено определянето на пълната промяна на цвета на индикатора до тъмнозелен непрозрачен.

Фигура 3 показва влиянието на осветяването върху промяната на цвета на индикатор, използван съгласно метода от настоящото изобретение. Означено е оценяването на цвета на индикатора при някои екстинции.

Фигура 4 показва влиянието на светлината върху промяната на цвета на индикатор, използван съгласно метода от настоящото изобретение. На фигурата е означено определянето на пълната промяна на цвета на индикатора до тъмнозелен непрозрачен.

Примери за изпълнение на изобретението

Пример 1.

Един подходящ цветен състав за включване в кислороден индикатор съгласно метода от настоящото изобретение, съдържа:

Компонент	Количество (% тегл.)
Танин (танинова киселина)	1.2
Желязо(II) сулфат хептахидрат	1.8
Лимонена киселина 1-хидрат	3.0
Нишестен пропиленоксиден етер	6.0
Вода	88

Желязо(II) сулфат хептахидратът може да бъде заместен с желязо(II) сулфат. Лимонената киселина 1-хидрат може да бъде заместена с лимонена киселина. Количествата могат да бъдат променени в зависимост от желаната сила и скорост на промяна на цвета, а нишестето може да се разглежда като евентуален компонент.

Желязо(II) сулфат хептахидратът е от Kebo (позиция No. 1.3965, Merck No. 1.03965). Танинът (чист) и лимонената киселина-1 хидрат (чиста Ph Eur.) са от Kebo (съответно позиция No. 15599, BDH No. 30337 и позиция No. 1.5584, Merck No. 1.00242). Цветен състав, според изложеното по-горе, се получава в контролирана атмосфера от азотен газ със съдържание на кислород по-малко от 0.5%. Съставът се напълва в торбички, направени от Excel® с размери 2 x 2 см. Първоначалният му цвят е бледожълт. Торбичките се оставят на въздуха от околната среда на тъмно, за да се проследи изменението на цвета. След 3 до 4 h се появява ясен бледозелен цвят и след около 4 дни цветният състав преминава в почти напълно черен цвят.

Пример 2.

Пригодност за автоклавна обработка

Индикатори, направени съгласно пример 1, се поставят в контролируема атмосфера във външна херметична обвивка, направена от материала, разкрит в BG 62847, заедно с напълнен с вода вътрешен контейнер и заедно с абсорбента за кислорода. Тази система се асемблира така, че да наподобява контейнер, предназначен за съхранение на парентерални лечебни храни и се обработва в автоклав при 121°C в продължение на 19 min. Цветният състав видимо не се повлиява от автоклавната обработка и скоростта на изменение на цвета е непроменена при сравня-

ване с пример 1.

Пример 3.

Обратимост

Индикатори, направени съгласно пример 1,

се подлагат на автоклавна обработка и след това се излагат на действието на въздуха от околната среда в продължение на 20 h, при което се наблюдава изменение на цвета от жълт в зелен. Изложените на въздуха индикатори впоследствие се съхраняват в свободна от кислород среда. След 5 до 10 дни съхранение в условия на нормална светлина от около 100 до 500 lx индикаторите възвръщат първоначалния си бледожълт цвят.

Пример 4.

Определяне съдържанието на кислород

Индикатори, направени съгласно пример 1,

се оставят в контролирана атмосфера на кислород и азот, съдържащ 0.2% кислород. След 24 h се наблюдава промяна на цвета до бледозелен.

Пример 5.

Характеристики при продължително съхранение

Произвеждат се контейнери, съдържащи кислородни индикатори, и се подлагат на автоклавна обработка съгласно пример 1. Тези контейнери се поставят в условията на контролирана околна среда съответно при 25°C и 40°C и се проверяват след 1, 3, 6 и 12 месеца. Наблюдават се първоначалния цвят на индикатора и интервала от време, в който става промяна на цвета. След 12 месеца съхранение не се забелязват видими промени в цвета. За сравнение, индикатори, неподложени на автоклавна обработка се съхраняват при същите условия в свободна от кислород среда в продължение на 12 месеца без забележими промени в цвета.

Пример 6.

Изготвя се индикаторен състав за определяне скоростта на промяната на цвета и по-нататъшните тестове със следното съдържание:

Компонент	Съдържание (g/l)
Танинова киселина	13
Желязо(II) сулфат хептахидрат	20
Лимонена киселина монохидрат	35
Вода	до 1 l

В 15-литров съд се налива вода за инжектиране с температура 85°C. Водата се разбърква и в нея през тръба се пропуска азот в продължение на 2 h. Претегля се лимонената киселина 1-хидрат и се прибавя към водата. Разбъркването и продухването с азот продължава още 10 min. По същия начин се прибавят и таниновата киселина и желязо(II) сулфат 7-хидратът. Индикаторният разтвор се налива през филтър Milipore, 0.22 µm в стъклени колби от 5 l.

Наливането на индикаторния разтвор се извършва в торбички, направени от фолио Excel® (38 mm). Фолиото се преработва от рулони с ширина 300-450 в рулони с ширина 38 mm. Рулонът с фолио Excel се поставя върху носача на пълначно съоръжение Inpras. Фолиото Excel се шампова чрез използване на бяло фолио за горещо шамповане. Фолиото се прегъва на две и се заварява по ръба и напречно. Стъклената колба с индикаторния разтвор се поставя в защитен с азот съд над пълначната маса. По време на процеса на пълнене се следи надналягането на азота. Индикаторният разтвор изтича през тръба в завареното фолио и чрез установката за напречно заваряване се правят ивици от индикатори, разделени със заварки от по 6 mm. Обемът на един индикатор е около 1 ml.

Ивици от 50 индикатора се опаковат в херметични торби от материала, разкрит в патент BG 62847, заедно с абсорбент за кислорода Z-100.

Пример 7.

Изследване на прехода в цвета на индикатора

Кислородни индикатори, приготвени в торбички, съгласно пример 7, се изваждат от торбичките и се оставят на въздуха. Отчита се времето до първото видимо изменение на цвета, времето за получаване на интензивен зелен цвят и времето за достигане на почти черен цвят. Вътре в торбичките се оставят референтни образци, за да запазят първоначалния си цвят за сравнение.

Преходът в цвета на индикатора се изследва също и чрез измерване на абсорбцията на индикаторния разтвор в отсъствие на кислород и като функция от времето на престояване във въздушна среда. Торбичките се държат в херметични обвивни торби с абсорбента за кислорода, на дневна светлина, докато зеленият цвят изчезне напълно и индикаторът стане бледожълт. Индикаторни проби се изваждат от обвивките торби

и се наливат в кювета на спектрофотометър 1, 3, 5, 24 и 48 h след излагането им на действието на кислород. Абсорбцията се определя на спектрофотометричен апарат Shimidzu UV-265 в интервала между 400 и 750 nm. Пикът от спектъра при около 635 nm се използва за охарактеризиране на промяната на цвета на индикаторния разтвор.

Цветът на индикаторния разтвор в отсъствие на кислород е прозрачно бледожълт. Когато стандартният разтвор, описан в пример 7, се изложи на въздух в продължение на 5 h, промяната на цвета до зелено е очевидна. Тя е последвана от непрекъснат преход на цвета до тъмнозелено. След още 5 дни на въздуха цветът на индикатора е почти напълно черен.

С цел да се охарактеризира промяната на цвета на индикаторния разтвор се използва спектроскопия в UV/видимата област. Резултатите са представени на фиг. 1. Определенията при 500 nm и 600 nm дават подобни абсорбционни криви. Пикът при 635 nm на фиг. 2, 3 и 4 се използва за допълнително охарактеризиране на прехода при индикаторите.

Пример 8.

Изследване на изменението на индикаторния цвят при различна температура и интензитет на светлината

Изследван е преходът в цвета на индикатори от пример 2 от бледожълт до зелен като функция от температурата. Кислородните индикатори се държат на тъмно при 5, 25, 40 и 50°C. Използва се спектрофотометър Shimidzu UV-240 за определяне абсорбцията (635 nm) след 0, 1, 3, 5, 24 и 48 h престояване на въздуха.

Обратимата промяна на цвета на индикаторите от зелен до бледожълт се изследва при различен интензитет на светлината. Промяната в абсорбцията при 635 nm се определя след излагане на действието на светлина с интензитет 0, 1800, 3900 и 8500 lx в продължение на 0, 1, 3, 5, 24, 48 h, 7 дни, 14 дни и 21 дни престояване на въздуха при 25°C. Като източник на светлина се използва флуоресцентна тръба Philips TLD/95. Интензитетът на светлината при изследването е измерван с луксометър Hioki 3423, калибриран при 10, 100 и 1000 lx.

Влиянието на температурата върху кинетиката на прехода в цвета е показан на фиг. 2.

За охарактеризиране на промяната в цвета при 5, 25, 40 и 50°C, е използвана абсорбцията

на индикаторния разтвор при 635 nm, когато е изложен на въздух на тъмно. Според фиг. 2 реакцията, управлявана от кислорода зависи силно от температурата.

Ако цялостната промяна на цвета се определя от стойността на абсорбция при 635 nm, това съответства на индикатор, оценен визуално като непрозрачен тъмнозелен (абсорбция от около 2.5), времето за промяна на цвета при 5°C е около 8 дни от екстраполиране на кривата на фиг.2. Цялостната промяна при 25°C се постига след 2-3 дни.

Преходът в цвета на индикатора се контролира по два различни механизма. Реакцията, управлявана от кислорода, превръща индикатора при излагането му на действието на кислород от бледожълт в зелен до черен цвят, а реакция управлявана от светлината, превръща индикатора от зелен до бледожълт цвят.

Когато изобретените кислородни индикатори биват изложени на светлина, кинетиката на прехода в цвета се забавя като функция от интензитета на светлината съгласно фиг. 3. Когато интензитетът е достатъчно висок, осъществява се обратен преход и индикаторът се връща от зелен цвят до бледожълт. Черни индикатори обаче не са в състояние да се превърнат в жълт цвят, независимо от интензитета на светлината.

Когато индикаторите биват изложени на въздуха, интензитетът на светлината трябва да бъде фактически такъв, че да предотврати изменението на цвета от жълт в зелен (фиг. 3). Когато индикаторът се постави на тъмно (0 lx), изложен на въздух, промяната в цвета, охарактеризирана посредством абсорбцията, е повече или по-малко линейна по време на първите 50 h от излагането.

Когато индикаторите биват изложени на светлина, абсорбцията нараства, докато се достигне константна стойност, зависеща от интензитета на светлината. Цветът на индикатора при някои стойности на абсорбцията е означен на фиг. 3. Равновесното състояние трае 3-4 дни. Кинетиката на изменението на цвета отново се ускорява и индикаторът е напълно черен след още 10 до 20 дни в зависимост от интензитета на светлината (фиг. 4).

Нормалното стайно осветление на разстояние от 1-2 m от флуоресцентната тръба съответства на 500 lx. На разстояние 10 cm от тръбата

интензитетът на светлината е около 1000 lx, а на директна слънчева светлина са наблюдавани стойности от 80000 до 90000 lx.

Пример 9.

Миграционен анализ

С цел да се изследва миграцията на компонентите в индикатора, получен съгласно пример 7, към инфузионните продукти, се извършват неспецифични миграционни анализи съгласно Eur. Ph. и специфичен миграционен анализ на таниновата киселина и на възможните продукти от разграждане на таниновата киселина.

Анализите на неспецифична миграция от страна на индикаторите се извършват съгласно Eur. Ph., VI 2.2.3; "Plastic containers for aqueous solutions for intravenous infusion" ("Пластмасови контейнери за водни разтвори за интравенозно вливане"), като се правят само тестове "Киселинност или алкалност", "Абсорбция" и "Окисляеми вещества". Кислородните индикатори се поставят на три различни места в опаковката. Нормалното положение е близо до отвора. "Подобреният вариант" отговаря на три индикатора, поставени в директен контакт с първоначалната торбичка, притиснати между външната обвивка и първоначалната торбичка. Най-лош вариант на изследването се получава при поставяне на два индикатора във вода Milli-Q вътре в първоначалната торбичка от Excel® с вместимост 100 ml. Паровата стерилизация на най-лошия вариант на проба се извършва в продължение на 60 min. Нормалното време за стерилизация е 19 min. Изготвят се две сравнителни проби без наличие на индикатори.

Специфичният миграционен анализ на продуктите от разлагане на таниновата киселина се провеждат в проби, позиционирани съгласно неспецифичния миграционен анализ. Пробните торбички са приготвени чрез разтваряне на танинова киселина и лимонена киселина във вода Milli-Q до получаване съответно на концентрации 1.2% (тегловни) и 3.0% (тегловни). Разтворите се наливат в торбички от Excel® с вместимост 1 ml. Тези проби се поставят заедно с торбички от Excel® с вместимост 100 ml, напълнени с вода Milli-Q в торби за външна обвивка, съгласно BG 62847. Пробите с торбичките, поставени в нормално положение (близо до отвора), се стерилизират с пара в продължение на 19 min (нормален цикъл) и на 60 min. Пробите

от подобрения и най-лошия вариант се стерилизират в продължение на 60 min. Сравнителна проба с торбичка 1 ml се стерилизира 60 min. Водата Milli-Q се анализира посредством високоефективна течна хроматография (HPLC) с цел да се проследи дали става миграция на таниновата киселина към водата. Като индикатор за разградения танин се използва галова киселина.

Кислородният индикатор се анализира по отношение както на специфична миграция на таниновата киселина, така и на неспецифична миграция съгласно Eur. Ph. VI 2.2.3; "Plastic containers for aqueous solutions for intravenous infusion" ("Пластмасови контейнери за водни разтвори за интравенозно вливане"), извършват се тестове за "Киселинност или алкалност", "Абсорбция" и "Окисляеми вещества".

Анализът на неспецифична миграция се извършва с индикатори на три позиции вътре във външните обвивни торби съгласно дадената подолу таблица 2. Нормалната позиция съответства точно на Eur. Ph., като индикаторът е близо до отвора, където става прибавянето и изпразването. Подобренията позиция се дефинира като тази, намираща се между торбичката от Excel® и външната торба. Най-лошата позиция означава два индикатора, поставени вътре в първоначалната торбичка и време на стерилизация 1 h. Нормално, подобренията и сравнителната проба се стерилизират в продължение на 19 min. Резултатите в таблица 2 са вътре в границите, заложи в

Eur. Ph. Крайната стойност на UV-абсорбцията е 0.20 и максималното допустимо отклонение от празната проба по отношение на "Окисляеми вещества" е 1.5 ml (титрационен обем). Според тези анализи няма показания за миграция на компонентите в кислородния индикатор.

Правят се изчисления на параметрите на разтворимост за пирогалол и галовата киселина с цел да се предскаже склонността към миграция на тези компоненти през фолиото Excel. За галовата киселина и пирогалола параметрите са съответно 30 и 35 J^{1/2}cm^{-3/2}. Параметърът на разтворимост за материала Excel е около 16 J^{1/2}cm^{-3/2} [6]. Голямата разлика в стойностите на параметъра показват, че миграционният риск е незначителен.

С цел да се проверят горните теоретични изчисления се провежда изследване на миграцията. Като индикатор за таниновата киселина се използва галова киселина - потенциален продукт от разграждането на таниновата киселина. Изследването на лошия вариант се извършва с Oxalert, поставен във вода Milli-Q, вътре в първоначалната торбичка от Excel и автоклавна обработка в продължение на 60 min. Нормалното време на стерилизация е 19 min. Пробите с вода Milli-Q се анализират посредством високоефективна течна хроматография (HPLC). Не се открива галова киселина в кой да е от образците. Граничната стойност на количеството е заложи на 1 µg/ml.

Таблица 1

Неспецифична миграция съгласно Eur. Ph. VI 2.2.3

Позиция на индикатора		Макс. абсорбция (230-360 nm)	Киселинност /алкалност	Окисляеми вещества - откл. от празната (ml)
индикатор	1	0.027	минава	0.5
(норм. поз.)	2	0.03	минава	0.5
индикатор	1	0.018	минава	0.3
(подобрена поз.)	2	0.022	минава	0.6
индикатор най-лоша поз.)		0.037	минава	0.6
Сравнит. проба (без индикатор)	1	0.031	минава	0.6
	2	0.028	минава	0

Патентни претенции

1. Метод за получаване на прозрачен гъвкав контейнер, който дава визуална индикация, когато съхраняваните в него лесно увреждащи се течности се изложат на действието на кислорода от околната среда, характеризиращ се с това, че включва последователните етапи на:

а) асемблиране заедно с прозрачна херметична външна запечатваща обвивка в контролирана атмосфера на:

(i) основен контейнер, направен от частично пропускащ кислорода материал, напълнен с посочените течности, заедно с

(ii) абсорбиращ кислорода състав и

(iii) кислороден индикатор за определяне нивото на проникване на кислород в контролирана бедна на кислород атмосфера, съдържащ цветен състав, който включва агент, съдържащ пирогалолови единици, сол на желязо(II) и киселина в комбинация с носител, и притежаващ обратима цветна реакция.

б) запечатване на херметичната обвивка към гъвкавия контейнер; и накрая

с) подлагане на контейнера на стерилизация.

2. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че солта на желязо(II) е избрана от групата, включваща желязо(II) сулфати, желязо(II) ацетат, желязо(II) нитрат, желязо(II) хлорид и желязо(II) трифлуороацетат.

3. Метод съгласно претенция 1 или 2, характеризиращ се с това, че киселината е органична киселина с най-малко 2 карбоксилни групи.

4. Метод съгласно всяка от претенциите 1, 2 или 3, характеризиращ се с това, че агентът, съдържащ пирогалолови единици, е танин с естествен, синтетичен или полусинтетичен произход.

5. Метод съгласно претенция 3 или 4, характеризиращ се с това, че киселината е с обща формула $\text{HOOC}-(\text{CR}_1\text{R}_2)_n-\text{COOH}$, където $n = 1-4$, R_1 е водород или хидроксилни радикали и R_2 е водород или карбоксилни радикали.

6. Метод съгласно претенция 5, характеризиращ се с това, че киселината е алфа-хидрокси

киселина.

7. Метод съгласно всяка от претенциите от 1 до 6, характеризиращ се с това, че включва:

(А) желязо(II) сулфат или желязо(II) сулфат хептахидрат;

(В) танин; и

(С) лимонена киселина или лимонена киселина 1-хидрат;

евентуално в комбинация с подходящ носител.

8. Метод съгласно претенция 7, характеризиращ се с това, че тегловното количество на (А):(В) е между 4:1 и 1:2, а на (С):(В) е между 6:1 и 1:1.

9. Метод съгласно претенции 7 или 8, характеризиращ се с това, че носителът е нишесте.

10. Метод съгласно претенция 9, характеризиращ се с това, че нишестето е нишестен пропиленоксиден етер.

11. Метод съгласно претенции от 1 до 10, характеризиращ се с това, че кислородният индикатор е затворен в пропускащ кислород полимерен материал.

12. Метод съгласно претенция 11, характеризиращ се с това, че кислородният индикатор е затворен в многослоен полимерен материал, съдържащ полипропилен.

13. Метод съгласно претенция 11 или 12, характеризиращ се с това, че кислородният индикатор е снабден със средство за отстраняване на светлина с честоти, влияещи на цветния състав.

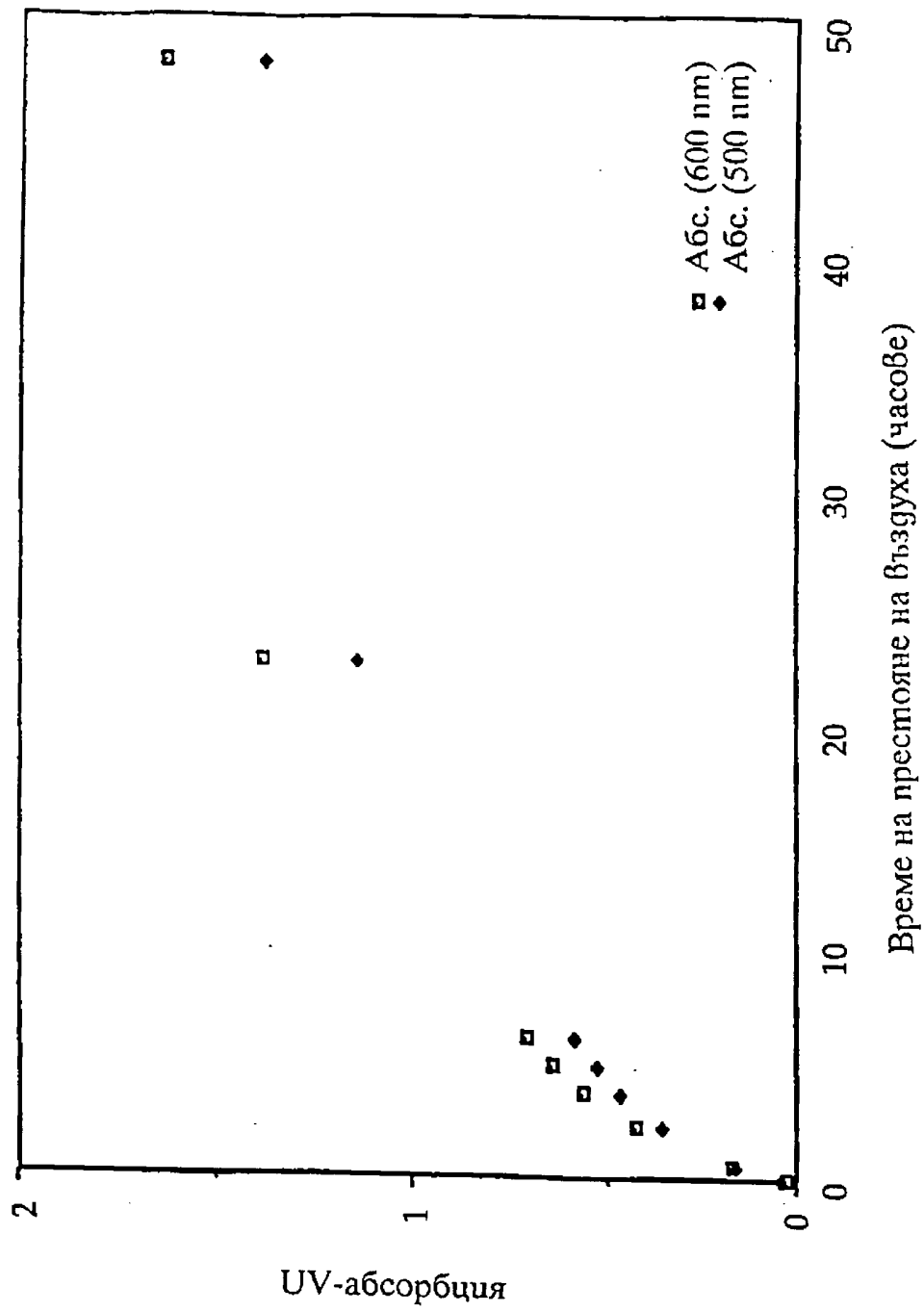
14. Метод съгласно претенции от 1 до 13, характеризиращ се с това, че кислородният индикатор притежава обратима цветна реакция.

15. Метод съгласно претенции от 1 до 14, характеризиращ се с това, че контейнерът е асемблиран в атмосфера със съдържание на кислород както това на околната среда.

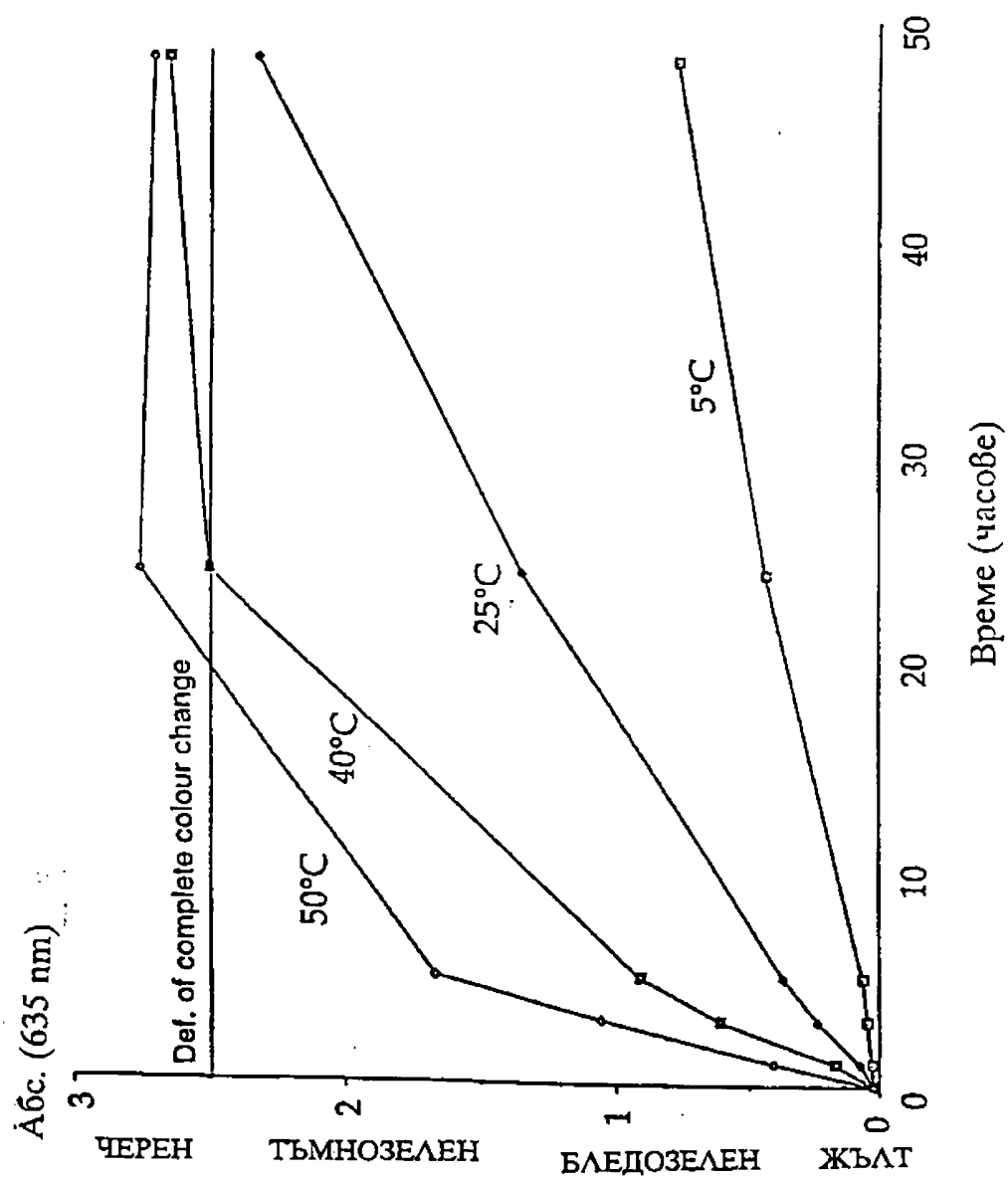
16. Метод съгласно претенции от 1 до 15, характеризиращ се с това, че стерилизацията се извършва посредством пара при 121°C в продължение на най-малко 15 min (автоклавна обработка).

17. Контейнер, получен съгласно претенции от 1 до 16.

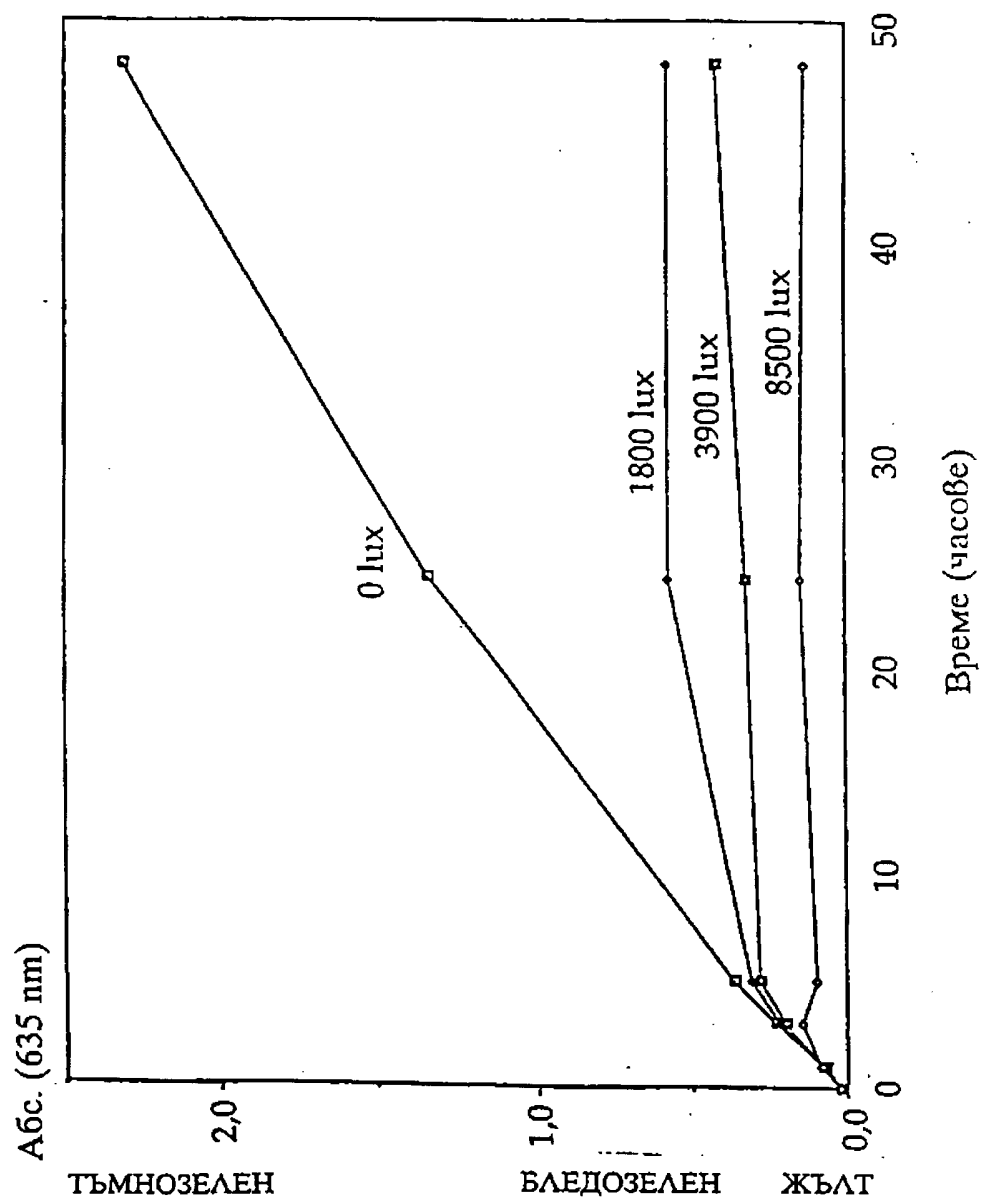
Приложение: 4 фигури



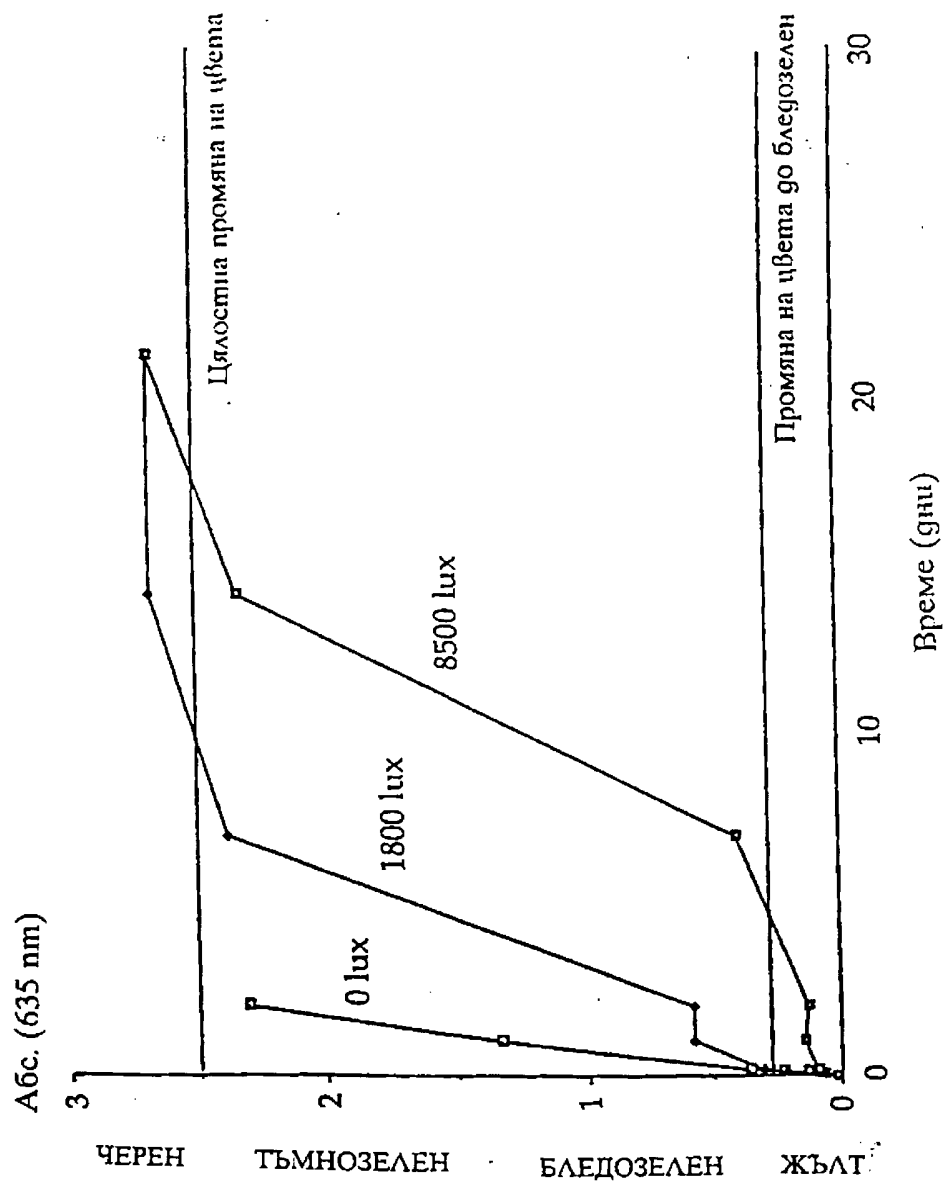
Фиг.1



Фиг.2



Фиг.3



Фиг.4

Издание на Патентното ведомство на Република България
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: С. Йорданова

Редактор: Р. Георгиева

Пор. № 43374

Тираж: 40 ЗС