



(11) **EP 1 572 546 B1**

(12) **EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT**

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
08.07.2015 Patentblatt 2015/28

(51) Int Cl.:
B65D 23/08 (2006.01)

(21) Anmeldenummer: **03813509.1**

(86) Internationale Anmeldenummer:
PCT/CH2003/000817

(22) Anmeldetag: **15.12.2003**

(87) Internationale Veröffentlichungsnummer:
WO 2004/056668 (08.07.2004 Gazette 2004/28)

(54) **VERFAHREN ZUM VERBLINDEN EINES TRANSPARENTEN BEHÄLTERS IN KLINISCHEN STUDIEN VERWENDET, UND VORRICHTUNG DAFÜR**

METHOD FOR COVERING A TRANSPARENT CONTAINER USED IN CLINICAL TRIALS, AND DEVICE THEREFOR

PROCÉDÉ POUR RECOUVRIR UN RÉCIPIENT TRANSPARENT UTILISÉ DANS DES ESSAIS CLINIQUES ET DISPOSITIF POUR CES ESSAIS

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LI LU MC NL PT RO SE SI SK TR

(72) Erfinder: **DÜRR, Alain**
CH-4053 Basel (CH)

(30) Priorität: **19.12.2002 CH 217102**

(74) Vertreter: **Braun, André jr.**
Braunpat Braun Eder AG
Reussstrasse 22
4054 Basel (CH)

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
14.09.2005 Patentblatt 2005/37

(73) Patentinhaber: **Fisher Clinical Services AG**
4123 Allschwil (CH)

(56) Entgegenhaltungen:
WO-A-00/73167 WO-A-01/87722
FR-A- 1 406 827 FR-A- 2 731 210
US-A- 5 261 546 US-A- 5 462 180

EP 1 572 546 B1

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents im Europäischen Patentblatt kann jedermann nach Maßgabe der Ausführungsordnung beim Europäischen Patentamt gegen dieses Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

Beschreibung

[0001] In der Medizin wird das Problem der Qualitätssicherung, also das Wissen um Wirkungen und Nebenwirkungen von Heilmitteln immer wichtiger. Daher werden diese Wirkungen in klinischen Prüfungen mittels numerisch statistischer Untersuchungen festgestellt und gesichert.

[0002] Bei solchen Prüfungen nimmt eine Grosszahl von Probanden über eine im voraus bestimmte Zeitspanne und gemäss einem speziellen Darreichungsplan die zu testenden Arzneimittel oral, parenteral oder topisch auf, und es werden die Reaktionen der Probanden und die Wirkungen der Arzneimittel registriert und statistisch ausgewertet.

[0003] Statistisch signifikante Auswertungen von klinischen Untersuchungen erfordern nun, dass innerhalb einer Versuchsreihe verschiedene Präparate und/oder deren Formulierungen und/oder Konzentrationen zum Beispiel in vorbestimmter Reihenfolge eingesetzt werden und dass diese unabhängig von ihrer Erstverpackung, ihrer Farbe, ihrer Erstbeschriftung oder dergleichen ein einheitliches Erscheinungsbild haben, sodass deren Eigenheiten weder von den Probanden noch anderen an der Durchführung der Versuche beteiligten Personen unterschieden werden können.

[0004] Neben den allgemein bekannten, blisterartige Pillen oder Dragees enthaltenden Durchdruckpackungen, welche unter anderem auch für den vorgenannten Verwendungszweck eingesetzt werden, gibt es auch noch andere galenische Darreichungsformen, so z. B. flüssige, die in Spritzen und Ampullen zum Probanden gelangen, sowie Lyophilisate, also gefriergetrocknete Substanzen, die in Vials aufbewahrt und dann vor der Applikation in einer mittels einer Spritze eingebrachten Flüssigkeit wieder aufgelöst werden, damit sie sich oral oder durch Injektion verabreichen lassen. Auch derartige Darreichungsformen werden vermehrt zur klinischen Prüfung eingesetzt, wobei in diesen Anwendungsfällen die zu testenden Arzneimittel wie auch die zur statistischen Auswertung ebenfalls nötigen Kontroll- und Vergleichspräparate je in einem verschlossenen Behälter, also beispielsweise einem Vial, einer Ampulle oder Spritze enthalten sind.

[0005] Es ist nun Aufgabe der Erfindung, zur Verwendung von flüssigen oder gefriergetrockneten galenischen Darreichungen einen neuartigen Behälter vorzuschlagen, der den bei derartigen Versuchen nötigen Anonymitäts-Anforderungen/Verblindung Rechnung trägt.

[0006] Gegenstand der Erfindung ist also ein zu diesem Zweck verwendbarer Behälter gemäss dem Anspruch 1, der als Vial, Ampulle oder Einmalspritze ausgebildet sein kann, sowie auch ein Set mit mehreren solcher Behälter gemäss dem Anspruch 9.

[0007] Vorteilhafte Ausführungsformen der Erfindung sind Gegenstand der vom Patentanspruch 1 abhängigen Ansprüche.

[0008] An sich sind durchsichtige Behälter mit einer

die Behälterwand mehr oder weniger vollständig bedeckender Hülle bekannt: So zeigt zum Beispiel die FR 2 731 210 A eine offenbar handelsübliche Getränkeflasche mit einer aufgeklebten Hülle, die sowohl wärmedämmende wie auch ästhetische Funktionen hat und zudem einerseits die Flasche etwas Beschädigungs-resistenter macht und andererseits im Falle einer Beschädigung die Scherben zusammenhält. Diese vorbekannte Hülle ist lichtdurchlässig, jedoch offenbar nicht so, dass mit ihr die Farbe des Flascheninhalts unkenntlich gemacht werden kann, da es ja gerade bei Getränkeflaschen nicht unwichtig ist, die Farbe des Inhalts feststellen zu können.

[0009] Auch die US 3 965 920 zeigt eine Getränkeflasche mit einer aus Kunststoff bestehenden, teilweise mehrschichtigen, aufgeklebten Hülle, die dazu dient, das Glas gegen Bruch zu schützen und im Falle eines Bruches die Splitter zusammenzuhalten. Im Unterschied dazu zeigt nun die US 5 261 546 eine Glasflasche für pharmazeutische Flüssigkeiten. Diese weist jedoch im wesentlichen Unterschied zum Behälter nach der vorliegenden Erfindung eine Hülle mit einer speziell zur genauen Kontrolle des Inhalts dienenden Öffnung auf.

[0010] In der US 3,912,100 ist ein Behälter beschrieben, der zum Schutz vor mechanischen Beschädigungen, zum Splitterschutz und zum Zweck erweiterter Gestaltungsmöglichkeiten mit einer Umhüllung versehen ist, die im oberen Bereich aus einer aufgespritzten und anschliessend thermisch aufgeschmolzenen Beschichtung, im unteren Bereich aus einer thermisch aufgeschumpften Manschette besteht.

[0011] Zusätzliche Informationsquellen für Anonymitäts-Anforderungen/Verblindung in klinischen Prüfungen sind durch die Internetseite <http://flexikon.doccheck.com/de/Doppelblindstudie> und Wikipedia bekannt.

[0012] Nachfolgend wird anhand der Zeichnung ein Ausführungsbeispiel der Erfindung näher erläutert. In der Zeichnung zeigt

die Figur 1 einen teils im Schnitt teils in Ansicht gezeichneten, eine Flüssigkeit enthaltenden Behälter, die Figur 2 eine Ansicht einer aus Kunststoff gebildeten Hülle im aufgeklappten Zustand, d.h., bevor sie auf dem Behälter angebracht wird,

die Figur 3 eine Ansicht in Richtung des Pfeiles III der Figur 2,

die Figur 4 eine Ansicht des Behälters mit aufgesetzter Kunststoff-Hülle, wobei einzelne Teile weg gebrochen sind und

die Figur 5 ein Set mit fünf gleichen Behältern gemäss der Figur 4, wobei jeder Behälter einen anderen Inhalt haben kann.

[0013] Der in den Figuren 1, 4 und 5 dargestellte und als ganzes mit 1 bezeichnete zylindrische Behälter, nachfolgend als Vial bezeichnet, besitzt eine durchsichtige, beispielsweise glasklare Glas- oder Kunststoff-Wandung 2 mit einem Boden 3 und einem im Flaschenhals 4 lösbar oder unlösbar feststehenden Zapfen 5 mit dazugehörigem Deckel 6. Der Deckel 6 ist dabei derart

ausgebildet und dimensioniert, dass er im befestigten Zustand über den Rand der Einfüllöffnung, im hier vorliegenden Beispiel über den Flaschenhals 4, vorsteht. Das Vial 1 enthält eine flüssige oder gefriergetrocknete, also feste oder flüssige galenische Formulierung 7, wobei letztere während des Auflöserns in einer Flüssigkeit noch auflösbare Teilchen 9 enthalten kann.

[0014] Erfindungsgemäss weist nun, wie das aus der Figur 4 ersichtlich ist, das Vial eine die ganze Behälterwandung bedeckende Hülle 8 auf. Diese Hülle besteht vorzugsweise aus farbigen, thermisch verformbarem Kunststoff, also beispielsweise einen PVC oder einem Polyethylen. Wichtig und wesentlich ist, dass die Farbe dieser Hülle so gewählt wird, dass zwei Behälter, die mit unterschiedlichem Inhalt gefüllt sind, das gleiche Aussehen erhalten, wobei aber die Intensität dieser Farbe nur so stark sein darf, dass die Durchsichtigkeit durch die Behälterwand nur so weit eingeschränkt ist, dass noch festgestellt werden kann, ob in der Flüssigkeit ungelöste Teilchen vorhanden sind.

[0015] Solche Hüllen werden zweckmässigerweise so im Tiefziehverfahren hergestellt, dass zuerst mittels eines Einfach- oder Mehrfachwerkzeuges in einer PVC-Folie mehrere Kunststoff-Hüllen, wie eine in den Figuren 2 und 3 dargestellt ist, erzeugt werden. Nachher werden diese aus der Folie ausgestanzt, sodass jede Hülle aus zwei identischen miteinander an einer Mantellinie 8e gelenkig verbundenen Halbschalen 8a und 8b besteht, deren Innenflächen genau der Form des Vials 1 entsprechen, die also je auch eine Halspartie 8c bzw. 8d sowie eine Bodenpartie aufweisen.

[0016] Nachdem diese aus zwei Halbschalen bestehende Hülle 8 um das Vial gemäss der Figur 1 gelegt worden ist, werden ihre beiden Teile durch das Anbringen eines sie umschliessenden Sicherheitsklebestreifens 10 ummantelt und zusammen gehalten. Als Sicherheitsklebestreifen verwendet man zweckmässigerweise einen einseitig mit Klebstoff beschichteten Kunststoffstreifen mit eingeschnittenen Trennlinien, die dazu dienen, den Streifen beim Wegnehmen zu zerstören, damit ein Wiederanbringen unmöglich wird. Dieser Klebestreifen kann farblos oder farbig sein. Zweckmässigerweise ist seine nicht mit der Klebeschicht versehene Fläche, also die Aussenfläche, so strukturiert, dass sie beschrieben oder bedruckt werden kann. Falls die zur Verfügung stehende Fläche für die Aufnahme mehrsprachiger Informationen zu klein ist, kann auch ein den Behälter einfach oder mehrfach umgebender Papier- oder Kunststoffstreifen verwendet werden, dessen eines Ende am Behälter mittels eines Klebers befestigt ist und dessen anderes Ende nötigenfalls mit einem mehrfach verwendbaren Kleber versehen ist.

[0017] Selbstverständlich ist es auch möglich, die Hülle mittels eines Klebstoffes unlösbar mit dem Behälter zu verbinden.

[0018] Die Figur 5 zeigt nun ein Set mit fünf gleich aussehenden Vials 11-15 gemäss der Abbildung 4. Jedes dieser fünf Vials hat aber einen anderen Inhalt, wobei in

einigen noch ungelöste Teilchen vorhanden sind. Die Lichtdurchlässigkeit der fünf Hüllen ist nun so beschaffen, dass zwar das Vorhandensein noch nicht gelöster Teilchen, nicht aber ein Farbunterschied des Inhalts der verschiedenen Vials feststellbar ist.

[0019] Obwohl im vorstehenden Ausführungsbeispiel der Behälter als Vial beschrieben ist, kann der Behälter auch anders, beispielsweise als Ampulle oder als Injektionsspritze ausgestaltet sein.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Verblinden eines transparenten, eine flüssige oder gefriergetrocknete galenische Formulierung (7) enthaltenden Behälter (1), **dadurch gekennzeichnet, dass** die gesamte Oberfläche des Behälters mit einer aus zwei gelenkig miteinander verbundenen Halbschalen (8a, 8b) aus einem farbigen Material mit eingeschränkter Transparenz bestehenden Hülle (8) bedeckt wird und die Farbe des Materials so gewählt ist, dass unterschiedliche Inhalte im Behälter dasselbe farbliche Erscheinungsbild haben.
2. Verblindungsverfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Transparenz der Hülle (8) derart eingeschränkt ist, dass ungelöste Partikel im Inhalt des Behälters (1) erkennbar sind.
3. Verblindungsverfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** die beiden Halbschalen (8a, 8b) nach dem Umhüllen des Behälters durch das Anbringen eines Klebebands (10) zusammengehalten werden.
4. Vorrichtung zum Verblinden eines transparenten, eine flüssige oder gefriergetrocknete galenische Formulierung (7) enthaltenden Behälters (1) gemäss Anspruch 1, **gekennzeichnet durch** eine aus zwei gelenkig miteinander verbundenen Halbschalen (8a, 8b) aus einem farbigen Material mit eingeschränkter Transparenz bestehenden Hülle (8) zum lösbaren Bedecken der gesamten Oberfläche des Behälters, wobei die Farbe des Materials so gewählt ist, dass unterschiedliche Inhalte im Behälter dasselbe farbliche Erscheinungsbild haben.
5. Verblindungsvorrichtung nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Transparenz der Hülle (8) derart eingeschränkt ist, dass ungelöste Partikel im Inhalt des Behälters erkennbar sind.
6. Verblindungsvorrichtung nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Halbschalen (8a, 8b) entsprechend der Form des Behälters vorgeformt sind, um vollständig an der Behälterwand anzuliegen.

7. Verblindungsvorrichtung nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet, dass** die beiden Halbschalen (8a, 8b) durch ein dieselben umfassendes Sicherheitsklebeband (10) zusammengehalten sind.
8. Verblindungsvorrichtung nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Sicherheitsklebeband (10) beschreibbar ist.
9. Verblindungsvorrichtung nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Sicherheitsklebeband (10) mit einem gedruckten oder beschriebenen Etikett versehen ist.

Claims

1. Method for blinding a transparent container (1) containing a liquid or freeze-dried galenic formulation (7), **characterized in that** the entire surface of the container is covered with a covering (8), composed of two articulatedly connected half shells (8a, 8b) made of a colored material having limited transparency, and the color of the material is selected such that the different contents in the container have the same color appearance.
2. Blinding method according to Claim 1, **characterized in that** the transparency of the covering (8) is limited in such a way that undissolved particles in the contents of the container (1) are discernible.
3. Blinding method according to Claim 1, **characterized in that** after the container is wrapped, the two half shells (8a, 8b) are held together by affixing an adhesive tape (10).
4. Device for blinding a transparent container (1) containing a liquid or freeze-dried galenic formulation (7) according to Claim 1, **characterized by** a covering (8), composed of two articulatedly connected half shells (8a, 8b) made of a colored material having limited transparency, for removably covering the entire surface of the container, wherein the color of the material is selected such that the different contents in the container have the same color appearance.
5. Blinding device according to Claim 4, **characterized in that** the transparency of the covering (8) is limited in such a way that undissolved particles in the contents of the container are discernible.
6. Blinding device according to Claim 4, **characterized in that** the half shells (8a, 8b) are preformed corresponding to the shape of the container in order to completely lie against the container wall.
7. Blinding device according to Claim 4, **characterized**

in that the two half shells (8a, 8b) are held together by a tamper-evident adhesive tape (10), which surrounds the same.

8. Blinding device according to Claim 7, **characterized in that** the tamper-evident adhesive tape (10) can be written on.
9. Blinding device according to Claim 7, **characterized in that** the tamper-evident adhesive tape (10) is provided with a printable or writable label.

Revendications

1. Procédé d'opacification d'un récipient transparent (1) contenant une formulation galénique (7) liquide ou lyophilisée, **caractérisé en ce que** l'ensemble de la surface du récipient est recouvert d'un habillage (8) composé de deux demi-coques (8a, 8b) reliées ensemble de manière articulée et composées d'un matériau coloré de transparence limitée, et **en ce que** la couleur du matériau est sélectionnée de telle sorte que différents contenus dans le récipient apparaissent de la même couleur.
2. Procédé d'opacification selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** la transparence de l'habillage (8) est limitée de telle sorte que des particules non dissoutes dans le contenu du récipient (1) soient reconnaissables.
3. Procédé d'opacification selon la revendication 1, **caractérisé en ce qu'**après l'habillage du récipient, les deux demi-coques (8a, 8b) sont maintenues ensemble par la mise en place d'un ruban adhésif (10).
4. Dispositif d'opacification d'un récipient transparent (1) contenant une formulation galénique (7) liquide ou lyophilisée selon la revendication 1, **caractérisé par** un habillage (8) composé de deux demi-coques (8a, 8b) reliées ensemble de manière articulée et composées d'un matériau coloré de transparence limitée, destiné à recouvrir de manière amovible l'ensemble de la surface du récipient, la couleur du matériau étant sélectionnée de telle sorte que différents contenus dans le récipient apparaissent de la même couleur.
5. Dispositif d'opacification selon la revendication 4, **caractérisé en ce que** la transparence de l'habillage (8) est limitée de telle sorte que des particules non dissoutes dans le contenu du récipient soient reconnaissables.
6. Dispositif d'opacification selon la revendication 4, **caractérisé en ce que** les demi-coques (8a, 8b) sont préformées selon la forme du récipient pour épouser

complètement la paroi du récipient.

7. Dispositif d'opacification selon la revendication 4, **caractérisé en ce que** les deux demi-coques (8a, 8b) sont maintenues ensemble par un ruban adhésif de sécurité (10) qui les entoure. 5
8. Dispositif d'opacification selon la revendication 7, **caractérisé en ce que** le ruban adhésif de sécurité (10) peut recevoir une inscription. 10
9. Dispositif d'opacification selon la revendication 7, **caractérisé en ce que** le ruban adhésif de sécurité (10) est muni d'une étiquette imprimée ou portant une inscription. 15

20

25

30

35

40

45

50

55

Fig.1

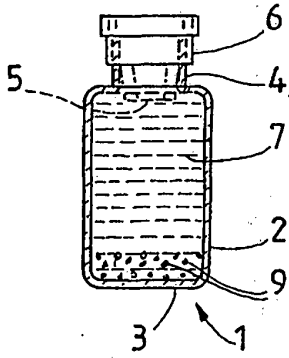


Fig.2

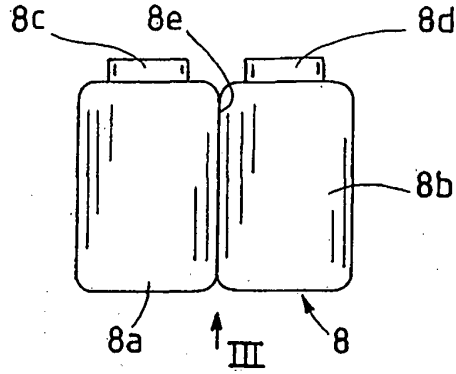


Fig. 4

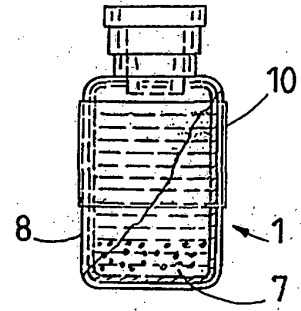


Fig.3

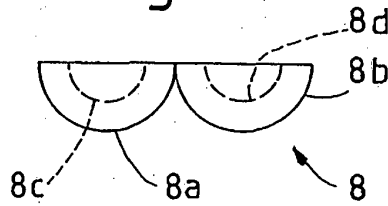
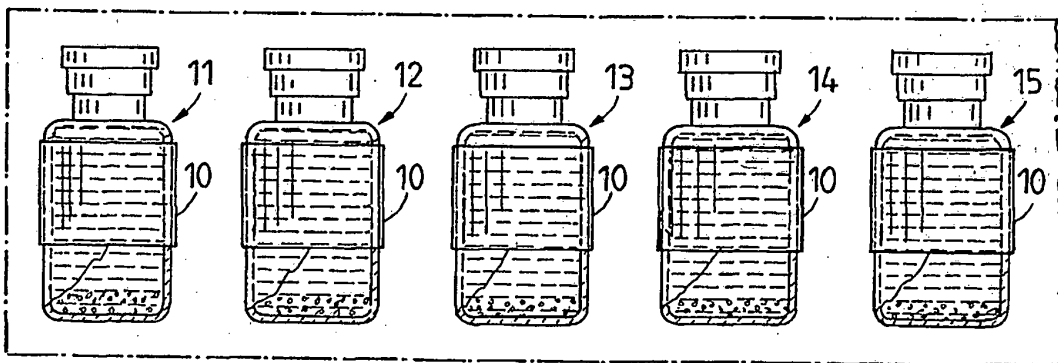


Fig.5



IN DER BESCHREIBUNG AUFGEFÜHRTE DOKUMENTE

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde ausschließlich zur Information des Lesers aufgenommen und ist nicht Bestandteil des europäischen Patentdokumentes. Sie wurde mit größter Sorgfalt zusammengestellt; das EPA übernimmt jedoch keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

In der Beschreibung aufgeführte Patentdokumente

- FR 2731210 A [0008]
- US 3965920 A [0009]
- US 5261546 A [0009]
- US 3912100 A [0010]