

MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA NUMERO	**102007901547809**
Data Deposito	**03/08/2007**
Data Pubblicazione	**03/02/2009**

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	03	C		

Titolo

PROCEDIMENTO PER LA PRODUZIONE DI CONTENITORI IN VETRO E PRODOTTO OTTENUTO.

Nuova OMPI s.r.l. - Piombino Dese (PD)

TITOLO

PROCEDIMENTO PER LA PRODUZIONE DI CONTENITORI IN VETRO E PRODOTTO OTTENUTO

DESCRIZIONE

Il presente brevetto è attinente ai procedimenti per la produzione di contenitori in vetro per uso farmaceutico, cosmetico, diagnostico ed in particolare concerne un nuovo procedimento per la produzione di contenitori in vetro con applicazione di tecnica MOCVD (Metal Organic Chemical Vapor Deposition, ossia deposizione chimica da vapori organometallici), e prodotto ottenuto.

Stato della tecnica

Per la conservazione di soluzioni farmaceutiche, cosmetiche o diagnostiche vengono utilizzati diversi tipi di contenitori preferibilmente realizzati in vetro, come fiale, flaconi, tubofiale e siringhe.

Per quanto riguarda tutti i contenitori in vetro, è noto che esiste un'interazione tra le soluzioni e la superficie interna del vetro. Tale interazione determina primariamente la lisciviazione di elementi alcalini dalla superficie del vetro ad opera della soluzione contenuta.

Tale lisciviazione può causare un indesiderato aumento del valore di pH della soluzione stessa ed è inoltre possibile che gli ioni disciolti dal vetro possano parzialmente interagire con alcuni ingredienti attivi del prodotto contenuto, rendendoli inattivi.

Per risolvere tali inconvenienti, si ricorre all'impiego di particolari tecniche

di deposizione chimica di strati "protettivi" a bassa cessione sulla superficie interna di detti contenitori.

Tra queste, quelle note con la sigla CVD (Chemical Vapor Deposition), ossia deposizione chimica da fase vapore o PE-CVD (Plasma Enhanced-CVD), anche nella sua variante PI-CVD (Plasma Impulse-CVD) prevedono l'impiego di una miscela di gas che, portata a valori di pressione e temperatura o attivata da plasma tali da provocare opportune reazioni chimiche, permette di depositare strati principalmente di ossidi sulla superficie da ricoprire.

Nei processi noti di produzione di contenitori in vetro, la deposizione chimica da fase vapore (CVD) avviene in una o più specifiche fasi al di fuori delle fasi di formatura e ricottura del contenitore.

Ad esempio, è noto che i comuni flaconi in vetro per uso farmaceutico sono perlopiù prodotti mediante lavorazione a caldo di tubo di vetro neutro: l'estremità del tubo viene dapprima scaldata fino a rendere malleabile il vetro e formata ad imboccatura del flacone; successivamente il tubo vetro ad opportuna distanza dalla bocca viene tagliato alla fiamma in modo da realizzare il fondo del flacone. Quest'ultimo viene poi ricotto, in modo da eliminare tutte le tensioni permanenti create nel processo di formatura, ed infine imballato per il suo successivo trasferimento ad altro impianto.

La tecnica PE-CVD o PI-CVD richiede infatti l'impiego di ambienti, impianti ed attrezzature specificatamente dedicati, con i conseguenti ulteriori costi di investimenti, materiali, esercizio, manutenzione e manodopera.

Riassunto dell'invenzione

Il nuovo procedimento per la produzione di contenitori in vetro prevede l'applicazione della tecnica MOCVD (Metal Organic Chemical Vapor Deposition), per la deposizione di uno strato a bassa cessione almeno su tutta o parte della superficie interna del contenitore e dove detta tecnica MOCVD è eseguita all'interno della linea produttiva e in particolare durante la fase di ricottura del contenitore, ottimizzando così la produzione oraria, i costi di investimento, di materiali, di attrezzature, di manutenzione e di manodopera.

Scopo principale del presente trovato è infatti quello di eseguire in un'unica medesima linea produttiva sia la formatura del contenitore, sia l'applicazione di detta tecnica MOCVD, sia la ricottura del contenitore, con leggere modifiche alle linee produttive già esistenti e note, comunemente impiegate per la produzione di contenitori in vetro senza rivestimenti interni a basse cessioni.

In questo modo è possibile utilizzare gli impianti e le attrezzature già disponibili, inserendo il solo segmento di deposizione da fase vapore (CVD) associato alla ricottura del contenitore, sfruttando così anche l'energia termica fornita durante la fase medesima.

Ulteriore importante scopo della presente invenzione è realizzare un contenitore in vetro per la conservazione di soluzioni farmaceutiche, cosmetiche o diagnostiche in cui la quantità di ioni lisciviati dal vetro attraverso le soluzioni sia ridotta al minimo e che si comporti quindi sostanzialmente come una barriera inerte rispetto a tali soluzioni.

Il contenitore in vetro ottenuto dal nuovo processo é caratterizzato dal fatto

che almeno tutta o parte della sua superficie interna é rivestita di uno strato di ossidi degli elementi Si, B, Ti, Zr, Ta, Al e/o di miscele degli stessi, applicato tramite tecnica MOCVD (Metal Organic Chemical Vapor Deposition) a pressione atmosferica e temperatura elevata, durante il normale processo di produzione del contenitore in vetro.

Descrizione dettagliata dell'invenzione

La superficie interna del nuovo contenitore in vetro, ottenuto secondo il nuovo procedimento di seguito descritto e rivendicato, é rivestita di uno strato di ossidi degli elementi Si, B, Ti, Zr, Ta, Al e/o di miscele degli stessi. Detto strato viene ottenuto per mezzo della tecnica di deposizione chimica da vapori organometallici a pressione atmosferica e temperature elevate HTAP-MOCVD [High Temperature and Atmospheric Pressure Metal Organic Chemical Vapor Deposition].

Mediante detta tecnica è possibile realizzare chimicamente uno strato solido sulla superficie interna del contenitore in vetro tramite una decomposizione termica, in fase di vapore, di un adeguato precursore metallorganico volatile. L'energia richiesta per la dissociazione del precursore gassoso si ottiene tramite un adeguato riscaldamento.

Un contenitore in vetro con strati realizzati secondo questa tecnica possiede un'eccezionale resistenza alla lisciviazione e quindi si comporta in modo altamente inerte rispetto alle soluzioni conservate nello stesso.

Sono particolarmente adatti a tale scopo gli strati di ossidi, soprattutto quelli di SiO_2. Precursori che possono essere utilizzati con successo in questo caso sono composti di formula generale: $[R_2N]_nSiX_{4-n}$ con R = gruppi

alchilici e X = H, alogeni, alcossidi (OR') e gruppi alchilici; in particolare il tris(dimetilamino)silano, $[(CH_3)_2N]_3SiH$, termostaticamente controllato a una temperatura (30°C) adatta a garantire un'efficace evaporazione e stabilità termica.

In questo caso, a titolo di esempio, la deposizione avviene a pressione atmosferica in un reattore CVD a pareti calde, dotato di un tubo in Pyrex (Ø=50 mm) riscaldato da un forno elettrico tubolare.

Il gas di trasporto è N_2 di grado elettronico (portata = 50 sccm) passante attraverso un dispositivo di gorgogliamento (bubbler) contenente il precursore, ossia, ad esempio, detto tris(dimetilamino)silano.

Il gas reagente (O_2 di grado elettronico + vapor d'acqua) viene introdotto nel flusso principale in vicinanza della zona di reazione, con una portata di 150 sccm. La miscela O_2-H_2O viene ottenuta facendo gorgogliare l'ossigeno in un pallone da 500 cc contenente 250 cc di acqua distillata mantenuta a circa 30°C.

La temperatura di deposizione dipende dalla composizione del vetro, mentre lo spessore dello strato dipende sia dalla temperatura che dal tempo di deposizione.

Il risultante strato di biossido di silicio depositato sulla superficie interna del contenitore è perfettamente aderente e si comporta come una barriera inerte rispetto agli attacchi chimici.

Sulla base della descrizione di cui sopra, è ad esempio possibile ottenere uno strato di SiO2 dello spessore di circa 150 nm usando un vetro borosilicato, con una temperatura di deposizione di 570°C e un tempo di deposizione di 150 secondi.

La caratteristica e il vantaggio principale del nuovo procedimento con tecnica di rivestimento MOCVD a pressione atmosferica e temperatura elevata sopra descritto consiste nel fatto che, contrariamente agli altri procedimenti noti, esso può essere facilmente applicato a ogni linea o processo industriale di produzione di contenitori in vetro, senza modificarlo.

Infatti, un processo di produzione di contenitori in vetro necessariamente comprende un forno, detto forno di ricottura, dove il contenitore viene mantenuto a un'elevata temperatura (temperatura di ricottura) per il tempo necessario a rilassare le sue tensioni.

Durante questa fase il contenitore può essere alimentato, in modi diversi e per i tempi necessari, con un'adeguata miscela gassosa di precursore, reagente e gas di trasporto.

Al contrario, nei processi noti di produzione di contenitori in vetro, la deposizione chimica da fase vapore (PE-CVD, PI-CVD) avviene in un passaggio distinto, alla fine e dopo il processo di produzione, e in particolare in altro ambiente, servendosi di impianti ed attrezzature specificatamente dedicati.

Il nuovo processo invece, come detto, permette di realizzare la tecnica MOCVD nel forno di ricottura, sfruttando l'energia termica fornita durante la fase stessa.

Nella tabella seguente sono riportati i risultati dell'analisi chimica della soluzione di estrazione di un contenitore in vetro borosilicato, della seguente composizione chimica: 75 % SiO_2, 11 % B_2O_3, 5 % Al_2O_3, 7 % Na_2O, 2 % CaO + BaO, sotto forma di un flacone per iniettabili da 10 ml, la cui superficie interna è provvista di uno strato da 150 nm di SiO2 applicato

secondo detta tecnica HTAP-MOCVD, testato sulla base di quanto previsto dalla Farmacopea Europea 5a edizione (2005), attualmente in vigore, in merito a "Contenitori in vetro per uso farmaceutico – Resistenza idrolitica".

Nella medesima tabella, detti risultati sono riportati a confronto con i risultati ottenuti su un identico flacone per iniettabili non provvisto del rivestimento sulla superficie interna. Ciascuno dei valori indicati é un valore medio ottenuto dalle analisi eseguite su 100 campioni di contenitori in vetro.

	Flacone rivestito (μg/ml)	Flacone non rivestito (μg/ml)
Na_2O	< 0,01	4,80
CaO	< 0,05	0,23

Nei contenitori in vetro realizzati secondo la presente invenzione la quantità di cationi lisciviati rimane sempre al di sotto dei limiti di rilevabilità.

In particolare, risulta che lo strato di SiO2 chimicamente depositato, che forma una barriera di separazione tra la soluzione farmaceutica o diagnostica e la matrice in vetro, è scarsamente lisciviabile ed altamente inerte.

La quantità lisciviabile di catione Na risulta infatti inferiore a 0,01 ppm, mentre la quantità lisciviabile di Si è inferiore a 0,30 ppm, se un contenitore in vetro della capacità di 10 ml rivestito internamente come descritto dalla presente invenzione viene testato secondo la Farmacopea Europea 5a edizione (2005) per 1 ora alla temperatura di 121 °C.

Nelle tavole allegate viene presentata, a titolo esemplificativo e non

limitativo, una schematizzazione del nuovo procedimento e delle attrezzature utilizzate.

In figura 1 è schematizzato il processo di deposizione MOCVD all'interno di un flacone (O).

Nelle figure 2 e 3 sono schematizzate due viste di una possibile applicazione industriale del nuovo processo.

Come schematizzato in figura 1, la deposizione (C) avviene a pressione atmosferica in un reattore CVD a pareti calde (F) dotato di un tubo in Pyrex (Ø=50 mm) riscaldato da un forno elettrico tubolare.

Il gas di trasporto (V) è N_2 di grado elettronico (portata = 50 sccm) passante attraverso un dispositivo di gorgogliamento o "bubbler" (B) contenente il precursore (P), ossia, ad esempio, detto tris(dimetilamino)silano.

Il gas reagente (R1), ossia O_2 di grado elettronico + vapor d'acqua, viene introdotto nel flusso principale in vicinanza della zona di reazione, con una portata di 150 sccm. La miscela O_2-H_2O (R) viene ottenuta facendo gorgogliare l'ossigeno (R1) in un pallone (A) da 500 cc contenente 250 cc di acqua distillata mantenuta a circa 30°C.

La miscela reagente (R) e la miscela gas di trasporto-precursore (VP) fuoriuscente da detti palloni (A, B) vengono iniettate (T), a meno di una parte di spurgo (Rs, VPs), entro il contenitore (O) in vetro, sulla cui superficie interna avviene la deposizione (C).

In figura 2 e 3 è visibile l'attrezzatura, dove la miscela reagente (R) e la miscela di gas di trasporto-precursore (VP) vengono prelevate dai rispettivi serbatoi (A1, B1) e iniettate, mediante una serie di iniettori (T1, T), all'interno dei contenitori in vetro (O).

Queste sono le modalità schematiche sufficienti alla persona esperta per realizzare il trovato, di conseguenza, in concreta applicazione potranno esservi delle varianti senza pregiudizio alla sostanza del concetto innovativo.

Pertanto con riferimento alla descrizione che precede e a quanto illustrato si esprimono le seguenti rivendicazioni.

RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la produzione di contenitori in vetro in tutto o in parte trattati con deposizione chimica da fase vapore (CVD), caratterizzato dal fatto di ottenere uno strato di rivestimento interno di ossidi degli elementi Si e/o B e/o Ti e/o Zr e/o Ta e/o Al e/o miscele di uno o più di detti elementi depositati con tecnica HTAP – MOCVD, e dove detta deposizione avviene durante la fase di ricottura del contenitore stesso, mediante alimentazione, entro il forno di ricottura, di adeguata miscela gassosa di precursore, reagente e gas di trasporto, e dove detto rivestimento costituisce di fatto una barriera inerte che impedisce l'estrazione degli elementi contenuti nel vetro ad opera delle soluzioni presenti nel contenitore.

2. Procedimento, come da rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto di impiegare precursori di formula generale: $[R_2N]_nSiX_{4-n}$ con R = gruppi alchilici e X = H e gruppi alchilici in particolare il tris(dimetilamino)silano, $[(CH_3)_2N]_3SiH$, come precursore per la deposizione di diossido di silicio, SiO_2.

3. Procedimento, come da rivendicazioni 1, 2, caratterizzato dal fatto di impiegare N_2 gassoso come gas di trasporto, fatto gorgogliare con detto precursore.

4. Procedimento, come da rivendicazioni 1, 2, caratterizzato dal fatto di impiegare $O_2 + H_2O$ come gas reagente, dove detto l'ossigeno gassoso viene fatto gorgogliare in almeno un pallone contenente H_2O distillata a temperatura controllata.

5. Contenitore in vetro caratterizzato dal fatto di essere in tutto o in parte trattato superficialmente con tecnica HTAP-MOCVD, come da una o più

rivendicazioni precedenti.

6. Contenitore in vetro, come da rivendicazione 5, caratterizzato dal fatto che lo strato depositato su tutta o parte la sua superficie contiene SiO_2, dove la quantità lisciviabile di catione Na risulta inferiore a 0,01 ppm, se un contenitore in vetro della capacità di 10 ml viene testato secondo la Farmacopea Europea 5a edizione (2005) per 1 ora alla temperatura di 121°C.

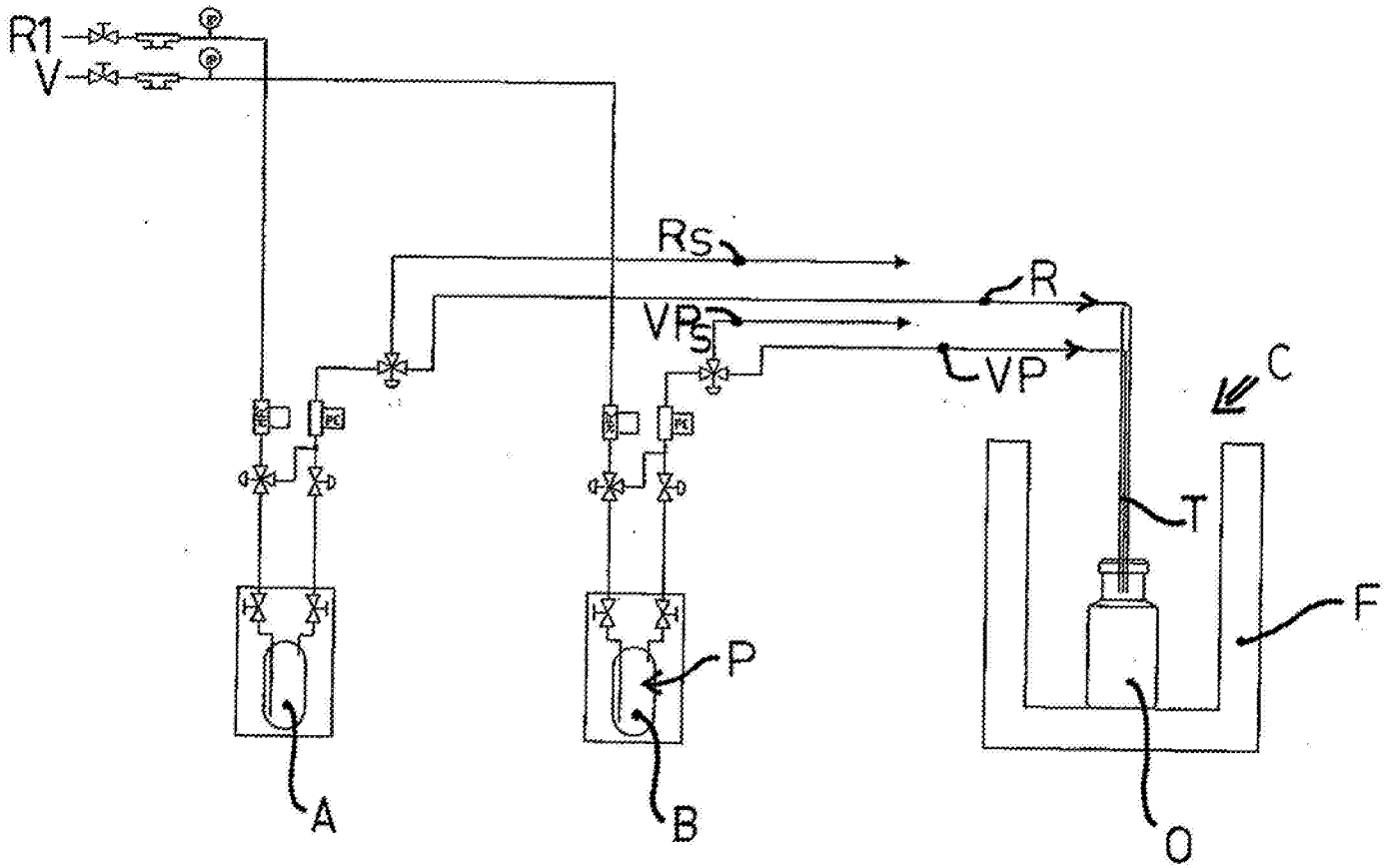


FIG.1

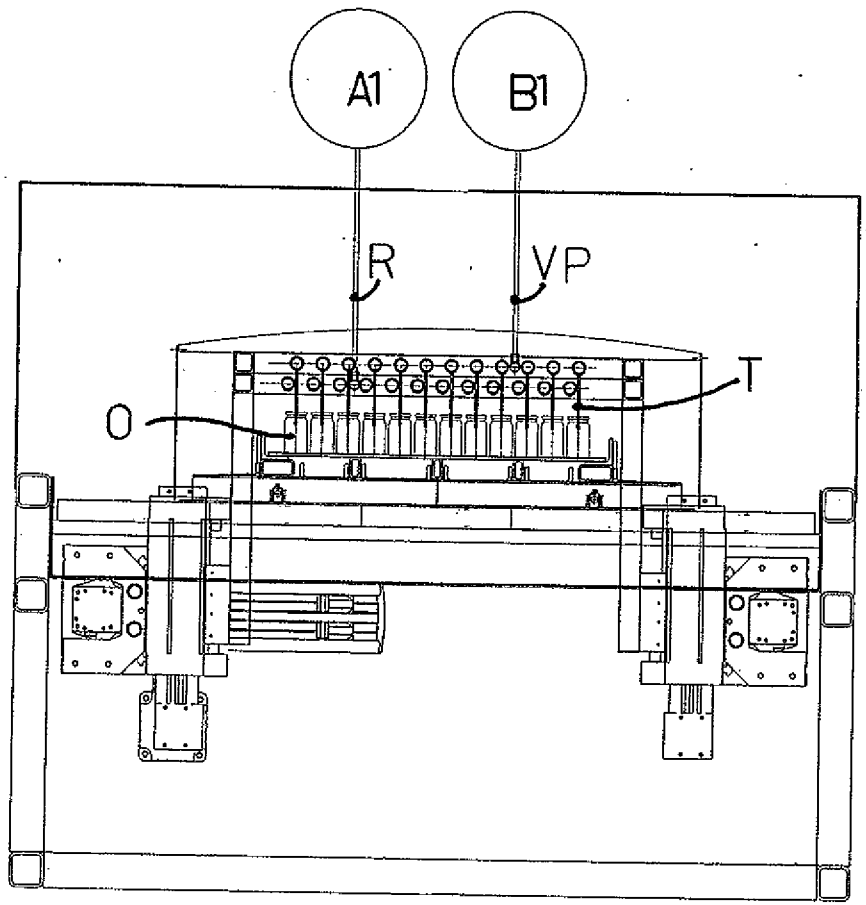


FIG.2

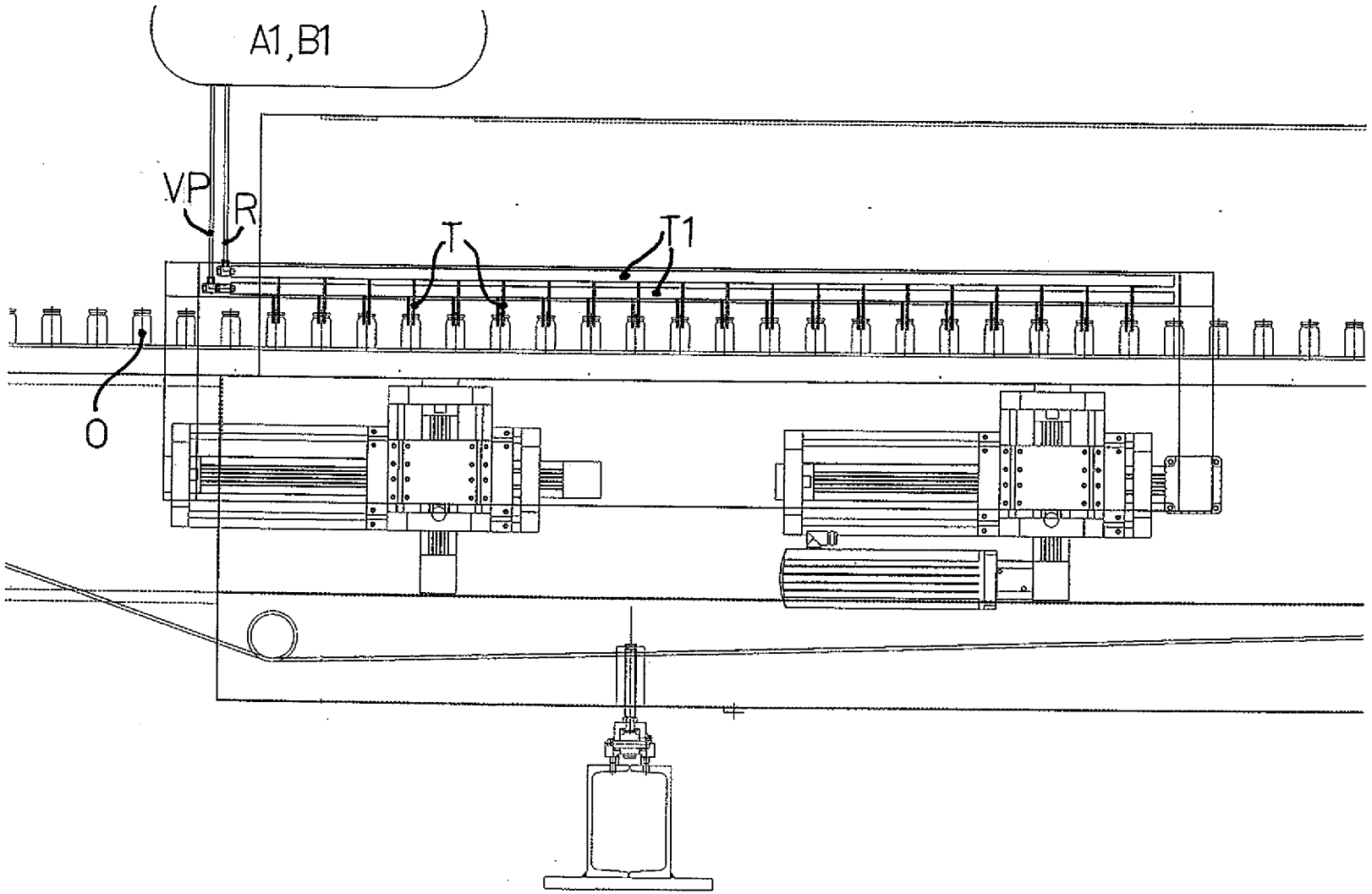


FIG.3