

Даний винахід стосується упаковки для фармацевтичного продукту, зокрема, піпетки або комплекту для крапельниці, що використовуються для дозування рідин, аерозолів або сипких речовин, та способу стерилізації зазначеної упаковки.

Зокрема, крапельниці використовуються для дозування різних рідин, звичайно, по краплях. Наприклад, для дозування рідких реактивів, що застосовуються у лабораторіях, дозування очних ліків, дозування вушних ліків, дозування назальних ліків, або у будь-яких інших застосуваннях, де є потреба у розливанні рідин контрольованими порціями, по краплях.

Типова комплект для крапельниці, відомий у даній галузі, включає пластикову стисливу пляшку, наконечник насадки або власне крапельницю, що сполучається з пляшкою за принципом заціпки, та ковпачок або кришку, що нагвинчується на пляшку. Рідину виливають по краплях шляхом стискування пляшки, щоб примусити рідину витікати із крапельниці. Пляшку, наконечник насадки та ковпачок виготовляють із поліетилену низької щільності, оскільки цей матеріал має достатньо високий модуль пружності для стискування циліндричної бокової стінки даної пляшки пальцями, що спричиняє витікання рідини.

Для наповнення даної пляшки фармацевтичним продуктом, зокрема, очною рідиною, котра має задовольняти умовам стерильності, розчин або рідину, котрими мають заповнювати пляшки, фільтрують та стерилізують, зокрема, в автоклаві. Пляшки, насадки та ковпачки також стерилізують, наприклад, обробкою етиленоксидом, УФ-, гамма- або електронним опроміненням. Заповнення пляшок проводиться за асептичних умов. Проте, після заповнення пляшок, вставлення насадки у горловину та нагвинчування ковпачка подальшу стерилізацію не проводять. Заповнені та закриті пляшки вилучають із асептичної зони. Асептична зона являє собою, звичайно, приміщення, що знаходиться під трохи надлишковим тиском повітря, а вхід та вихід даного приміщення зроблені як шлюз.

Фармацевтичний продукт у даному тексті, як зрозуміло, стосується, зокрема, і фармацевтичної композиції, що являє собою, переважно, водну та/або неводну фармацевтичну композицію, або суміш неводної та водної фармацевтичних композицій, котрі являють собою, переважно, рідкий розчин, гель або мазь, і мають призначення, переважно, офтальмологічного, вушного та/або назального характеру.

Проте, стандартний спосіб заповнення пляшок фармацевтичними речовинами, зокрема, офтальмологічними розчинами та гелями, не задовольняє вимогам Європейської фармакопеї (European Pharmacopoeia), третє видання (1977), наприклад, с.283, та/або Інструкції Європейського союзу (Комітет патентованих медичних продуктів) (EU regulation (Committee of Proprietary Medicinal Products [CPMP], Section 5, Manufacturing Process, Note for Guidance). Згідно з цими інструкціями, офтальмологічна фармацевтична рідина або гель мають піддаватись остаточній стерилізації у своєму кінцевому контейнері для досягнення найвищого можливого рівня гарантії стерильності. Але застосування для стерилізації відомого у даній галузі методу автоклавовання з температурою принаймні 121°C протягом принаймні 15 хвилин для пляшок із поліетилену низької щільності спричинить деформацію, наприклад, усадку або роздуття, і пляшки втратять пружність, і зруйнуються або частково розплавляться, втративши здатність до стискання.

Даний винахід стосується проблеми запровадження фармацевтичної упаковки, зокрема, пляшки крапельниці або піпетки, заповненої фармацевтичним продуктом, зокрема, офтальмологічним розчином або гелем, що задовольняє вимогам інструкцій Європейської фармакопеї та/або інструкцій Європейського союзу, і не піддається значній деформації та зберігає достатню стисливість для дозування рідини після процедур автоклавовання.

Даний винахід вирішує цю проблему, і характерні його особливості наведені у і п.п.1 та 10 формули винаходу. Інші пункти формули стосуються конструкційних [ особливостей даного винаходу.

Застосування для матеріалу упаковки поліпропілену специфічного виду дозволяє задовольнити вимоги інструкцій Європейської фармакопеї та/або інструкцій Європейського союзу. Упаковки, що зроблені з поліпропілену специфічного виду, є теплостійкими і зберігають свої конструкційні властивості та характеристики стисливості після обробки в автоклаві. Тому користувач легко здійснює крапельне дозування шляхом стискання даної упаковки, щоб примусити фармацевтичний продукт витікати з даної упаковки. Зокрема, даний винахід запроваджує піпетку або крапельницю з достатньо високою стисливістю для дозованого розливання офтальмологічного розчину або гелю шляхом стискування даної піпетки або пляшки.

Додаткові подробиці та переваги даного винаходу стануть зрозумілими з наступного опису та креслень. На кресленнях подано:

Фіг.1. Вигляд спереду крапельниці у комплекті як приклад даного винаходу;

Фіг.2. Вигляд спереду, з частковим поперечним розрізом, крапельниці у комплекті Фіг.1;

Фіг.3. Діаграма, що ілюструє хід температури та тиску у камері автоклава в процесі автоклавної обробки для пляшечки 5мл;

Фіг.4. Діаграма, що ілюструє хід температури та тиску у камері автоклава в процесі автоклавної обробки для пляшечки 10мл;

Фіг.5. Експериментальна діаграма співвідношення навантаження та пружності для пляшечки 5мл;

Фіг.6. Експериментальна діаграма співвідношення навантаження та пружності для пляшечки 10мл.

На Фіг.1 та 2 як ілюстрація до винаходу зображена крапельниця у комплекті 1, що включає стисливу пляшку 2, котра має наконечник насадки 3, сконструйований у такий спосіб, щоб сполучатись з горловиною 4 пляшки 2 за принципом заціпки, та ковпачок 5, що підігнаний до наконечника насадки 3 і зчіплюється з нарізною частиною 6 горловини 4. Наконечник насадки 3 має канал 7, через який рідина, що міститься у пляшці 2, витікає через вихідний отвір 8. Для випускання рідини спочатку знімають ковпачок 5 і потім натискають на циліндричну бокову стінку 9 пляшки 2 пальцями, що примушує рідину всередині пляшки проходити через канал 7. Для цілей безпеки дана система додатково має усадкову манжету або кільце, що протидіє відпуску, 10.

Пляшка 2 виготовлена із поліпропілену специфічного виду, зокрема, поліпропілену типу Appryl 3020 SM 3. У порівнянні з раніше відомими розробками у цій галузі, пляшка 2 має подібну форму, за виключенням того, що дно 12 має переважно увігнуту конфігурацію. Це зроблено, зокрема, для запобігання деформації",

наприклад, усадки або роздуття пляшки під час автоклавування. Через увігнуту конфігурацію ступінь тиску, що потрібен для деформування дна, значно вищий. Природно, що на дні 12 або боковій стінці 9 можуть бути зроблені інші заглиблення, канавки, щілини або пази, котрі надають пляшці 2 більшій стійкості під час автоклавування. Наконечник насадки 3 також виготовлений із поліпропілену специфічного виду, зокрема, поліпропілену типу Appryl 3020 SM 3. Під час обробки в автоклаві не виникає ніяких проблем, що можуть спричинити течі. Скоріше, при застосуванні одного й того ж матеріалу для пляшки 2 та наконечника насадки 3 зазначені два компоненти ущільнюються у деякій мірі при автоклавуванні. Крім того, оскільки поліпропілен є досить жорстким матеріалом, і тому більш важко підігнати наконечник насадки 3 до горловини 4 пляшки 2, наконечник насадки 3 має спеціальну конфігурацію, і що забезпечує добре ущільнення між пляшкою 2 та наконечником насадки 3. Ущільнювальна частина 13 наконечника насадки 3, що використовується для сполучення наконечника насадки 3 з горловиною 4 пляшки 2, формується у верхній частині майже циліндричною, тоді як нижня частина має форму конусного тіла. Ущільнювальна частина 13 наконечника насадки 3 має манжету 14 як обмежувальну поверхню. Ковпачок 5 нагвинчується на горловину 4 пляшки 2, що має зовнішню різьбу 6. Ковпачок 5 як кришка, що закриває систему, виготовляється із поліетилену високої щільності, зокрема, HDPE GC 7260. Ковпачок 5 може бути також виготовлений із поліпропілену, проте у цьому випадку під час автоклавування між наконечником насадки 3 та ковпачком 5 може виникнути злипання, так що буде дуже важко відкрити пляшку 2, або наконечник насадки 3 зруйнується після відкриття пляшки 2. Коли ковпачок 5 виготовлений з іншого матеріалу, ніж поліпропілен, зокрема, із поліетилену високої щільності, ризику злипання або інших руйнувань можна уникнути, оскільки зазначені два матеріали мають відмінні модулі пружності.

Товщина стінок поліпропіленової пляшки типово знаходиться у межах 0,3-0,6мм, краще, 0,45мм. Коли товщина стінки надто мала, стійкість пляшки знижується. Проте, коли товщина стінки надто велика, знижується стисливість даної пляшки, і остання стає занадто жорсткою. Дійсно, значення товщини стінки, якому віддається перевага, менше, ніж у поліетиленових пляшок, відомих з попереднього досвіду, так що на виготовлення даних пляшок, краще, методом інжекційного формування, витрачається значно менше матеріалу.

Коли упаковка даного винаходу стосується трубки для піпетки, матеріалом може бути так звана ламінована поліпропіленова фольга (поліфольгова трубка), що виявляє структуру типу сендвічу. Типово, така ламінована фольга містить один або більше шарів поліпропілену, краще, два (наприклад, верхній і нижній шар), та один або більше шарів алюмінію, краще, один (наприклад, середній шар). Зазначений ламінований матеріал забезпечує, як правило, підвищену стійкість.

Крім того, корисно пристосувати процес обробки в автоклаві до поліпропіленових пляшок, щоб уникнути такого руйнування як усадка або роздуття. Після заповнення пляшок фармацевтичною рідиною або гелем закриті пляшки розміщують у камері автоклава. У контексті даної заявки наповнення пляшок означає типово нормальне наповнення, таке, що, наприклад, у верхній частині зазначеної пляшки залишається деякий об'єм повітря. Оскільки пляшки піддаються стерилізації цілком, потреба заповнювати та закривати пляшки за асептичних умов виключається. Як відомо з попереднього досвіду, камера автоклава вказаного типу працює на парі. Хід температури та тиску у камері у залежності від часу подано на Фіг.3 та 4. Дана камера має звичайно один або кілька патрубків для введення пари та кілька датчиків для контролю температури. Якщо виникає потреба у внесенні деяких поправок, то зміну температури можна здійснити дуже швидко.

Крім того, дана камера обладнана пристроєм для генерування протитиску в автоклаві. Якщо виникає потреба у внесенні деяких поправок, то зміну тиску можна здійснювати також дуже швидко. Краще, коли протитиск регулюється електронними засобами із застосуванням комп'ютерного контролю. Зазначений пристрій використовується для запобігання роздуттю пляшок. Після розміщення пляшок у камері температуру підвищують звичайно від кімнатної до 121°C, і тиск підвищують звичайно від атмосферного до максимального значення, що притаманне процесу стерилізації. Звичайно, вибір величини тиску залежить від форми пляшок.

Як ілюстрація, на Фіг.4 показано, що встановлений тиск для 5мл пляшок, 2700мбар, нижче, ніж для 10мл пляшок, 3200мбар. Оскільки 5мл пляшки є більш жорсткими, ніж 10мл пляшки, для запобігання роздуттю потрібен нижчий тиск. На початку процесу автоклавування підвищення температури відбувається досить різко, тоді як градієнт тиску залишається майже постійним до досягнення максимального значення. Під час стерилізації величини температури та тиску підтримуються постійними. Після стерилізації температуру та тиск поступово знижують. Увесь процес автоклавування продовжується приблизно одну годину. Після досягнення кімнатної температури та атмосферного тиску камеру відкривають для вилучення підданих стерилізації пляшок.

Кілька випробувальних програм показали, що після автоклавування при температурі 121°C протягом 20 хвилин із застосуванням процедури згідно з описаними вище діаграмами, деформації, наприклад, усадки або роздуття поліпропіленових пляшок не спостерігається. Дві діаграми, що демонструють стисливість пляшок об'ємом 5мл та 10мл, наведені на Фіг.5 та Фіг.6. Для досягнення типового стиснення 2мм відносно нормальних розмірів пляшки потрібне навантаження, що складає для 5мл поліпропіленової пляшки, звичайно, приблизно 9Н. Для 10мл поліпропіленової пляшки потрібне навантаження, що звичайно складає приблизно 14Н. Для порівняння слід зазначити, що відомі поліетиленові пляшки виявляють, звичайно, подібну стисливість, наприклад, для 5мл поліетиленової пляшки трохи меншу і для 10мл поліетиленової пляшки трохи більшу. Для користувача ці значення є, фактично, еквівалентними.

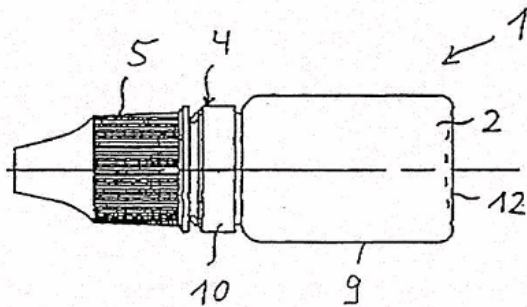
Додаткові випробування, що стосуються герметичності пляшок до та після автоклавування, виявили відповідність до норм на фармацевтичні продукти. Випробування, що стосуються O<sub>2</sub>-бар'єрних та H<sub>2</sub>O-бар'єрних властивостей пляшок згідно з даним винаходом (незважаючи на більш тонкі стінки) після зберігання під навантаженням протягом 4 тижнів при 80°C, не виявили відмінностей щодо поліетиленових пляшок, відомих із попереднього досвіду. Крім того, випробування поліпропіленових пляшок на бактеріальну токсичність також дали позитивний результат. Поліетиленові пляшки, що відомі з попереднього досвіду, мають товщину стінок, звичайно у два рази більшу, ніж поліпропіленова упаковка (поліпропіленові пляшки).

даного винаходу.

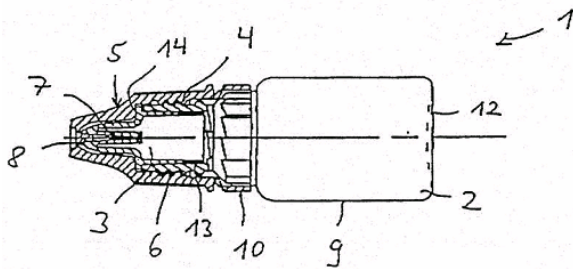
Таким чином, даний винахід запроваджує упаковку, зокрема, трубку піпетки або пляшку крапельниці, для фармацевтичних продуктів, особливо для офтальмологічних фармацевтичних розчинів та гелів, що може цілком піддаватись стерилізації після її заповнення зазначеним продуктом шляхом автоклавування згідно з даним винаходом. Дана упаковка зберігає після автоклавування свою стисливість, що важливо для користувача при дозованому видавлюванні розчину або гелю із упаковки. Крім того, дана упаковка не виявляє деформації після її обробки в автоклаві згідно з даним винаходом. Це означає, що упаковка згідно з даним винаходом, зокрема, крапельниця у комплекті, що заповнена офтальмологічним розчином, гелем або маззю, відповідає вимогам Європейської фармакопеї, третє видання (1997), та/або

Інструкціям Європейського союзу, зазначеним вище, що забезпечує підвищений рівень безпеки.

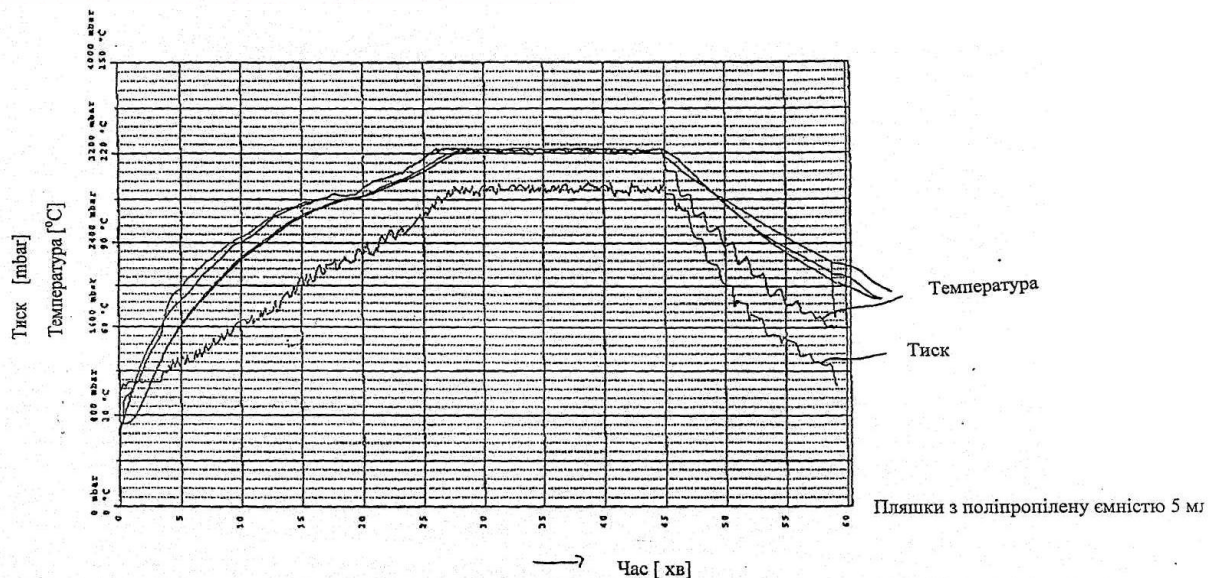
На додаток, поліпропіленовий матеріал, що використаний для виготовлення упаковки згідно з даним винаходом, виявляє фізико-хімічні властивості, котрі відповідають вимогам, викладеним у додатку 1998 р. до Європейської фармакопеї, третє видання (1997). Це, зокрема, стосується добавок, що містяться у поліпропіленовому матеріалі згідно з даним винаходом.



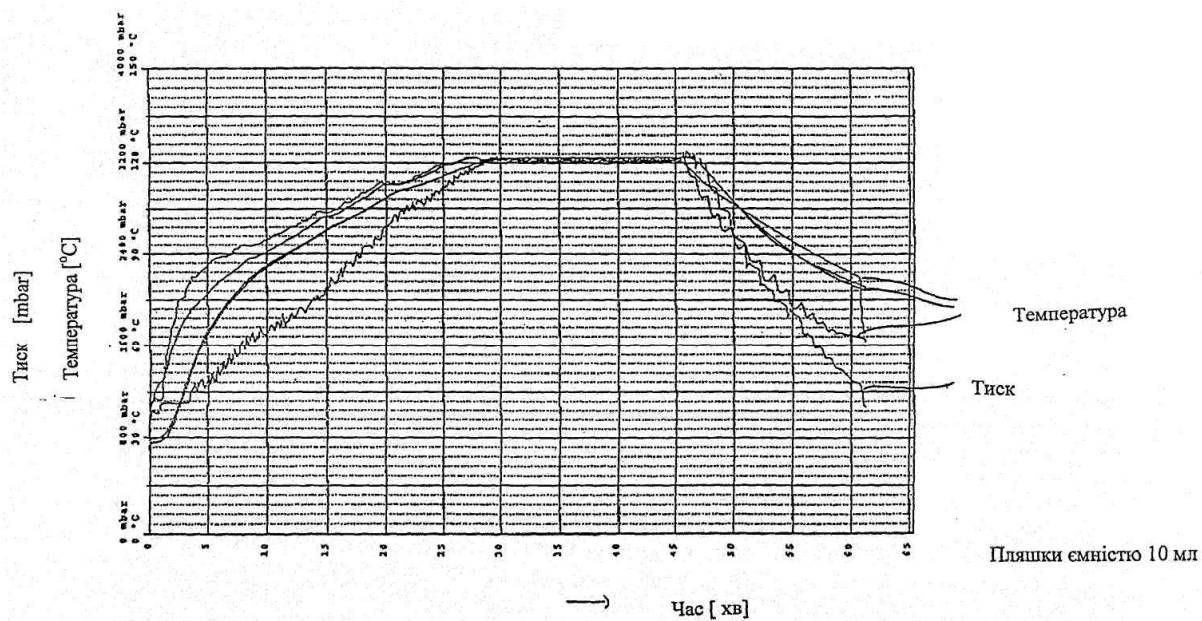
Фиг.1



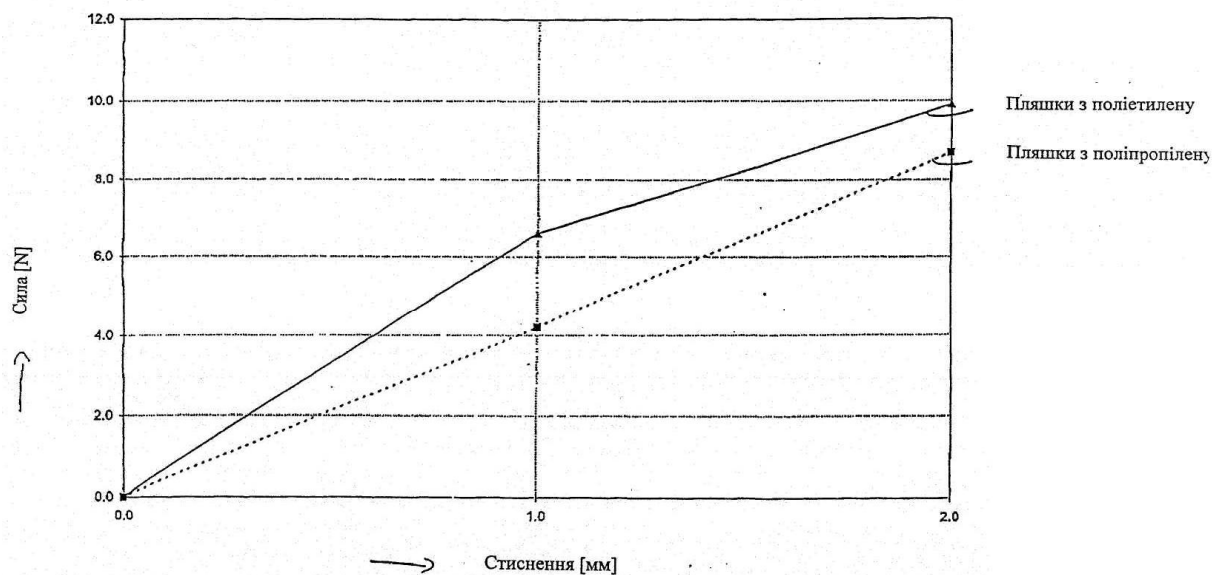
Фиг.2



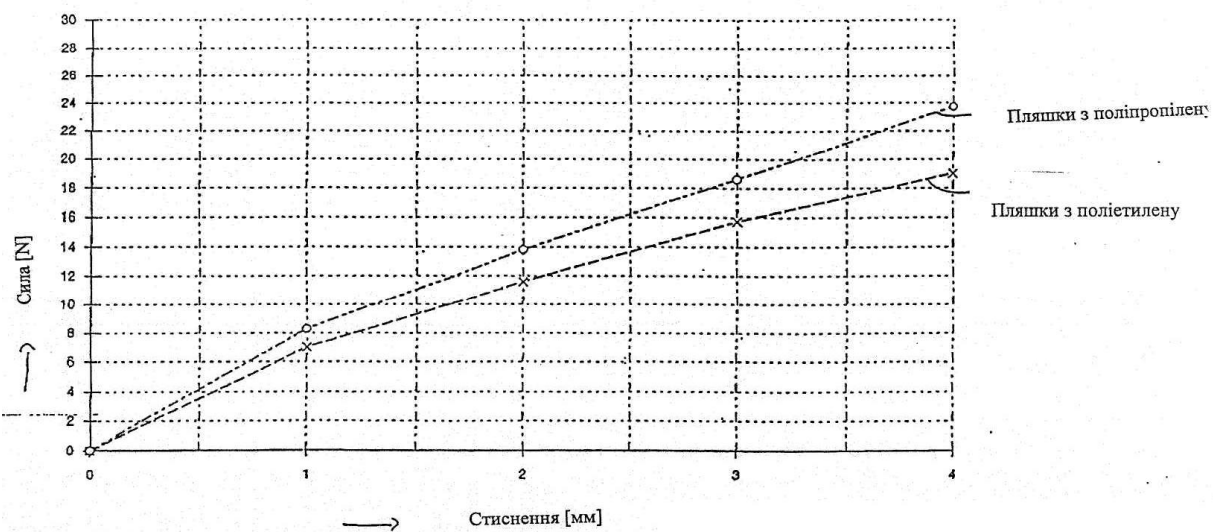
Фиг. 3



Фіг. 4



Фіг. 5



Фіг. 6