

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 237**

51 Int. Cl.:

C03B 23/09 (2006.01)

C03B 29/02 (2006.01)

A61J 1/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2006 E 06732605 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2015 EP 1923359**

54 Título: **Proceso para producir viales**

30 Prioridad:

16.05.2005 JP 2005143307

03.08.2005 JP 2005226042

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

21.03.2016

73 Titular/es:

**NIPRO CORPORATION (100.0%)
9-3, HONJO-NISHI 3-CHOME, KITA-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 531-8510, JP**

72 Inventor/es:

**KUWABARA, HIDEO;
YAMAUCHI, HIDEKI;
ISHIMI, YOSHITAKA y
SENGA, SHINICHIRO**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 564 237 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso para producir viales

5 La presente invención se refiere a un método para producir un vial con una baja elución de álcali.

10 Las máquinas de conformación de viales automáticas que forman viales a partir de tubos de vidrio de borosilicato incluyen un tipo vertical y un tipo horizontal. En ambos casos, los viales se producen formando en primer lugar la boca del vial y formando a continuación la parte inferior del vial. La calidad química de los viales resultantes se evalúa por un valor del álcali eluido medido por el Método 2 (método de superficie interna) definido en la Farmacopea Japonesa o método de ensayo de conformidad con la misma. Para obtener viales con baja elución de álcali, es una práctica general realizar un proceso operado a bajas temperaturas durante un largo tiempo, lejos de usar un proceso operado a altas temperaturas durante un corto período de tiempo.

15 Sin embargo, incluso si los viales se producen por el proceso de baja temperatura, tienen una región deteriorada provocada por el procesamiento en la forma de un cinturón en la superficie interna cerca de la parte inferior del vial, que tiene problemas tales como, por ejemplo, de elución de álcali que afecta a los productos farmacéuticos contenidos en la misma. Este deterioro provocado por el procesamiento se considera que es un fenómeno de tal manera que los materiales que contienen los alcalinos exudados a partir de o vaporizados a partir del vidrio se condensan en una pluralidad de pequeñas gotitas y se depositan sobre la superficie interna del vial en el proceso de formación de la parte inferior del vial a partir del tubo de vidrio de borosilicato.

20 Con el fin de reducir o evitar la elución de álcali de las gotitas condensadas en la superficie interna del vial, se ha propuesto que algunos procesos incluyan un método (método S) de permitir el álcali en la región deteriorada para reaccionar con los iones de sulfato en la fase final del proceso de formación del vial, y a continuación lavar el vial con agua para eliminar el álcali tal como el sulfato de sodio (Na_2SO_4); y un método de cubrir la superficie interna del vial con una película delgada de sílice (SiO_2) por deposición de vapor químico (CVD) para evitar la elución del álcali. Sin embargo, el método S requiere un mayor coste procedente de lavar el vial para eliminar el sulfato de sodio blanco producido en la superficie interna del vial y la superficie interna después de la extracción del álcali tiene una superficie llena de cráteres marcadamente desigual. Por otro lado, el método de cubrir la superficie interna del vial con la película delgada de sílice da como resultado un coste de procesamiento aumentado. El documento JP63-170233 divulga un método para producir viales que comprende una etapa de inyectar aire a presión o gas inerte.

25 Documento de patente 1: JP H06-45481B
 Documento de patente 2: JP H06-76233B
 Documento de patente 3: JP 3.268.470

30 Por consiguiente, un primer problema a resolverse es la región deteriorada producida por el procesamiento en la superficie interna del vial, y un segundo problema es la eliminación de la región deteriorada producida por el procesamiento. Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar un método para producir un vial con una baja elución de álcali.

35 Una característica principal de la presente invención es minimizar la formación de una región deteriorada producida por el procesamiento en la superficie interna del vial en un proceso de formación de viales a partir de unos tubos de vidrio de borosilicato mediante las etapas de formación de una primera parte inferior y a continuación de la formación de una boca. La característica más distintiva de la presente invención es que el método comprende las etapas de la formación de la parte inferior, posteriormente la eliminación de la región deteriorada producida por el flameado con una llama de oxígeno-fuego y a continuación la formación de la boca.

40 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un método para producir viales con baja elución de álcali formando viales a partir de unos tubos de vidrio de borosilicato, comprendiendo dicho método una primera etapa de formación de un tubo de vidrio de borosilicato en un cuerpo en forma de copa para formar la parte inferior del vial; y una segunda etapa de formación de la boca de dicho cuerpo en forma de copa para completar un vial con una elución de álcali reducida. También se proporciona un método como se ha indicado anteriormente, en el que después de la primera etapa y antes de la segunda etapa, se realiza una etapa de flameado con llama de la superficie interna de dicho cuerpo en forma de copa en una cierta longitud desde la parte inferior hacia una abertura de dicho cuerpo en forma de copa para eliminar una región deteriorada provocada por el procesamiento.

45 Las llamas anteriormente mencionadas son preferentemente llamas de gas y oxígeno producidas por un quemador de punta. Además, el flameado anteriormente mencionado se realiza preferentemente mientras gira el vial.

50 En el proceso de formación automatizado convencional de formación de viales a partir de unos tubos de vidrio de borosilicato, el vial se produce formando su boca en el inicio y formando, a continuación, su parte inferior. En el proceso de formación de la parte inferior, un número de pequeñas gotitas que contienen álcali (Na_2O) exudado o vaporizado a partir del cristal se depositan en la superficie interna del vial para producir una región deteriorada provocada por el procesamiento, que provoca la elución de álcali.

En contraste con esto, cuando se forma el tubo de vidrio de borosilicato en un recipiente en forma de copa solo por la formación de la parte inferior, el ensayo de elución de álcali ha mostrado que la cantidad de álcali eluido a partir del recipiente en forma de copa se reduce de una quinta a una sexta parte de la del vial formado por el proceso convencional que comprende las etapas de la formación primero de la boca y a continuación la formación de la parte inferior. Además, la superficie interna del cuerpo en forma de copa anterior se somete a flameado con fuego por medio de una llama de oxígeno-gas de un quemador de punta, de tal manera que la región deteriorada provocada por el procesamiento puede eliminarse completamente del recipiente. Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, es posible obtener viales en los que una región deteriorada, provocada por el procesamiento, se ha minimizado o eliminado de la región deteriorada provocada por el procesamiento.

La figura 1 es una fotografía tomada con microscopio electrónico de una región deteriorada afectada por el procesamiento de una copa C (para referencia), y

La figura 2 es una fotografía tomada con microscopio electrónico que muestra el área en la que la región deteriorada afectada por el procesamiento de una copa C se ha flameado.

Los inventores han encontrado que, cuando las etapas de formación en el proceso de formación del tubo de vidrio de borosilicato en un vial se realizan en el orden de formar la parte inferior a formar la boca, la cantidad de álcali eluido se reduce de una quinta a una sexta parte de la del vial formado por el procedimiento de proceso convencional de la formación de la boca a la formación de la parte inferior. En el procedimiento de proceso convencional de la formación de la boca a la formación de la parte inferior, los materiales que contienen álcali exudado desde o vaporizado desde el cristal en el momento de la formación de la parte inferior se atrapan en el vial en proceso debido a una boca estrechada del vial en proceso, lo que resulta en la formación de la región deteriorada debido al procesamiento. En contraste, en el procedimiento de proceso de formación de la parte inferior a la formación de la boca, se cree que los materiales vaporizados se liberan fácilmente del vial en proceso hacia el exterior debido a una gran abertura del vial en proceso, dando como resultado una disminución en la formación de la región deteriorada debido al procesamiento, que a su vez provoca la disminución de la elución de álcali. Cuando el vidrio de borosilicato se calienta de manera intensa por una llama de oxígeno-gas del quemador de punta, la llama cambia desde una llama azul inicial a una llama amarilla con el aumento de la temperatura. Esto resulta a partir de la reacción de llama del sodio (Na) presente en el vidrio. Basándose en estas observaciones, los inventores han encontrado que el uso de un flameado con una llama de oxígeno-gas intensa y fuerte hace que sea posible eliminar la región deteriorada inducida por el procesamiento en la superficie interna del vial. Se cree que el flameado con fuego es un granallado de iones de partículas y moléculas en la llama.

Con el fin de eliminar la región deteriorada inducida por el procesamiento mediante el flameado, es preciso dejar que la ráfaga de la llama de oxígeno-gas del quemador de punta fluya hacia fuera con poca resistencia después del impacto en la superficie interior del tubo de vidrio. Con este fin, se necesita empezar el proceso de formación del vial con la formación de la parte inferior para hacer un tubo de vidrio en un cuerpo en forma de copa y a continuación proceder a la formación de la boca. Debería observarse que la cantidad de álcali eluido para la evaluación de los efectos del proceso de formación de acuerdo con la presente invención se ha determinado como una cantidad (ml) de 0,01 mol/l de ácido sulfúrico consumida de acuerdo con el Método 2 (método de superficie interna) definido en la Farmacopea Japonesa.

Ejemplo 1

Usando el proceso convencional (proceso de formación de la boca a la formación de la parte inferior), se produjeron viales con 60 mm de altura x 12,5 mm de diámetro de boca interior (Vial P) a partir de los tubos de vidrio de borosilicato con un diámetro exterior de 30 mm y un grosor de 1,5 mm. La cantidad de álcali eluido medido para el "vial P" fue de 0,74 ml.

Separado de lo anterior, los mismos tubos de vidrio se formaron en los recipientes en forma de copa (copa A) formando la parte inferior con una máquina de conformación vertical automática. La cantidad de álcali eluido medido para la "copa A" fue de 0,10 ml. Usando una máquina de conformación horizontal, la "copa A" se proveyó de una boca para formarla en un vial (vial Q) de acuerdo con el proceso de formación de la presente invención (proceso de formación de la parte inferior a la formación de la boca). La cantidad de álcali eluido medido para el "vial Q" también fue de 0,10 ml y no hubo ningún cambio en la elución de álcali provocada por el proceso de formación de la boca. Se cree que esto resulta del hecho de que la temperatura de procesamiento de la formación de la boca es menor que la de la formación de la parte inferior y provoca una baja volatilización del material que contiene álcali.

Tabla 1

Muestra	diámetro exterior x altura x grosor (mm)	diámetro interior de boca (mm)	Álcali eluido (ml)
Vial P (formación de la boca -> formación de la parte inferior)	30 x 60 x 1,5	12,5	0,74
Copa A	Igual que el anterior	27,0	0,10

Muestra	diámetro exterior x altura x grosor (mm)	diámetro interior de boca (mm)	Álcali eluido (ml)
Vial Q (formación de la parte inferior -> formación de la boca)	Igual que el anterior	12,5	0,10

Ejemplo 2

5 Un tubo de vidrio de borosilicato con una longitud de 200 mm se cerró en un extremo con un tapón de caucho de silicona, se mantuvo verticalmente, y se llenó con un volumen de agua y se trató en autoclave a 121 °C durante 60 minutos. La cantidad de álcali eluido por 100 ml fue de 0,03 ml. Este valor se consideró como la cantidad de álcali eluido para el vial no afectado por el procesamiento.

10 Se formaron muestras (copa B) a partir de la "copa A" en el Ejemplo 1 flameando con fuego la superficie interna de la "copa A" aproximadamente 10 mm por encima de su parte inferior con una llama de oxígeno-gas oblicuamente dirigida de aproximadamente unos 10 cm de largo, mientras se sostenía y se hacía girar la "copa A". La cantidad de álcali eluido medido para la "copa B" fue de 0,03 ml. Se cree que esto se produce por el hecho de que la región deteriorada debido al procesamiento se elimina por flameado, recuperando de este modo la superficie original de los tubos de vidrio de borosilicato. El flameado se realizó usando un quemador de punta con un diámetro de orificio de 1,0 mm que se alimenta por gas mezclado de 0,75 l/min de gas ciudad (metano) y 2,20 l/min de oxígeno para generar una llama de aproximadamente 10 cm de longitud.

20 A continuación, la "copa B" se provió de una boca mediante una máquina de conformación horizontal para formarla en un vial (vial R), del que la cantidad de álcali eluido fue de 0,03 ml. Como se ha mencionado en el Ejemplo 1, se cree que esto resulta del hecho de que la temperatura de procesamiento de la formación de la boca es menor que la de la formación de la parte inferior, haciendo de este modo más difícil de volatilizar el material que contiene álcali.

Tabla 2

Muestra	diámetro exterior x altura x grosor (mm)	diámetro de orificio (mm)	Álcali eluido (ml)
tubo de vidrio de borosilicato	30 x 60 x 1,5	27,0	0,03
Copa A	Igual que el anterior	27,0	0,10
Copa B (tratamiento flameado)	Igual que el anterior	27,0	0,03
Vial R (Copa B -> formación de la boca)	Igual que el anterior	12,5	0,03

25 Ejemplo 3 (para referencia)

30 Los tubos de vidrio de borosilicato con un diámetro de 40,5 mm de exterior y un grosor de 1,5 mm se formaron en los viales con 78,5 mm de alto x 22,0 mm de diámetro interior de boca por el proceso convencional (formación de la boca a formación de la parte inferior). La cantidad de álcali eluido medido para el vial fue de 0,57 ml. Usando la máquina de conformación vertical automática, se provió un tubo de vidrio de una parte inferior para preparar un recipiente en forma de copa (copa C). La cantidad de álcali eluido medido para la copa C fue de 0,21 ml. La cantidad de álcali eluido medido para la copa D preparada flameando con fuego una superficie interna de la "copa C" fue de 0,03 ml. La cantidad de álcali eluido medido para un vial fabricado a partir de la copa D mediante la provisión de una boca con la máquina de conformación horizontal fue de 0,03 ml.

35

Tabla 3

Muestra	diámetro exterior x altura x grosor (mm)	diámetro de orificio (mm)	Álcali eluido (ml)
Vial S (formación de la boca -> formación de la parte inferior)	40,5 x 78,5 x 1,5	22,0	0,57
Copa C	Igual que el anterior	37,5	0,21
Copa D (tratamiento de flameado)	Igual que el anterior	37,5	0,03
Vial T (Copa D -> formación de la boca)	Igual que el anterior	22,0	0,03

40 La observación al microscopio electrónico de la "copa C" mostró que hay una región deteriorada debido al procesamiento, que tiene un patrón de cráter que resulta de los compuestos volátiles que contienen álcali (la fotografía de la figura 1). Por otro lado, la observación al microscopio electrónico de la copa D, preparada flameando la región deteriorada debido al procesamiento de la "copa C", mostró que la región correspondiente a la región deteriorada debido al procesamiento no tenía un patrón de tipo cráter (fotografía de la figura 2). Esto demuestra que el flameado eliminó la región deteriorada debido al procesamiento.

Ejemplo 4 (para referencia)

5 Los tubos de vidrio de borosilicato con un diámetro exterior de 40,5 mm y un grosor de 1,5 mm se formaron en viales con 78,5 mm de alto x 22,0 mm de diámetro de boca interior mediante el proceso convencional (formación de la boca a formación de la parte inferior). La cantidad de álcali eluido medido para el vial resultante fue de 0,57 ml. Usando el quemador de punta que genera una llama de gas mezclado de gas-oxígeno (aproximadamente de 10 cm de largo), los viales resultantes se sometieron a un flameado de manera que la ráfaga de la llama se proyectó a la región deteriorada aproximadamente 10 mm por encima de la parte inferior mientras que el vial giraba. El vial sometido a flameado durante 40 segundos mostró que la cantidad de álcali eluido se redujo a 0,30 ml, mientras que el vial sometido a flameado durante 60 segundos mostró que la cantidad de álcali eluido se redujo a 0,13 ml. Después del tratamiento con flameado los viales no poseen cambios tanto en la forma como en el tamaño. Hay que tener en cuenta que el tiempo (segundos) de flameado, que tiene un efecto sobre la disminución de la elución de álcali, puede acortarse mediante el precalentamiento de los viales. A partir de estos resultados, se confirmó que la región deteriorada de los viales provocada por el proceso de formación convencional podía eliminarse sustancialmente mediante el flameado.

Tabla 4

Muestra	Diámetro exterior x altura x grosor (mm)	Diámetro (mm)	Álcali eluido (ml)
Vial S (formación de la boca -> formación de la parte inferior)	40,5 x 78,5 x 1,5	22,0	0,57
Vial T (flameado)	Igual que el anterior (40 segundos)	22,0	0,30
Vial U (flameado)	Igual que el anterior (60 segundos)	22,0	0,13

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método para producir viales con baja elución de álcali formando viales a partir de tubos de vidrio de borosilicato, comprendiendo dicho método: una primera etapa de formación de un tubo de vidrio de borosilicato en un cuerpo en forma de copa para formar la parte inferior del vial; y una segunda etapa de formación de la boca de dicho cuerpo en forma de copa para completar un vial con una elución de álcali reducida.
- 10 2. Un método para producir viales de acuerdo con la reivindicación 1, en el que después de la primera etapa y antes de la segunda etapa, se realiza una etapa de flameado con llamas de la superficie interna de dicho cuerpo en forma de copa en una cierta longitud desde la parte inferior hacia una abertura de dicho cuerpo en forma de copa para eliminar una región deteriorada provocada por el procesamiento.
- 15 3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dichas llamas son llamas de gas y oxígeno producidas por un quemador de punta.
4. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicho flameado se realiza mientras gira el vial.

Fig. 1

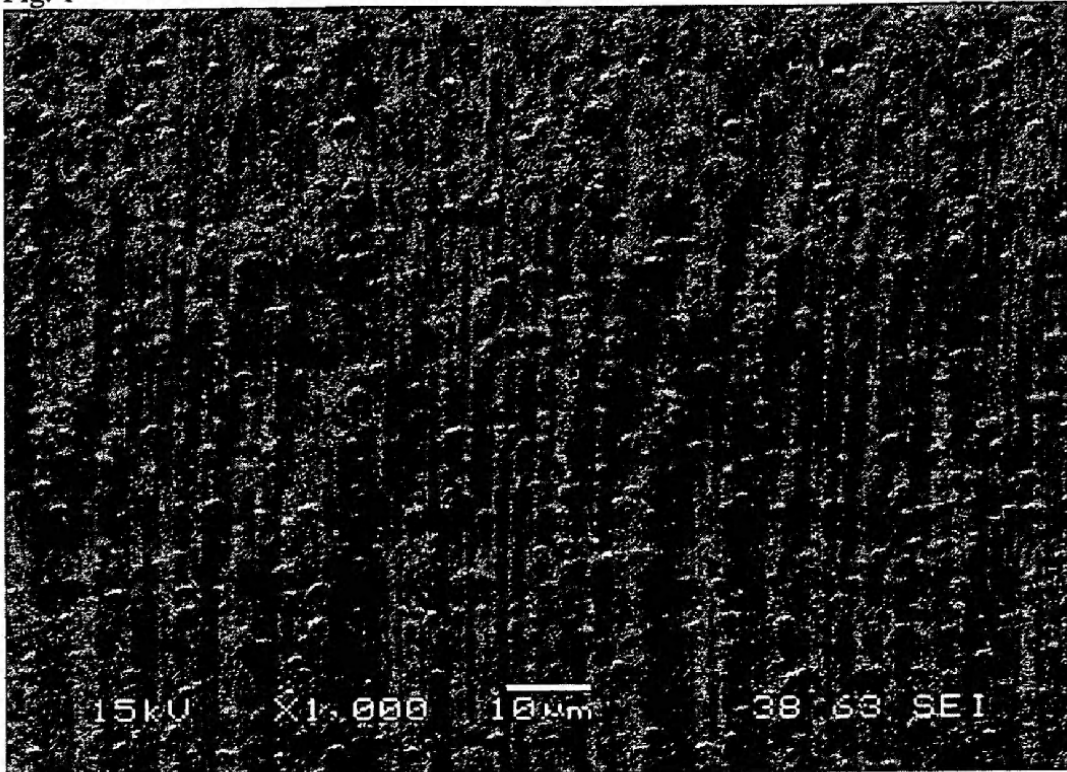


Fig. 2

