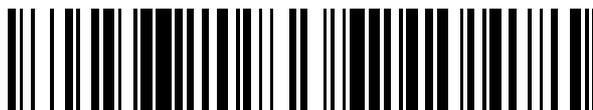


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 783**

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 12174661 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016 EP 2546205**

54 Título: **Método 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:

**15.04.2016**

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 2 566 783 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

Método para producir viales

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

10 Las máquinas automáticas de formación de viales 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 después el fondo del vial. La calidad química de los viales resultantes se evalúa mediante un valor del álcali eluido, medido por el Método 2 (método de superficie interna) definido en la Farmacopea Japonesa, o un método de ensayo de conformidad con el mismo. Para obtener viales con baja elución de álcali, la práctica general es realizar un proceso que funciona a bajas temperaturas durante un largo tiempo, lejos del uso de un proceso que funciona a altas temperaturas durante un corto tiempo.

15 Sin embargo, incluso aunque los viales se produzcan mediante el proceso de baja temperatura, tienen una región deteriorada provocada por el procesamiento en forma de un cinturón en la superficie interna cerca del fondo del vial, que tiene problemas tales como por ejemplo elución de álcali, que afecta a los productos farmacéuticos contenidos en su interior. Este deterioro causado por el procesamiento se considera que es un fenómeno tal que los materiales que contienen álcali secretados desde o vaporizados desde el vidrio se condensan en una pluralidad de pequeñas gotas y se depositan en la superficie interna del vial en el proceso de formación del fondo del vial a partir del tubo de vidrio de borosilicato.

25 Para reducir o evitar la elución de álcali desde las gotas condensadas en la superficie interna de un vial, se han propuesto algunos procesos que incluyen un método (método S) que permite que el álcali en la región deteriorada reaccione con iones sulfato en la etapa final del proceso de formación de viales, y después el vial se lava con agua para eliminar el álcali en forma de sulfato sódico ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ); y un método para cubrir la superficie interna del vial con una película fina de sílice ( $\text{SiO}_2$ ) por deposición química en fase vapor (CVD) para evitar la elución de álcali. Sin embargo, el método S requiere un mayor coste del lavado del vial para eliminar el sulfato de sodio blanco producido en la superficie interna del vial y la superficie interna después de la extracción de álcali tiene una superficie con picaduras notablemente no uniforme. Por otro lado, el método de cobertura de la superficie interna del vial con la película fina de sílice da como resultado un aumento del coste de procesamiento. El documento JP63-170233 desvela un método para producir viales que comprende una etapa de inyectar aire presurizado o gas inerte.

35 Documento de Patente 1: JP H06-45481B  
Documento de Patente 2: JP H06-76233B  
Documento de Patente 3: JP 3.268.470

40 Por consiguiente, una primera cuestión que hay que resolver es la región deteriorada producida por el procesamiento en la superficie interna del vial, y una segunda cuestión es la eliminación de la región deteriorada producida por el procesamiento. Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un método para producir un vial con una baja elución de álcali.

45 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un método para producir viales a partir de tubos de vidrio de borosilicato, caracterizado por que la elución de álcali de los viales se reduce mediante una primera etapa de formación de la boca del vial; una segunda etapa de formación del fondo del vial; y una tercera etapa de tratamiento al fuego de la superficie interna del vial en una cierta longitud desde el fondo hacia la boca del vial, sirviendo las llamas para eliminar la región deteriorada causada por el procesamiento.

50 Las llamas mencionadas anteriormente son preferentemente llamas de gas y oxígeno producidas por un quemador de punta. Además, el tratamiento al fuego mencionado anteriormente se lleva a cabo preferentemente mientras se hace girar el vial.

55 En el proceso de formación automatizado convencional de formación de viales a partir de tubos de vidrio de borosilicato, el vial se produce formando su boca al comienzo y después formando su fondo. En el proceso de formación del fondo, un número de pequeñas gotas que contienen álcali ( $\text{Na}_2\text{O}$ ), secretadas o vaporizadas desde el vidrio, se depositan en la superficie interna del vial produciendo una región deteriorada provocada por el procesamiento, que provoca la elución del álcali.

60 A diferencia de esto, cuando la superficie interna del vial anterior se somete a tratamiento al fuego mediante una llama de gas-oxígeno desde un quemador de punta, la región deteriorada provocada por el procesamiento puede eliminarse completamente del recipiente. De acuerdo con la presente invención, por lo tanto, es posible obtener viales en los cuales una región deteriorada causada por el procesamiento se ha minimizado o eliminado de la región deteriorada causada por el procesamiento.

65 La Figura 1 es una fotografía de microscopio electrónico de una región deteriorada afectada por el procesamiento de una copa C de acuerdo con la presente invención, y

La Figura 2 es una fotografía de microscopio electrónico que muestra el área donde la región deteriorada afectada por el procesamiento de la copa C se ha tratado al fuego de acuerdo con la presente invención.

5 En el proceso convencional que transcurre desde la formación de la boca hasta la formación del fondo, los materiales que contienen álcali, secretados o vaporizados desde el vidrio en el momento de la formación del fondo, quedan atrapados en el vial durante el proceso, debido a una boca más estrecha del vial durante el proceso, dando como resultado la formación de la región deteriorada debida el procesamiento.

10 Cuando el vial obtenido a partir del vidrio de borosilicato se calienta intensamente mediante una llama de gas-oxígeno del quemador de punta, la llama cambia de una llama azul inicial a una llama amarilla con el aumento de la temperatura. Esto se produce como resultado de la reacción de la llama del sodio (Na) presente en el vidrio. Basándose en estas observaciones, los inventores han descubierto que el uso del tratamiento al fuego con una llama de gas-oxígeno estrecha y fuerte hace posible eliminar la región deteriorada inducida por el procesamiento en la superficie interna del vial. Se cree que el tratamiento al fuego es un granallado con iones y moléculas en forma de partículas en la llama.

15 Para eliminar la región deteriorada inducida por el procesamiento mediante tratamiento al fuego, es necesario permitir que el chorro de la llama de gas-oxígeno desde el quemador de punta fluya hacia el exterior con poca resistencia después de chocar con la superficie interna del tubo de vidrio.

20 Debe observarse que la cantidad de álcali eluido para la evaluación de los efectos del proceso de formación de acuerdo con la presente invención se determinó como una cantidad (ml) de ácido sulfúrico 0,01 mol/l consumido de acuerdo con el Método 2 (método de superficie interna) definido en la Farmacopea Japonesa.

25 **Ejemplo 1** (para referencia)

Usando el proceso convencional (proceso de formación de la boca a formación del fondo), se produjeron viales con 60 mm de altura x 12,5 mm de diámetro interno de la boca (vial P) a partir de tubos de vidrio de borosilicato con un diámetro externo de 30 mm y un espesor de 1,5 mm. La cantidad del álcali eluido medida para el "vial P" era de 0,74 mm.

30 Por separado de lo anterior, se formaron los mismos tubos de vidrio en recipientes con forma de copa (copa A) formando el fondo con una máquina de formación vertical automática. La cantidad de álcali eluido medida para la "copa A" era de 0,10 ml. Usando una máquina de formación horizontal, la "copa A" se proporcionó con una boca para formarla en un vial (vial Q). La cantidad de álcali eluido medida para el "vial Q" también fue de 0,10 ml y no hubo cambio en la elución del álcali causada por el proceso de formación de la boca. Se cree que esto es el resultado del hecho de que la temperatura de procesamiento de la formación de la boca es menor que la de la formación del fondo y provoca una baja volatilización del material que contiene álcali.

40 Tabla 1

Muestra	diámetro externo x altura x espesor (mm)	diámetro interno de la boca (mm)	Álcali eluido (ml)
Vial P (formación de la boca -> formación del fondo)	30 x 60 x 1,5	12,5	0,74
Copa A	igual que el caso anterior	27,0	0,10
Vial Q (formación del fondo -> formación de la boca)	igual que el caso anterior	12,5	0,10

45 **Ejemplo 2** (para referencia)

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

50 Se formaron muestras (copa B) a partir de la "copa A" en el Ejemplo 1 mediante tratamiento al fuego de la superficie interna de la "copa A" aproximadamente 10 mm por encima de su fondo con una llama de gas-oxígeno dirigida oblicuamente, de aproximadamente 10 cm de longitud, mientras se sostenía y se hacía girar la "copa A". La cantidad de álcali eluida medida para la "copa B" era de 0,03 ml. Se cree que esto es el resultado del hecho de que la región deteriorada debido al procesamiento se elimina mediante el tratamiento al fuego, recuperando así la superficie original de los tubos de vidrio de borosilicato. El tratamiento al fuego se realizó usando un quemador de punta con un diámetro del calibre de 1,0 mm que se alimenta con un gas mixto 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.

Después, la "copa B" se proporcionó con una boca mediante una máquina de formación horizontal para formarla en un vial (vial R), del cual la cantidad de álcali eluido era de 0,03 ml. Como se ha mencionado en el Ejemplo 1, se cree que esto es el resultado del hecho de que la temperatura de procesamiento de la formación de la boca es menor que la de la formación del fondo, haciendo entonces más difícil que el material que contiene álcali se volatilice.

5

Tabla 2

Muestra	diámetro externo x altura x espesor (mm)	diámetro del calibre (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 al fuego)	igual que el anterior	27,0	0,03
Vial R (Copa B -> formación de la boca)	igual que el anterior	12,5	0,03

**Ejemplo 3 (para referencia)**

10

Se formaron tubos de vidrio de borosilicato con un diámetro externo de 40,5 mm y un espesor de 1,5 mm en viales con 78,5 mm de altura x 22,0 mm de diámetro interno de la boca mediante el proceso convencional (formación de la boca a formación del fondo). La cantidad de álcali eluido medida para el vial era de 0,57 ml. Usando la máquina de formación vertical automática, se proporcionó un tubo de vidrio con un fondo para preparar un recipiente con forma de copa (copa C). La cantidad de álcali eluido medida para la copa C era de 0,21 ml. La cantidad de álcali eluido medida para la copa D preparada por tratamiento al fuego de una superficie interna de la "copa C" era de 0,03 ml. La cantidad de álcali eluido medida para el vial preparado a partir de la copa D por provisión de una boca con la máquina de formación horizontal era de 0,03 ml.

15

20

Tabla 3

Muestra	diámetro externo x altura x espesor (mm)	diámetro del calibre (mm)	Álcali eluido (ml)
Vial S (formación de la boca -> formación del fondo)	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 al fuego)	igual que el anterior	37,5	0,03
Vial T (Copa D -> formación de la boca)	igual que el anterior	22,0	0,03

La observación con el microscopio electrónico de la "copa C" mostró que hay una región deteriorada debido al procesamiento, que tiene un patrón similar a picaduras resultante de los compuestos volátiles que contienen álcali (fotografía de la Fig. 1). Por otro lado, la observación al microscopio electrónico de la copa D, preparada por tratamiento al fuego de 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 similar a picaduras (fotografía de la Fig. 2). Esto muestra que la región deteriorada debido al procesamiento se eliminó mediante el tratamiento al fuego.

25

30

**Ejemplo 4**

Se formaron tubos de vidrio de borosilicato con un diámetro externo de 40,5 mm y un espesor de 1,5 mm en viales con 78,5 mm de altura x 22,0 mm de diámetro interno de la boca mediante el proceso convencional (formación de la boca a formación del fondo). La cantidad de álcali eluido medida para el vial resultante era de 0,57 ml. Usando el quemador de punta que genera una llama de gas mixto de gas-oxígeno (aproximadamente 10 cm de longitud), los viales resultantes se sometieron a tratamiento al fuego de manera que la llama trató la región deteriorada aproximadamente 10 mm por encima del fondo, mientras se hacía girar el vial. El vial sometido a tratamiento al fuego durante 40 segundos mostró que la cantidad de álcali eluido se reducía a 0,30 ml, mientras que el vial sometido a tratamiento al fuego durante 60 segundos mostró que la cantidad de álcali eluido se reducía a 0,13 ml. Los viales, después del tratamiento al fuego, no experimentan un cambio ni en la forma ni en el tamaño. Debe observarse que el tiempo de tratamiento al fuego (segundos) que tiene un efecto sobre la disminución de la elución de álcali puede acortarse precalentando los viales. A partir de estos resultados, se confirmó que la región deteriorada de los viales provocada por el proceso de formación convencional puede eliminarse sustancialmente por tratamiento al fuego.

35

40

45

# ES 2 566 783 T3

Tabla 4

Muestra	Diámetro externo x altura x espesor (mm)	diámetro del calibre (mm)	Álcali eluido (ml)
Vial S (formación de la boca -> formación del fondo)	40,5 x 78,5 x 1,5	22,0	0,57
Vial T (tratamiento al fuego)	igual que el anterior (40 segundos)	22,0	0,30
Vial U (tratamiento al fuego)	igual que el anterior (60 segundos)	22,0	0,13

**REIVINDICACIONES**

1. Un método de producción de viales a partir de tubos de vidrio de borosilicato, **caracterizado por que** la elución de álcali de los viales se reduce mediante
- 5 una primera etapa de formación de la boca del vial;  
una segunda etapa de formación del fondo del vial; y  
una tercera etapa de tratamiento al fuego de la superficie interna del vial en una cierta longitud, desde el fondo hacia la boca del vial, con llamas, para eliminar la región deteriorada provocada por el procesamiento.
- 10
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dichas llamas son llamas de gas y de oxígeno producidas por un quemador de punta.
- 15
3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho tratamiento al fuego se lleva a cabo mientras se hace girar el vial.

Fig. 1

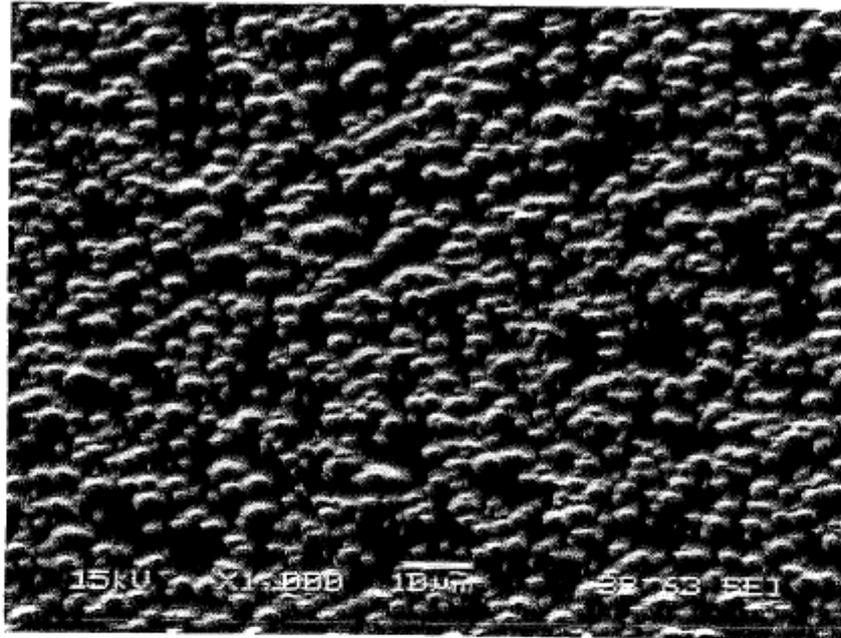


Fig. 2

