

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

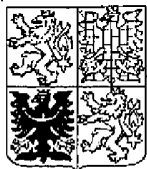
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2211-99

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16. 12. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **23.12.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/1498**

(33) Země priority: **DK**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 11. 99**
(Věstník č. 11/99)

(86) PCT číslo: **PCT/DK97/00569**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/27925**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 J 1/06
C 08 L 45/00

(71) Přihlášovatel:

NOVO NORDISK A/S, Bagsvaerd, DK;

(72) Původce:

Buch-Rasmussen Thomas, Gentofte, DK;

Jannasch Patric, Roskilde, DK;

Bonne Jorgensen Erling, Vekso, DK;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1,
Praha 4, 14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

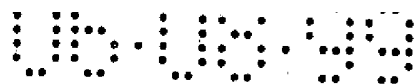
**Lékový zásobník z polymeru cyklických
uhlovodíků pro skladování kapalných
léciv**

(57) Anotace:

Lékový zásobník pro skladování kapalných léčiv /např. insulin/, se skládá z distálního a proximálního konce a stěny, přičemž alespoň dvě protilehlé části stěny jsou z polymerního materiálu. Tloušťka polymerních částí stěny je mezi 0,3 a 3 mm, přičemž propustnost světla skrz tyto stěny při 400 nm je alespoň 25 %. Polymerní části stěny jsou z materiálu obsahujícího alespoň 70 % hmotn. kopolymerního materiálu z alifatických cyklických nebo bicyklických uhlovodíků s 5 až 7 členným kruhem nebo kruhy, a z ethylenu nebo propylenu, přičemž tento materiál má teplotu skelného přechodu vyšší než 50°C a hustotu 0,95 g/cm⁻³ nebo více. Polymerní materiál lékového zásobníku je v podstatě inertní vůči léčivu a navíc je průhledný, čímž umožňuje vizuální kontrolu jeho obsahu a tedy možnost přesvědčit se zda není léčivo zkrystalizováno nebo zpolymerizované. Dále stěny lékového zásobníku zajišťují dobrou bariéru proti ztrátám m-kresolu/fenolu/benzylalkoholu a vodě. Vynález se také týká použití takovýchto lékových

zásobníků a lékovými zásobníky alespoň částečně naplněným léčivem.

CZ 2211-99 A3



Lékový zásobník z polymeru cyklických uhlovodíků pro skladování kapalných léčiv

Oblast techniky

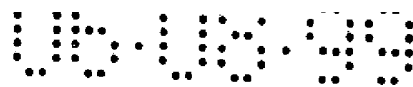
Vynález se týká lékového zásobníku pro skladování kapalných léčiv, použití tohoto lékového zásobníku a lékového zásobníku alespoň částečně naplněného léčivem.

Dosavadní stav techniky

Tradičně se pro skladování kapalných léčiv a preparátů používají lékové zásobníky vyrobené ze skla. Pro určitá léčiva, jako jsou léčiva pro perorální podání, byly také použity neprůhledné zásobníky z polyethylenů nebo polyesterů. Takovýto plastový zásobník vyrobený z polyesteru kyseliny polyglykolové a polyesteru kyseliny tereftalové je například popsán v US 4 565 851. Tento zásobník poskytuje velmi dobrou bariéru proti kyslíku a dalším plynům, ale neposkytuje dostatečnou bariéru proti konzervačním prostředkům a vodě.

Léčiva jako insulin nebo růstový hormon jsou dodávány v malých zásobnicích nebo ampulích. Tyto ampule obsahují obvykle mezi 1,5 a 10 ml léčiva k okamžitému použití. Tyto ampule jsou skladovány v zásobě v nemocnicích nebo v lékárnách a u uživatele léku. To znamená, že skladovatelnost léku musí být dostatečně dlouhá. Vodné roztoky nebo suspenze léčiv jako je insulin nebo růstové hormony jsou obvykle ošetřeny konzervovadly jako je fenol a/nebo benzylalkohol a/nebo *m*-kresol. Přídavek konzervovadel je nezbytný neboť v důsledku citlivosti léčiv obsahujících proteiny, peptidy a/nebo sekvence DNA, není možná závěrečná sterilizace. Léčiva v zásobnicích obsahujících více než jednu dávku (např. tužkové systémy) představují vysoké riziko znečištění. Proto jsou konzervovadla nezbytnou součástí těchto léčiv, zejména léčiv pro parenterální podání. Jako konzervovadla pro parenterální léčiva, používaná v malých množstvích, se osvědčily fenol, benzylalkohol a *m*-kresol (např. pro nitrosvalové podání). Vodné roztoky nebo suspenze léčiv obsahující konzervovadla mohou být skladovány v skleněných zásobnicích až dva roky.

T. J. McCarthy v článku "Interaction between aqueous preservative solutions and their plastic containers, III", Pharm. Weekblad 107 (1972), popisuje efekty skladování určitých vodných roztoků konzervovadel v zásobnicích z polypropylenu (PP) barveného perlovou bělobou a poly(vinylchloridem) (PVC), resp. především s ohledem na ztrátu



konzervovadel z roztoků. Není však diskutováno skladování vodných roztoků konzervovadel v průhledných zásobnících. Navíc závěrem tohoto článku je, že velké množství některých typů konzervovadel se ztrácí z roztoků skladovaných v PP. Dobrou bariérou proti ztrátám konzervovadel se však zdá být PVC. Jako důsledek obsahu chloru je však PVC jako materiál nepřijatelné, z důvodu znečištění životního prostředí.

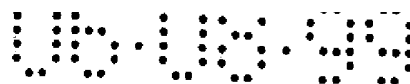
Tarr a spol. v článku "Stability and sterility of biosynthetic human insulin stored in plastic insulin syringe for 28 days", American Society of Hospital Pharmacists, svazek 48, strany 2631-2634, 1991, popisuje podobný test skladování vodných roztoků fenolu, benzylalkoholu a *m*-kresolu v polypropylen-polyethylenových stříkačkách, zejména s ohledem na ztrátu fenolu, benzylalkoholu a *m*-kresolu z roztoků.

Tento test zahrnuje pouze 28 dní, ale z tohoto test je učiněn závěr, že polypropylen-polyethylenové stříkačky nemohou být použity pro skladování léčiv obsahujících fenol a/nebo benzylalkohol a/nebo *m*-kresol. Ampule obsahující insulin nebo růstový hormon jsou obvykle skladovány v chladničce při teplotě okolo 5 °C v zásobách v nemocnicích nebo v lékárnách. Když jsou skladovány u uživatele jsou často skladovány při teplotě místnosti až jeden měsíc. Zejména insulin je skladován při teplotě místnosti protože uživatel obvykle nosí insulin stále sebou. Koncentrace insulinu a konzervovadla musí být během skladovacího období konstantní. Je-li koncentrace konzervovadla příliš nízká, pak není léčivo dostatečně chráněno. To by mohlo vést k přípravě léčiv s vyšší počáteční koncentrací konzervovadla. To však není přijatelné pro parentální použití. Ztráta vody by měla být také v průběhu skladování nízká, protože ztráta příliš velkého množství vody může vést k příliš vysoké koncentraci aktivního léčiva a eventuálně k příliš vysoké koncentraci konzervovadel. Je-li ztráta vody příliš velká, může se uživatel předávkovat (např. insulinem).

Dále je důležité, aby uživatel mohl vizuálně kontrolovat léčivo, a převědit se, že léčivo není krystalické nebo zpolymerované v důsledku například asociace nebo denaturace, nebo může vizuálně zjistit změny léčiva, např. oxidaci aktivního léčiva.

Předmětem předkládaného vynálezu je poskytnout lékový zásobník z polymerního materiálu, který je značně inertní vůči léčivu, je průhledný a je dobrou bariérou proti ztrátám *m*-kresolu/fenolu/benzylalkoholu a vodě.

Dalším předmětem tohoto vynálezu je poskytnout lékový zásobník, který je levný a snadno výrobitelný.



Dále je předmětem vynálezu poskytnout lékový zásobník pro dlouhodobé skladování vodných léčiv, jako vodné roztoky insulinu nebo lidských růstových hormonů.

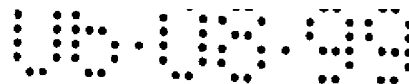
Popis vynálezu

Lékové zásobníky podle tohoto vynálezu, určené pro skladování kapalných léčiv obsahujících jeden nebo více aktivních léčiv, vodu a *m*-kresol a/nebo fenol a/nebo benzylalkohol, se skládá z distální a proximální koncové části a ze stěny, přičemž alespoň dvě části této stěny jsou polymerním materiálem. Tyto polymerní části stěny mají tloušťku mezi 0,3 a 3 mm, s výhodou mezi 0,5 a 1 mm, propustnost světla při 400 nm 25 % nebo více, přičemž propustnost světla je měřena skrz obě protilehlé části stěny zásobníku naplněného vodou, použitím standartního spektrofotometru a vzduchu jako reference. Polymerní části stěny jsou z materiálu obsahujícího se alespoň 70 % hmot. kopolymerního materiálu z alifatických cyklických nebo bicyklických uhlovodíků s 5 až 7 členným kruhem nebo kruhy a z ethylenu nebo propylenu. Tento materiál má teplotu skelného přechodu (T_g) nad 50 °C, přičemž T_g je měřena pomocí DSC (differential scanning calorimetry), a to odříznutím kousku stěny zásobníku a jeho zahříváním v hliníkové misce z 10 na 270 °C rychlostí 10 °C/min. Teplota skelného přechodu je určena jako teplota v inflexním bodu. Materiál má hustotu 0,95 g/cm³ nebo více.

Materiál může obsahovat do 5 % hmot. přísad vybraných zejména z antioxidantů, mazadel (lubrikantů) jako jsou stearáty nebo silikony, povrchově aktivní činidla, nukleační činidla a čířidla, a do 30 % hmot. inertních plnidel, jako jsou skleněné částice mající index lomu přibližně rovný indexu lomu polymerního materiálu, přičemž celkové množství přísad a plnidel je do 30 % hmot.

Jak je vysvětleno výše, rozptyl a absorbance viditelného světla materiálem musí být tak nízká, aby byla možná kontrola kvality léčiva v zásobníku. Vizually může být v roztoku kontrolován výskyt částic, homogenita suspenze, sedimentace krystalů, srážení roztoku, vláknění nebo polymerizace peptidů či proteinů a změny v absorpčním spektru roztoku léčiva.

Nejzávažnější jsou změny, které odrážejí koncentraci aktivního léčiva nebo léku v roztoku, tj. polymerizace nebo srážení, může být pro uživatele velmi obtížně pozorovatelné, zejména má-li zásobník malou propustnost světla.



Pro některé insulinové přípravky je důležité, aby diabetický pacient mohl vizuálně pozorovat, jsou-li více jak 3 % insulinu zpolymerovány. Zpolymerizovaný insulin může být vizuálně a spektrofotometrem pozorováno jako změna v propustnosti světla. Typická změna propustnosti světla skrz roztok insulinu, který obsahuje 3 % zpolymerovaného insulinu, odpovídá změně propustnosti světla 1:400 Ph.Eur standardu a typická změna v propustnosti světla skrz roztok insulinu, který obsahuje 30 % zpolymerovaného insulinu, odpovídá změně propustnosti světla 1:40 Ph.Eur standardu. (1997 European Pharmacopeia section 2.2 Physical and Physicochemical Methods. 2.2.1 Clarity and Degree of Opalescence of Liquid).

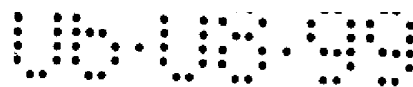
Ve skleněném zásobníku se propustnost světla mění typicky z 94 na 45 % s 1:40 Ph.Eur při 400 nm a tloušťce stěny 0,9 mm. U amorfních cyklických polyolefinů se propustnost světla mění typicky z 85 na 41 % s 1:40 Ph.Eur, tj. změny postřehnutelné okem. Ve vysoce průhledném polypropylenu je typická změna propustnosti světla ze 40 na 18 %. U méně průhledného polypropylenu je změna propustnosti světla typicky z 15 na 6 % nebo dokonce pouze ze 4 na 3 %, přičemž všechny tyto změny byly určeny použitím 1:40 Ph.Eur.

Je zřejmé, že pacient má největší šanci pozorovat změny v takovém lékovém zásobníku, který má vysokou propustnost světla, a kde jsou změny velké. Aby byla v 3 ml zásobníku s tloušťkou stěny 0,9 mm naplněného roztokem insulinu jako je Actrapid 100 IU/ml (Novo Nordisk A/S) vizuálně pozorovatelná polymerizace větší než 3 %, je v praxi doporučeno, aby propustnost světla při 400 nm byla větší než 25 %.

Několik vhodných materiálů pro balení parenterálních léků konzervovaných *m*-kresolem bylo nečekaně nalezeno mezi skupinou polyolefinových materiálů. Jak je vysvětleno výše, materiál musí splnit množství technických požadavků, aby zabránil ztrátě *m*-kresolu a vody z lékového přípravku, a aby umožnil vizuální kontrolu kvality produktu.

Lékový zásobník předkládaného vynálezu by měl vyhovovat následujícím požadavkům:

Polymerní části stěny mají propustnost *m*-kresolu, která je měřena měřenou po třech měsících skladování při 37 °C a 12% relativní vlhkosti (RH) a působení vodného roztoku *m*-kresolu o koncentraci 3 mg/ml na polymerní stěny, menší než 0,0072 g/m²/24 h, a propustnost vody, která je měřena po třech měsících skladování při 37 °C a 12% RH, menší než 0,4 g/m²/24 h, výhodněji mají polymerní stěny propustnost *m*-kresolu menší než 0,0055 g/m²/24 h, a ještě výhodněji menší než 0,0020 g/m²/24 h,



měřenou po třech měsících skladování při 37 °C a 12% relativní vlhkosti (RH) a působení vodného roztoku *m*-kresolu o koncentraci 3 mg/ml na polymerní stěny, a s výhodou mají polymerní části stěny propustnost vody menší než 0,35 g/m²/24 h, výhodněji menší než 0,30 g/m²/24 h a ještě výhodněji menší než 0,20 g/m²/24 h, měřenou po třech měsících skladování při 37 °C a 12% RH.

S výhodou mají polymerní části stěny propustnost vody, která je měřena po třech měsících skladování při 8 °C a 13% RH po dobu 36 měsíců, menší než 0,025 g/m²/24 h, výhodněji menší než 0,021 g/m²/24 h.

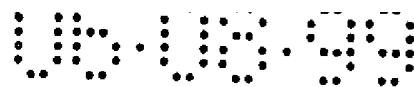
m-Kresol, benzylalkohol i fenol jsou organická rozpouštědla s velmi nízkou rozpustností ve vodě. *m*-Kresol je méně polární než fenol a benzylalkohol a bude proto difundovat do velmi hydrofobního prostředí rychleji než fenol a benzylalkohol. Dále bude mít *m*-kresol větší rozpustnost v hydrofobním prostředí jakým polymer cyklických monomerů. Ačkoli jsou fenol a benzylalkohol menšími molekulami než *m*-kresol, přičemž velikost může být důležitá pro rychlost difuze, bylo zjištěno, že ztráta fenolu nebo benzylalkoholu je menší než ztráta *m*-kresolu. Je proto postačující stanovit ztrátu *m*-kresolu.

Podle předkládaného vynálezu je ještě výhodnější takový lékový zásobník, zejména pro parenterální lékové přípravky, splňující následující požadavky:

Ztráta vody by měla být menší než 1,5 % po skladování při 37 °C a 12% RH po dobu 3 měsíců a menší než 1 % po skladování při 8 °C a 13% RH po dobu 36 měsíců. Pro 3 ml zásobník s vnitřním průměrem 9,25 mm toto odpovídá propustnosti při 37 °C přibližně 0,35 g/m²/24 h, a při 8 °C přibližně 0,021 g/m²/24 h.

Ztráta *m*-kresolu by měla být menší než 10 % pro celý lékový zásobník a s výhodou 7,5 % pro polymerní části stěny lékového zásobníku po tři měsících skladování při 37 °C a 12% RH. Pro 3 ml lékový zásobník s vnitřním průměrem 9,25 mm a tloušťkou stěny 0,9 mm toto odpovídá propustnosti 0,0053 g/m²/24 h.

V souladu s tímto vynálezem byly nalezeny lékové zásobníky splňující tyto požadavky, a to, lékové zásobníky z amorfního polymeru složeného z alifatických cyklických nebo bicyklických uhlovodíků s 5 až 7 členným kruhem nebo kruhy a ethylenu nebo propylenu. Tento materiál má teplotu skelného přechodu nad 50 °C, měřenou DSC, a to, odříznutím kousku stěn lékového zásobníku a jeho zahříváním na hliníkové misce z 10 °C na 270 °C rychlostí 10 °C/min, přičemž teplota skelného přechodu je stanovena jako teplota v inflexním bodu. Tento materiál má hustotu 0,95 g/m³ nebo více.



Amorfní kopolymerní materiál je s výhodou složen z alifatických cyklických uhlovodíků s 5 až 7 členným kruhem nebo kruhy a ethylenu, a s výhodou je kopolymerní materiál zcela amorfní. Tento materiál má krystalinitu menší než 1 % hmot. Nejvýhodnější je amorfní kopolymerní materiál prodávaný pod ochodní značkou "Topas", dodávaný firmou Schott and Hoechst (viz tabulka 1).

Podle tohoto vynálezu je také výhodné, když části stěny zásobníku z amorfního polymeru mají propustnost světla při 400 nm 60 % nebo více, výhodněji propustnost světla při 400 nm 75 % nebo více, přičemž propustnost světla je měřena tak, jak je popsáno výše.

Podle tohoto vynálezu je hustota amorfního polymeru částí stěny zásobníku s výhodou mezi 0,95 a 1,05 g/cm³, výhodněji 1,02 g/cm³.

Teplota skelného přechodu je s výhodou alespoň 75 °C, výhodněji alespoň 100 °C, přičemž je měřena tak, jak se popsáno výše. Sterilizace vodní parou je použitelná pro sterilizaci zásobníků mající výše uvedené teploty T_g . Pro zásobníky z polymeru mající nižší T_g je použitelná sterilizace zářením gama.

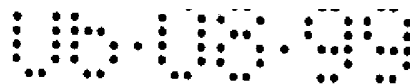
Je-li poměr cyklických komponent k lineárním komponentám v kopolymeru vyšší, pak je vyšší T_g polymeru. Vlastnosti zabraňující ztrátám vody jsou ve vztahu s obsahem cyklické komponenty v polymeru, přičemž zabránění ztrátám vody se zvyšuje se snížením obsahu cyklické komponenty vzhledem k lineární komponentě, a to až do určitého stupně. S výhodou obsahuje polymerní materiál alespoň 20 % lineárního olefinu, výhodněji alespoň 50 % lineárního olefinu, například ethylenu.

Teplota skelného přechodu je s výhodou nejvýše 200 °C, například nejvýše 170 °C, ještě výhodněji nejvýše 150 °C.

Amorfní polymer obsahuje s výhodou alespoň 75 %, výhodněji více než 95 % a nejvýhodněji 98 % hmot. nebo více polyolefinového materiálu.

Zbytek materiálu obsahuje s výhodou do 5 % hmot. přísad, vybraných zejména z antioxidantů, mazadel (lubrikantů) jako jsou stearáty a silikony, povrchově aktivní činidla, nukleační činidla a čišidla, a inertní plnidlo, například skleněné částičky mající index lomu přibližně roven indexu lomu polymerního materiálu. Celkové množství přísad a plnidel je do 30 % hmot.

Lékový zásobník podle tohoto vynálezu mající polymerní části stěny z amorfního polymerního materiálu, může mít jakýkoli vhodný tvar. Je výhodné, když vnitřní povrch stěny, a s výhodou také vnější povrch stěny zásobníku, má převážně válcovitý tvar, protože napínací efekt lze zajistit pouze otočením flexibilního pryžového pístu



v zásobníku o několik stupňů. Toto je umožněno pokud je alespoň vnitřní plocha lékového zásobníku převážně válcového tvaru.

Zásobník je s výhodou patrona, přičemž distální koncová část je tvořena propíchnutelným uzávěrem a proximální koncová část je tvořena plunžrovým pístem. Takovéto patrony jsou v tomto oboru známy.

Polymerní části stěny s výhodou tvoří alespoň 30 %, výhodněji více než 50 % a ještě výhodněji více než 80 % plochy stěny.

Lékový zásobník může mít tlustší a tenčí části stěny. Zlepšení propustnosti světla může být dosaženo snížením tloušťky jedné nebo více částí stěny lékového zásobníku. Toto samozřejmě ovlivní v těchto částech propustnost látek obsažených v zásobníku. Snížení propustnosti těchto látek může být dosaženo zesílením jedné nebo více částí stěny lékového zásobníku.

Výhodným provedením podle tohoto vynálezu je zásobník patronou mající polymerní stěny s válcovou vnitřní stranou, distální koncová část je tvořena propíchnutelným uzávěrem a proximální koncová část je tvořena plunžrovým pístem, přičemž stěna má různou tloušťku tak, aby bylo zajištěno velmi průhledné okénko.

Stěna zásobníku může být s výhodou vyrobena vstřikováním, zejména je-li hlavní část nebo všechny části stěny vyrobeny z polymerního materiálu.

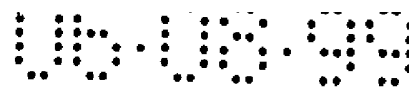
Vynález se také týká použití lékových zásobníků pro skladování léčiv obsahujících jedno nebo více konzervovadel. Léčivo je s výhodou vodným roztokem nebo suspenzí lidských růstových hormonů, nebo vodným roztokem nebo suspenzí insulinu, s výhodou obsahující mezi 25 a 600 IU insulinu, mezi 0,1 a 5 mg fenolu nebo benzylalkoholu a mezi 0,5 a 5 mg *m*-kresolu na 1 ml léčiva.

Příklady provedení vynálezu

V příkladech byly k určování vlastností materiálů použity následující metody:

Propustnost látek

Materiály byly lisovány na 3 ml zásobníky s vnějším průměrem 11,05 mm, vnitřním průměrem 9,25 mm a tloušťkou stěny 0,90 mm. Zásobníky byly uzavřeny brombutylovou pryžovou zátkou na jednom konci a brombutylovým-přírodním pryžovým laminátem na druhém konci.



Propustnost *m*-kresolu byla měřena po třech měsících skladování lékového zásobníku obsahujícího insulinový přípravek (Actrapid, 100 IU/ml, Novo Nordisk A/S) při 37 °C a 13% relativní vlhkosti (RH).

Propustnost vody byla měřena po třech měsících skladování lékového zásobníku obsahujícího insulinový přípravek (Actrapid, 100 IU/ml, Novo Nordisk A/S) při 37 °C a 13% RH a při 8 °C a 13% RH po 6, 12 a 18 měsících skladování.

Propustnost *m*-kresolu

Ztráta *m*-kresolu byla měřena po tři měsících skladování při 37 °C použitím HPLC Size-Exclusion na koloně Waters Protein-Pak I-125 s isokratickou elucí. Složení mobilní fáze: 600 g ledové kyseliny octové, 600 g acetonitrilu, 2,8 g L-argininu a doplněno vodou na 4000 g. Pro korekci odchylek v HPLC systému byly použity zmražené standarty. Skleněné zásobníky stejných rozměrů jako zásobníky plastové byly použity pro korekci ztrát přes pryžovou zátku a pryžový uzávěr. Propustnost byla vypočítána.

Propustnost vody

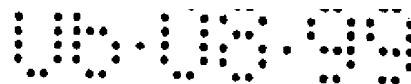
Propustnost vody byla měřena jako hmotnostní ztráta po zkušební periodě 3, 6 a 18 měsíců. Ztráta byla lineárně závislá na čase a výsledky tedy mohou být extrapolovány na skladovací dobu 36 měsíců při 8 °C. Jako referentní byly použity skleněné zásobníky stejných rozměrů.

Propustnost světla

Propustnost světla byla měřena standartním spektrofotometrem proti vzduchu. Lékový zásobník je umístěn kolmo do světelného paprsku, tedy tak, aby světelný paprsek procházel zkrz stěnu lékového zásobníku, zkrz vodný roztok nebo vodu obsaženou v lékovém zásobníku, a zkrz protilehlou stěnu lékového zásobníku do detektoru. Při tomto nastavení prochází světelný paprsek přes dvojnásobek tloušťky stěny. Aby se zabránilo odrazu paprsku na povrchu lékového zásobníku byl nastaven malý průměr tohoto paprsku.

Hustota

Hustoty plastových materiálů byly stanoveny měřením objemové změny vodného roztoku (obsahujícího detergent) po přidání plastu o známé hmotnosti do této kapaliny.



Obsah ethylenu

Obsah ethylenu může být změřen použitím ^1H NMR.

Teplota skelného přechodu

Teplota skelného přechodu (T_g) cyklických polyolefinových materiálů byla stanovena pomocí DSC (Differential Scanning Calorimetry). Vzorky byly odříznuty z lékových zásobníků a umístěny na hliníkové misky. Vzorky byl následně zahřáty z 10 na 270 °C rychlostí 10 °C/min. Teplota skelného přechodu byla určena jako teplota v inflexním bodu toku tepla, který je spojen se skelným přechodem materiálu.

Materiály

V příkladech byly použity materiály uvedené v tabulce 1.

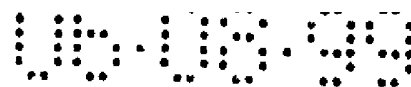
Tabulka 1 – Použité materiály

Cyklické olefiny	Dodavatel	Vývojový vzorek	Použit v příkladu
Schott Topas [®] 8007	Hoechst, Denmark	Ne	1
Schott Topas [®] 5013	Hoechst, Denmark	Ne	1
Schott Topas [®] 6013	Hoechst, Denmark	Ano	1
Schott Topas [®] 6015	Hoechst, Denmark	Ne	1
Schott Topas [®] 6017	Hoechst, Denmark	Ne	1
Daikyo CZ-resin	Daikyo	Ano	1

Vývojové materiály byly obrženy od firem jako komerčně nedostupné průhledné materiály ve vývoji, pod jejich budoucím označením. Tyto vyvíjené materiály proto nejsou komerčně dostupné jako takové, ale mohou být na požádání získány od dodavatele.

Příklad 1

Lékové zásobníky čtyř různých cyklických polyolefinů (viz tabulka 1) byly vyrobeny vstřikováním. Všechny lékové zásobníky o objemu 3 ml měly vnější průměry 11,05 mm, vnitřní průměry 9,25 mm a tloušťku stěny 0,90 mm. Lékové zásobníky byly uzavřeny brombutylovou pryžovou zátkou na jednom konci a brombutylovým-přírodním pryžovým laminátem na druhém konci. Materiály Topas vyráběné



firmou Hoechst jsou založeny na bicyklických monomerech v kombinaci s ethylenem a CZ-resin od firmy Daikyo je založen na monocyklických monomerech.

Propustnost vody materiálem byla měřena za třech různých podmínek. Propustnost *m*-kresolu byla měřena při 37 °C. Přibližný obsah ethylenu byl získán od výrobce. Teplota skelného přechodu (T_g) byla měřena použitím DSC. Údaje o propustnosti při 25 °C jsou pro Topas 6015 a 6017 stanoveny z výrobních údajů a jsou označeny hvězdičkou v horním indexu.

Tabulka 2

Označení materiálu	T_g [°C]	Obsah ethylenu [%]	Propustnost při relativní vlhkosti 13% a uvedené teplotě [g/m ² /24 h] (tloušťka 0,9 mm)			
			vody při 37 °C	vody při 25 °C	vody při 8 °C	<i>m</i> -kresolu při 37 °C
Topas 8007	76	65	0,10	0,40	0,011	> 0,0001
Topas 8007	137	55	0,14	0,62	0,019	> 0,0001
Topas 8007	143	55	0,14	0,60	0,018	> 0,0001
Topas 8007	162	45	neudáno	0,70*	neudáno	neudáno
Topas 8007	182	40	neudáno	0,90*	neudáno	neudáno
CZ-resin	140	0	0,25	0,91	0,027	0,00034

Z tabulky je patrné, že lékové zásobníky z materiálů Topas[®] 8007, Topas[®] 5013 a Topas[®] 6013 jsou jak z pohledu propustnosti světla, tak z pohledu propustnosti vody a *m*-kresolu výborné.

Vzorek Topas[®] 8007 mající teplotu skelného přechodu 76 °C má nepatrně nižší propustnost vody než vzorky z materiálů Topas[®] 5013 a Topas[®] 6013, které mají teplotu skelného přechodu 137, resp. 143 °C.

CZ-resin je studován pro srovnání. Obsah ethylenu v CZ-resin je nulový, tj. cyklická složka tvoří 100 % polymeru. Vysoký obsah cyklické složky zhoršuje propustnost vody při všech testovaných teplotách, zejména při 8 °C. Také schopnost zabránit ztrátám *m*-kresolu je v porovnání s polymery podle tohoto vynálezu snížena.

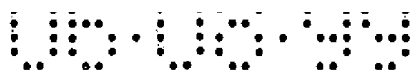
Průmyslová využitelnost

Lékové zásobníky tohoto vynálezu jsou využitelné pro skladování především kapalných léčiv, a to i takových, kde je nutno zabránit ztrátě vody, *m*-kresolu, fenolu či benzylalkoholu z lékového přípravku. Z důvodu dostatečné propustnosti světla jsou vhodné pro léčiva, u kterých je možno jejich kvalitu posoudit vizuální kontrolou. Lékové zásobníky tohoto vynálezu jsou vhodné zejména pro uchování přípravků obsahujících insulin nebo lidské růstové hormony.

PATENTSERVIS

Praha a.s.





PATENTOVÉ NÁROKY

1. Lékový zásobník pro skladování kapalného léčiva obsahujícího jedno nebo více léčiv, vodu a *m*-kresol a/nebo fenol a/nebo benzylalkohol, vyznačující se tím, že se skládá z distální a proximální koncové části a stěny, přičemž alespoň dvě protilehlé části stěny jsou z polymerního materiálu, přičemž tyto polymerní části stěny mají tloušťku mezi 0,3 a 3 mm a propustnost světla měřenou přes obě protilehlé části stěny lékového zásobníku naplněného vodou použitím standardního spektrofotometru a vzduchu jako reference při 400 nm 25 % nebo více, přičemž polymerní části stěn jsou z materiálu o hustotě 0,95 g/m³ nebo více, skládajícího se alespoň ze 70 % hmot. kopolymerního materiálu z alifatických cyklických nebo bicyklických uhlovodíků s 5 až 7 členným kruhem nebo kruhy, a z ethylenu nebo propylenu, přičemž tento materiál má teplotu skelného přechodu nad 50 °C, měřenou na kousku materiálu odříznutého ze stěny lékového zásobníku, zahřívání na hliníkové misce z 10 na 270 °C rychlostí 10 °C/min, přičemž teplota skelného přechodu je určena jako teplota v inflexním bodě.
2. Lékový zásobník podle nároku 1, vyznačující se tím, že materiál polymerních stěn obsahuje alespoň 75 % hmot., výhodněji více než 95 % hmot., a ještě výhodněji více než 98 % hmot. kopolymerního materiálu.
3. Lékový zásobník podle nároku 1 nebo 2, vyznačující se tím, že materiál polymerních stěn obsahuje do 5 % hmot. přísad, s výhodou vybraných z antioxidantů, lubrikantů, povrchově aktivních činidel, nukleačních činidel a čířidel, a do 30 % hmot. inertních plnidel, s výhodou skleněných částic majících index lomu přibližně roven indexu lomu polymerního materiálu, přičemž celkové množství přísad a inertních plnidel je do 30 % hmot.
4. Lékový zásobník podle nároků 1, 2 nebo 3, vyznačující se tím, že kopolymerní materiál obsahuje 5 až 7 členné cykly, s výhodou bicyklický kruh a ethylen.
5. Lékový zásobník podle jakéhokoli z nároků 1 až 4, vyznačující se tím, že polymerní materiál obsahuje alespoň 20 % ethylenu, s výhodou alespoň 50 % ethylenu.
6. Lékový zásobník podle jakéhokoli z nároků 1 až 5, vyznačující se tím, že



kopolymerní materiál je zcela amorfní.

7. Lékový zásobník podle jakéhokoli z nároků 1 až 6, vyznačující se tím, že polymerní části stěny mají propustnost světla při 400 nm 60 % nebo více, s výhodou mají propustnost světla při 400 nm 75 % nebo více, přičemž tato propustnost světla je měřena tak, jak je definováno v nároku 1.
8. Lékový zásobník podle jakéhokoli z nároků 1 až 7, vyznačující se tím, že polymerní materiál stěny má hustotu mezi 0,95 a 1,05 g/cm³, s výhodou 1,02 g/cm³.
9. Lékový zásobník podle jakéhokoli z nároků 1 až 8, vyznačující se tím, že polymerní materiál stěny má teplotu skelného přechodu alespoň 75 °C, s výhodou alespoň 100 °C.
10. Lékový zásobník podle jakéhokoli z nároků 1 až 9, vyznačující se tím, že polymerní materiál stěny má teplotu skelného přechodu nejvýše 200 °C, výhodněji nejvýše 170 °C a ještě výhodněji nejvýše 150 °C.
11. Lékový zásobník podle jakéhokoli z nároků 1 až 10, vyznačující se tím, že stěna lékového zásobníku má vnitřní a vnější povrch, přičemž vnitřní má převážně válcový tvar.
12. Lékový zásobník podle jakéhokoli z nároků 1 až 11, vyznačující se tím, že stěna lékového zásobníku má vnitřní a vnější povrch, přičemž vnější povrch stěny má převážně válcový tvar.
13. Lékový zásobník podle jakéhokoli z nároků 1 až 12, vyznačující se tím, že lékový zásobník je patronou, přičemž distální koncová část je tvořena propíchnutelným uzávěrem a proximální koncová část je tvořena plunžrovým pístem.
14. Lékový zásobník podle jakéhokoli z nároků 1 až 13, vyznačující se tím, že polymerní části stěny tvoří alespoň 30 %, výhodněji více než 50 % a ještě výhodněji více než 80 % plochy stěny.
15. Lékový zásobník podle jakéhokoli z nároků 1 až 14, vyznačující se tím, že polymerní části stěny mají propustnost *m*-kresolu menší než 0,0072 g/m²/24 h, přičemž ztráta *m*-kresolu je měřena po třech měsících skladování při 37 °C a 12% RH a působení vodného roztoku *m*-kresolu o koncentraci 3 mg/ml na polymerní



stěnu, a propustnost vody, která je měřena po třech měsících skladování při 37 °C a 12% RH mají menší než 0,4 g/m²/24 h.

16. Lékový zásobník podle nároku 15, vyznačující se tím, že polymerní části stěny mají propustnost *m*-kresolu menší než 0,0070 g/m²/24 h, výhodněji menší než 0,0055 g/m²/24 h, a ještě výhodněji menší než 0,0020 g/m²/24 h, přičemž ztráta *m*-kresolu je měřena po třech měsících skladování při 37 °C a 12% RH a působení vodného roztoku *m*-kresolu o koncentraci 3 mg/ml na polymerní stěnu.
17. Lékový zásobník podle nároku 15 nebo 16, vyznačující se tím, že polymerní části stěny mají propustnost vody menší než 0,35 g/m²/24 h, výhodněji menší než 0,30 g/m²/24 h, a ještě výhodněji menší než 0,20 g/m²/24 h, přičemž ztráta je měřena po třech měsících skladování při 37 °C a 12% RH.
18. Lékový zásobník podle nároku 15, 16 nebo 17, vyznačující se tím, že polymerní části stěny mají propustnost vody menší než 0,025 g/m²/24 h, výhodněji menší než 0,021 g/m²/24 h, přičemž ztráta je měřena po 36 měsících skladování při 8 °C a 13% RH.
19. Použití lékového zásobníku podle jakéhokoli z nároků 1 až 18 pro skladování léčiv obsahujících jedno nebo více konzervovadel.
20. Použití podle nároku 19, přičemž léčivem je vodný roztok insulínu nebo suspenze insulínu, obsahující s výhodou mezi 25 a 600 IU insulínu, mezi 0,1 a 5 mg fenolu a/nebo benzylalkoholu, a mezi 0,5 a 5 mg *m*-kresolu v 1 ml léčiva.
21. Použití podle nároku 19, přičemž léčivem je vodný roztok nebo suspenze lidského růstového hormonu.
22. Lékový zásobník podle jakéhokoli z nároků 1 až 18, vyznačující se tím, že je alespoň částečně naplněn kapalným roztokem léčiva, obsahujícího jedno nebo více aktivních léčiv, vodu a *m*-kresol a/nebo fenol a/nebo benzylalkohol.