

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 084**

51 Int. Cl.:
A61L 2/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04814278 .0**
96 Fecha de presentación: **15.12.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1694368**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.08.2006**

54 Título: **Esterilización terminal de contenedores llenados previamente**

30 Prioridad:
15.12.2003 US 736489

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.04.2012

73 Titular/es:
Becton, Dickinson and Company
1 Becton Drive
Franklin Lakes, New Jersey 07417, US

72 Inventor/es:
ZHAO, Xia;
REN, Jane;
ODELL, Robert y
PATERSON, Patti

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 379 084 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

Esterilización terminal de contenedores llenados previamente.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere al campo de los dispositivos médicos esterilizados, más particularmente el campo de la invención se refiere a dispositivos y contenedores médicos llenados previamente que son estables frente a la esterilización por radiación y que satisfacen los requisitos de la farmacopea europea y estadounidense para los dispositivos médicos que contienen fluidos para fluidos administrados parenteralmente.

Descripción de la técnica relacionada

- 10 Los dispositivos médicos llenados previamente, término con el que se conocen en la técnica, son dispositivos médicos que son llenados por el fabricante en el momento del ensamblaje y que se distribuyen en una condición lista para su uso al proveedor de atención médica. Los dispositivos médicos llenados previamente tienen la ventaja de la conveniencia y la fácil aplicación con riesgo reducido de contaminación de los contenidos en el dispositivo, tal como la disolución del fármaco. Ejemplos de dispositivos médicos llenados previamente incluyen viales, cartuchos, 15 botellas, contenedores y, más principalmente, jeringas para la administración parenteral de fluidos tales como productos farmacéuticos. Existen problemas asociados con el suministro de un dispositivo médico llenado previamente, tal como una jeringa. Por ejemplo, si la jeringa está hecha de vidrio, los problemas surgen con respecto a la rotura. Si la jeringa está hecha con material polimérico, tal como una poliolefina como el polipropileno (PP), los procedimientos de esterilización habituales para los dispositivos médicos pueden producir la degradación de la muestra, particularmente con los procedimientos de esterilización por radiación.

- 20 Se desea la esterilización terminal de los dispositivos médicos de forma que se reduzca o se elimine el riesgo de exposición a los patógenos potenciales contenidos en el dispositivo llenado previamente. Se conocen varios métodos de esterilización de dispositivos médicos. Por ejemplo, la esterilización con vapor de agua se emplea habitualmente para la esterilización de los dispositivos médicos, lo que habitualmente implica el calentamiento del dispositivo en un autoclave de vapor. Sin embargo, dicha esterilización por vapor de agua conlleva mucho tiempo y trabajo y compromete la estética del producto debido a la degradación del envasado por el tratamiento con vapor de agua. La exposición a la radiación también se emplea habitualmente para la esterilización de dispositivos médicos, en la que el producto se somete a radiación ionizante, tal como irradiación gamma.

- 25 Por ejemplo, la patente estadounidense N° 6.065.270 de Reinhard *et al.* describe un método para producir una jeringa de plástico llena mediante el moldeo del cuerpo de la jeringa, el llenado de la jeringa, su sellado y su esterilización, por ejemplo por autoclave o por irradiación de alta energía, tal como con radiación con haz de electrones o radiación gamma. Aunque esta patente sugiere que la disolución contenida en la jeringa puede determinar el método de esterilización, no muestra como mantener la disolución segura en la jeringa que satisfaga los requisitos de la farmacopea.

- 30 La patente estadounidense N° 6.433.344 de Salisbury *et al.* describe que la irradiación gamma de contenedores de poliolefina puede producir debilitamiento de la integridad del contenedor, fugas, aumento de la permeabilidad a los gases y un amarilleamiento no deseable del contenedor, y que el tratamiento con radiación gamma produce inherentemente la generación de especies altamente reactivas. La generación de dichas especies reactivas puede alterar los contenidos del contenedor tratado, produciendo de esta forma que los contenidos del contenedor no satisfagan los requisitos de la farmacopea europea y/o estadounidense, tales como los estándares de pH (que debe estar entre 4,5 y 7,0), los niveles de absorbancia UV (que debe estar por debajo de 0,2 a 220-340 nm) y la presencia de peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y otras sustancias oxidables (que deben estar por debajo de 1x10⁻⁴ moles/L o 3,4 ppm).

- 35 A pesar de los inconvenientes de las jeringas de plástico y del llenado previo de los dispositivos médicos, ambos son muy convenientes ya que una jeringa fabricada con plástico proporciona durabilidad y el llenado previo ofrece eficacia. Por lo tanto, es necesario proporcionar un dispositivo llenado previamente que satisfaga los requisitos de la farmacopea prescritos para dichos dispositivos.

- 40 El documento US-A-6.331.174 se refiere a una jeringa desechable que tiene un cuerpo con una capa lubricante en el barrilete del cuerpo. En el cuerpo de la jeringa se colocan una aguja y un tapón protector y a continuación la jeringa pre-ensamblada se esteriliza con rayos gamma y/o con óxido de etileno.

- 45 El documento WO-A-95/33651 describe un procedimiento para esterilizar un artículo elaborado con materiales poliméricos mediante esterilización por irradiación, en el que el artículo está incluido en un envasado impermeable a los gases junto con un absorbente de oxígeno durante un tiempo suficiente para consumir esencialmente todo el oxígeno en el envase y el oxígeno disuelto en el material polimérico. Además describe un método para esterilizar un 50 contenedor hecho con un material polimérico lleno con un producto esterilizable por irradiación.

5 El documento US-A-6.065.270 describe un método para elaborar un cuerpo de jeringa llena en una única línea de elaboración continua que incluye las etapas de moldear por inyección el cuerpo de la jeringa, sellar un extremo del cuerpo de la jeringa, poner silicona en el barrilete del cuerpo de la jeringa, llenarla, sellar el otro extremo de la jeringa y esterilizarla. La jeringa puede llenarse con disolventes adecuados para objetivos médicos y su cuerpo puede estar hecho de un copolímero de olefina cíclica. Además se describe que, dependiendo de la disolución con la que se llena el barrilete, la esterilización puede realizarse bien por autoclave o por medio de una irradiación de alta energía, tal como radiación gamma, microondas, rayos beta o destellos de luz.

El documento EP-A-0401772 se refiere al suministro de una composición poliolefínica de elevada limpidez capaz de ser esterilizada por irradiación sin decoloración ni degradación de las propiedades mecánicas.

10 El documento US-A-6.231.936 se refiere al suministro de artículos tales como materiales de envasado y dispositivos médicos que presentan una tolerancia mejorada a la radiación y al calor.

RESUMEN DE LA INVENCION

15 La presente invención proporciona el uso de un medio fluido en un contenedor hecho con un material poliolefínico estable frente a la radiación, en el que el contenedor se llena previamente con dicho medio fluido antes de someter el contenedor a dicho tratamiento de irradiación gamma para inhibir la reacción adversa de los contenidos del contenedor durante un procedimiento de esterilización por irradiación gamma.

Usando un material poliolefínico estable frente a la radiación como contenedor, tal como una poliolefina con un aditivo estabilizante frente a la radiación, y llenando previamente el contenedor antes del tratamiento de irradiación gamma, el contenedor puede ser esterilizado eficazmente sin afectar adversamente a sus contenidos.

20 El medio introducido previamente en el contenedor puede ser un fluido terapéutico o un fluido no terapéutico. Por ejemplo, el medio puede ser una disolución salina o puede ser un fármaco para la administración parenteral en el cuerpo. Después de la esterilización por radiación, el medio debe mantener las propiedades específicas dentro de los requisitos de la farmacopea, tal como un pH entre 4,5 y 7,0, absorbancia ultravioleta de menos de 0,2 para una longitud de onda entre 220 y 340 nm y menos de 3,4 ppm de sustancias oxidables.

25 El contenedor se elabora con un material poliolefínico que es estable frente a la radiación gamma y adecuadamente incluye un estabilizador tal como un estabilizador de piperidina impedida estéricamente y un agente movilizador líquido. El contenedor puede incluir además otros materiales en su composición, tal como un material polimérico adicional, un clarificador y/o un agente de nucleación. De forma adecuada, el contenedor tiene forma de una jeringa o de una bolsa para la administración intravenosa del fluido.

30 De forma adecuada, el contenedor se sella después de llenarlo con el medio y antes del tratamiento de irradiación. El contenedor puede ser incluido además en un envasado, tal como un envasado en blíster, antes del tratamiento de irradiación.

35 Dicho artículo esterilizado incluye un contenedor elaborado con una poliolefina, un estabilizador frente a la radiación, un agente movilizador líquido que incluye un medio tal como un fluido médico contenido en el contenedor, donde el contenedor que contiene el medio ha sido sometido a un tratamiento de esterilización por radiación después de ser llenado con el medio.

Los modos de realización preferidos adicionales de la invención son evidentes a partir de las reivindicaciones adjuntas.

40 En todos los modos de realización descritos en la presente memoria, el contenedor llenado previamente no necesita someterse a ningún otro tipo de esterilización antes de la etapa de esterilización según el método de la presente invención, en la que el contenedor llenado previamente se somete a radiación gamma. Por ejemplo, no existen requisitos de que el contenedor se elabore o se llene en condiciones estériles o asépticas, como dichos términos se entienden en la técnica. De hecho, la presente invención proporciona un beneficio en cuanto a que mediante los métodos de la presente invención se evitan las reacciones adversas de los contenidos de un contenedor llenado antes de la radiación gamma, sin necesidad de condiciones asépticas o estériles durante la elaboración o el llenado.

DESCRIPCIÓN DE LOS MODOS DE REALIZACIÓN PREFERIDOS

45 La invención se refiere al suministro de un dispositivo médico llenado previamente, seguro, que ha experimentado una esterilización terminal que satisface los requisitos de la farmacopea estadounidense y europea. Más particularmente, la presente invención se refiere a dispositivos médicos en forma de contenedores que se llenan con un medio particular. Para los objetivos de la presente invención, se entiende que los contenedores incluyen, pero sin estar limitados a ellos, varios productos y dispositivos médicos, jeringas, viales, cartuchos, botellas y otros contenedores de varios tamaños y formas para contener un medio, en particular un medio fluido. Los contenedores pueden ser reutilizables o desechables, y pueden tener un objetivo médico, veterinario o no médico, tal como en particular, jeringas y bolsas para la administración intravenosa de fluidos a un paciente, contenedores para

dispositivos oftálmicos y lentes, tal como envases de tipo blister para envasar lentes de contacto en disolución salina.

5 Hablando de forma general, es bien conocida la fabricación de contenedores útiles como dispositivos médicos, y particularmente jeringas, con material poliolefínico. La poliolefina es particularmente útil para dichas aplicaciones debido a su facilidad de fabricación y sus materias primas baratas. Por ejemplo, el polipropileno (PP) ha sido muy utilizado como material de elección para la elaboración de jeringas. Sin embargo, como se ha indicado anteriormente, los materiales poliolefínicos, tales como el PP, no son particularmente estables cuando se someten a tratamientos de radiación ionizante, particularmente irradiación gamma. Consecuentemente, dichos materiales no han sido usados tradicionalmente en aplicaciones en las que los dispositivos llenados previamente se someten a esterilización mediante tratamiento de radiación gamma.

10 Mediante la presente invención se ha descubierto, sin embargo, que los contenedores fabricados con poliolefina pueden ser esterilizados mediante un tratamiento de irradiación gamma si la estructura del contenedor es estable frente a la radiación, tal como mediante la inclusión de un estabilizador frente a la radiación, y si el contenedor se ha llenado previamente con un medio antes del tratamiento de irradiación. De hecho, se ha descubierto inesperadamente que se pueden observar resultados sorprendentes con respecto al mantenimiento de la integridad del medio contenido en el contenedor mediante el uso de poliolefinas estables frente a la radiación en combinación con irradiación gamma cuando el contenedor se ha llenado previamente con el medio antes de dicho tratamiento de irradiación gamma.

15 La estructura del contenedor usada según la presente invención es estable frente a la radiación, es decir que mantiene su integridad con respecto a propiedades tales como resistencia, fugas, permeabilidad a los gases y color, cuando se somete a irradiación gamma. Esto se puede obtener fabricando el contenedor con una composición poliolefínica que por su naturaleza sea estable frente a la radiación, o que incluya aditivos con el fin de proporcionar estabilidad frente a la radiación al polímero. Por ejemplo, el contenedor se puede fabricar con un copolímero de olefina cíclica (COC) que por su naturaleza se considera estable cuando se expone a la radiación gamma típica de los procedimientos de esterilización.

20 De forma más adecuada, el contenedor se fabrica con una composición poliolefínica que incluye un estabilizador frente a la radiación para proporcionar estabilidad frente a la radiación al contenedor. Particularmente útiles son las composiciones poliméricas estables frente a la radiación preparadas según las patentes estadounidenses N° 4.959.402 y 4.994.552.

25 Por ejemplo, el polímero poliolefínico puede ser descrito como básicamente lineal, pero opcionalmente puede contener cadenas laterales. Puede ser un homopolímero o un copolímero de una mono-olefina alifática, que tiene preferiblemente 2 a 6 átomos de carbono. Adecuadamente, la poliolefina puede elegirse generalmente entre polietileno, polipropileno, polimetilpenteno, politetrafluoroetileno y sus copolímeros. Más adecuadamente, la poliolefina es polipropileno.

30 Es adecuado que la poliolefina de la composición tenga una distribución de pesos moleculares estrecha. La distribución de pesos moleculares de un polímero se define como la relación entre el peso molecular medio en peso y el peso molecular medio en número, donde la relación mínima posible de 1,0 define el polímero que tiene todas las cadenas del mismo tamaño. Las poliolefinas adecuadas para la composición usada en la invención pueden tener un peso molecular medio en número de 10.000 a 400.000, adecuadamente 30.000 a 50.000, y una relación de 1 a 9, adecuadamente 2 a 6. Más adecuadamente, la relación es de 2 a 4. Además de tener una distribución de pesos moleculares estrecha, la poliolefina de la invención es preferiblemente semicristalina. Las poliolefinas adecuadas tienen un contenido cristalino de 20 a 90, más adecuadamente 40 a 80%. El grado de cristalinidad es linealmente proporcional a la densidad de la muestra.

35 El contenedor puede contener adicionalmente una pequeña cantidad de un polímero adicional, generalmente de 0,1% a 10% de un polímero adicional. El polímero adicional puede ser incorporado en la composición por copolimerización con el monómero apropiado. Dichos copolímeros pueden ser añadidos a la composición para mejorar otras características de la composición final y pueden ser, por ejemplo, poliacrilato, polivinilo, poliestireno, etc.

40 Dichas composiciones poliolefínicas incluyen un aditivo de estabilización frente a la radiación, tal como un aditivo movilizador que contribuye a la estabilidad frente a la radiación del contenedor. Dicho aditivo movilizador puede ser una sustancia no cristalina de bajo peso molecular que sea miscible con el material polimérico y que sea también compatible con él y que no afecte adversamente a las propiedades del polímero. El agente movilizador puede ser una sustancia que aumente el volumen libre del polímero y, por lo tanto, también disminuya la densidad del polímero, aumentando de este modo las reacciones de terminación radical que evitan o minimizan la degradación durante y subsiguientemente a la irradiación. Una gran variedad de sustancias que aumentan el volumen libre total puede servir como agente movilizador, por ejemplo las grasas. Dichos agentes movilizadores tienen una densidad de 100 a 10.000 gramos/mol. Los ejemplos de aditivos movilizadores para el contenedor incluyen, pero sin estar limitados a ellos, aceites hidrocarbonados, aceites hidrocarbonados halogenados, aceites de éster ftálico, aceites vegetales, aceites minerales, aceites de silicona y grasas poliméricas no cristalinas de bajo peso molecular. El

aditivo movilizador puede ser incorporado en el polímero en una cantidad movilizadora; generalmente 0,1 a 50, adecuadamente 1 a 20% en peso.

Adicional o alternativamente, la composición del contenedor puede incluir un estabilizador de amina impedida estéricamente que contribuya a la estabilidad frente a la radiación del contenedor. Dicho estabilizador puede ser una amina impedida estéricamente que se puede suministrar en forma de una base libre o una de sus sales, N-óxidos, N-hidróxidos o N-nitróxidos. En estos estabilizadores, el átomo de nitrógeno es parte del anillo heterocíclico no aromático. El nitrógeno está flanqueado por dos átomos de carbono, cada uno de ellos enlazado a dos grupos alquilo inferiores que pueden ser el mismo o diferentes, conteniendo cada grupo alquilo inferior de 1 a 12 átomos de carbono, o a un grupo alicíclico que contenga de 4 a 9 átomos de carbono, cuyos grupos obstaculizan estéricamente a la amina. Las aminas impedidas estéricamente que pueden ser usadas en la invención comprenden un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contienen el nitrógeno de la amina impedida estéricamente y opcionalmente otro heteroátomo, preferiblemente nitrógeno u oxígeno. Si la amina impedida estéricamente es una amina terciaria, el grupo terciario puede ser, por ejemplo, un grupo alquilo, aralquilo o alicíclico opcionalmente sustituido que contenga de 1 a 12 átomos de carbono. Uno o más de los sustituyentes pueden ser una amina impedida estéricamente de forma que el grupo terciario se puede usar para unir varias aminas impedidas estéricamente. Los grupos obstaculizantes son preferiblemente grupos alquilo inferior que contienen de 1 a 4 átomos de carbono en los que, lo más preferiblemente, los cuatro grupos son metilo. Las aminas impedidas estéricamente preferidas son los derivados de la 2,2,4,4-tetrametilpiperidina.

De forma adecuada, el estabilizador de amina impedida estéricamente es un bis(4-piperidinil)diéster impedido estéricamente de un ácido dicarboxílico. Ejemplos representativos de bis-(piperidinilo impedido estéricamente)diésteres aceptables para ser usados en la presente invención, pero sin limitarse a ellos, son los siguientes: bis(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)sebacato; bis(1,2,2,6,6-pentametil-4-piperidinil)-2-n-butil-2-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxibencil)malonato; bis(1,2,2,6,6-pentametil-4-piperidinil)sebacato; polimetilpropil-3-oxi-[4-(2,2,6,6-tetrametil)piperidinil]siloxano; poli{[6-[(1,1,3,3-tetrametilbutil)amino]-1,3,4-triazin-2,4-dil]}(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)imino]-1,6-hexanodil[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)imino]]; y el polímero del dimetiléster del ácido butanodioico con 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidina-etanol. El estabilizador de amina impedida estéricamente se puede incorporar en el polímero en una cantidad estabilizadora frente a la radiación. Se puede usar de 0,01 a 5,0, adecuadamente de 0,05 a 3,0% del estabilizador de amina impedida estéricamente.

En un modo de realización particularmente adecuado, el contenedor se puede fabricar con una composición que comprende una poliolefina que tiene un contenido cristalino de 20 a 90 por ciento, y una distribución de pesos en la que la relación entre el peso molecular medio en peso y el peso molecular medio en número no es mayor que 6, una cantidad movilizadora de un agente movilizador líquido compatible con dicha poliolefina que tiene una densidad de 0,6 a 1,9 gramos por centímetro cúbico, y una cantidad estabilizante frente a la radiación de un estabilizador de piperidina impedida estéricamente.

Como aditivos adicionales, la composición de la poliolefina también puede contener un clarificador, tal como una cantidad clarificadora de un clarificador de dibencilidensorbitol alquil tioéter. El contenedor puede comprender además un agente de nucleación que comprende una sal de 2,2'-metilen-bis(4,6-di-t-butilfeno)fosfato, tal como 2,2'-metilen-bis(4,6-di-t-butilfeno)fosfato de sodio o 2,2'-metilen-bis(4,6-di-t-butilfeno)fosfato de aluminio. Estos y otros aditivos se pueden proporcionar en una cantidad útil, tal como se describe en las patentes estadounidenses N° 4.959.402 y 4.994.552.

El contenedor se llena con un medio antes de ser sometido a la irradiación gamma para la esterilización del dispositivo. El medio es adecuadamente un material fluido y puede ser un fluido terapéutico o un fluido no terapéutico, incluyendo materiales tales como disoluciones de lavado, agentes de contraste, agentes farmacéuticos y vacunas. De forma adecuada, el medio se proporciona para administración parenteral al cuerpo humano, por ejemplo, disolución acuosa salina o una formulación farmacéutica.

Como se ha indicado, los dispositivos médicos preparados con composiciones poliolefinicas estables frente a la radiación son conocidos en la técnica, tales como los dispositivos elaborados con COC o con composiciones estables frente a la radiación como las descritas en las patentes estadounidenses N° 4.959.402 y 4.994.552. Sin embargo, mediante la presente invención se reconoce que existe una sinergia entre la composición del contenedor, el tipo de tratamiento de esterilización por radiación y si hay un medio presente en el contenedor.

Por ejemplo, el uso de un polímero estable frente a la radiación en un dispositivo médico puede proporcionar el dispositivo con estabilidad con respecto a las características físicas en el polímero, tal como evitar el debilitamiento de contenedor, evitar las fugas y evitar el amarilleamiento. Sin embargo, solo proporcionando el dispositivo como ha sido fabricado a partir de un polímero estable frente a la radiación no asegura la protección de los contenidos del contenedor. Por ejemplo, los inventores han descubierto que la irradiación gamma de un dispositivo vacío que está fabricado de un polímero estable frente a la radiación seguida por el llenado aséptico del dispositivo no proporcionará los contenidos del dispositivo con un grado de seguridad y eficacia que satisfaga los estándares reconocidos en la industria. En particular, cuando una jeringa fabricada con un polímero estable frente a la radiación se somete a radiación ionizante, tal como la radiación gamma, y a continuación se llena asépticamente con una disolución, la solución en la jeringa se degrada y no mantiene sus propiedades físicas, tales como el valor de pH y la

absorbancia UV. Además, la disolución genera materia oxidable no deseada, tal como peróxido de hidrógeno, lo que puede ser perjudicial para la disolución, particularmente cuando se usa para la administración parenteral.

5 Además, los inventores han descubierto que hay una diferencia importante en las propiedades de los contenidos de un dispositivo dependiendo del tipo de tratamiento con radiación usado en los procedimientos de esterilización. Por ejemplo, si se usa una radiación de haz electrónico para la esterilización terminal de una jeringa llenada previamente, se produce una cantidad significativa de materia oxidable en la disolución contenido en la jeringa, lo que puede hacer que la disolución no sea segura para su uso práctico.

10 Los inventores han reconocido que existe una sinergia entre el material del contenedor, los contenidos del contenedor y el tipo de tratamiento de radiación. Consecuentemente, en la presente invención, la reacción adversa de los contenidos de un contenedor llenado previamente se inhibe durante el tratamiento de esterilización con radiación proporcionado el contenedor como un material poliolefinico estable frente a la radiación y usando radiación gamma para el tratamiento de radiación. Sin pretender estar vinculado por ninguna teoría particular, se cree que llenar previamente el dispositivo parece minimizar las reacciones que incorporan eliminadores de radicales en los materiales del contenedor al proporcionar un medio para neutralizar las reacciones radicales durante la irradiación.

15 La irradiación gamma del dispositivo llenado previamente se puede realizar a cualquier dosis útil para proporcionar la esterilización eficaz sin degradar el dispositivo o sus contenidos, usando cualquier dispositivo de radiación gamma conocido. La cantidad de radiación depende de la cantidad de masa presente. Para un dispositivo médico del tipo de una jeringa habitual, la radiación gamma se proporciona de forma adecuada en un intervalo de 10 kGy a 60 kGy, de forma más adecuada de 35 a 55 kGy.

20 El dispositivo médico puede ser irradiado en cualquier momento después del llenado. En modos de realización particularmente adecuados, el dispositivo médico se envasa en un contenedor o envase separado, tal como un envase tipo blister, como se conoce en la técnica. En dicho caso, se puede realizar la radiación gamma sobre el dispositivo después de que ha sido incluido en el envase final, proporcionando de este modo la esterilización terminal después del envasado final.

25 La presente invención se ejemplificará adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1

30 El ejemplo 1 describe un ejemplo comparativo que demuestra la esterilización terminal de la jeringa llenada previamente, usando un polímero poliolefinico convencional no estable frente a la radiación como material de la jeringa.

En particular, se proporcionó una serie de jeringas de 10 mL vendidas bajo la marca PROFAX PD 702 por Bassell Corp., de Ekton, Maryland, fabricadas con polipropileno que no incluye en él ningún material estabilizante frente a la radiación.

35 Como referencia, se llenaron cincuenta de estas jeringas con una disolución salina (marca VWR, disponible en VWR International Inc., de Bridgeport, NJ).

De forma separada, una serie de cincuenta de estas jeringas se llenaron previamente con la misma disolución salina VWR y a continuación se irradiaron con radiación gamma sometiendo a cada una de las jeringas llenadas previamente a una radiación gamma con dosis variables de hasta aproximadamente 60 kGy usando un dispositivo de irradiación IR 96 Co de MDS Dion de Canadá.

40 En cada una de las jeringas de referencia se analizó el nivel de pH, la absorbancia ultravioleta (UV) a 220-250 nm y el contenido de peróxido de hidrógeno (H₂O₂). Separadamente, en cada una de las jeringas llenadas previamente esterilizadas de forma terminal también se analizaron propiedades similares. Se calculó la media de los resultados de los ensayos en las jeringas llenadas previamente esterilizadas de forma terminal y se compararon con los resultados de la media de las jeringas de referencia, siendo la variación en los valores de cada uno de los
45 parámetros analizados los mostrados en la tabla 1 siguiente.

Tabla 1

Dosis de radiación gamma, kGy	DpH ¹	DA ² (220-350 nm)	D[H ₂ O ₂] ³ , ppm
15	-0,99	0,10	1 - 3
20	-1,02	0,12	1 - 3
25	-1,05	0,12	1 - 3
30	-1,04	0,12	1
35	-0,98	0,08	1
40	-0,99	0,08	1
50	-0,98	0,06	1
60	-0,96	0,06	1

¹ Variación en el valor del nivel de pH entre la media de las muestras de referencia y la media de las muestras llenadas previamente y esterilizadas de forma terminal.

² Variación en el valor de la absorbancia UV entre la media de las muestras de referencia y la media de las muestras llenadas previamente y esterilizadas de forma terminal.

³ Variación en el valor del contenido de peróxido de hidrógeno entre la media de las muestras de referencia y la media de las muestras llenadas previamente y esterilizadas de forma terminal.

Ejemplo 2

El ejemplo 2 demuestra los efectos de la esterilización terminal de una jeringa llena previamente usando un polímero poliolefínico estable frente a la radiación como material de la jeringa.

- 5 Se proporcionaron una serie de jeringas de 10 mL fabricadas de polipropileno e incluyendo un estabilizador de piperidina y un aceite mineral como agente movilizador líquido, incluyendo un tapón de caucho.

10 Como referencia, se llenaron previamente una serie de cincuenta de estas jeringas con la disolución salina VWR del ejemplo 1. De forma separada, una serie de cincuenta de estas jeringas se llenaron previamente con la misma disolución salina VWR y se esterilizaron de forma terminal mediante irradiación con radiación gamma de la misma manera que en el ejemplo 1. En cada una de las jeringas de referencia y de las jeringas llenadas previamente y esterilizadas de forma terminal se analizaron el nivel de pH, la absorbancia ultravioleta (UV) a 220-250 nm y el contenido de peróxido de hidrógeno (H₂O₂) de forma similar a la del ejemplo 1. A continuación se calculó la media de los resultados de los análisis en las jeringas llenadas previamente esterilizadas de forma terminal y se compararon con los resultados de la media de las jeringas de referencia como en el ejemplo 1, siendo la variación en los valores de cada uno de los parámetros analizados los mostrados en la tabla 2 siguiente.

Tabla 2

Dosis de radiación gamma, kGy	ΔpH ¹	ΔA ² (220-350 nm)	Δ[H ₂ O ₂] ³ , ppm
20	-0,63	-0,01	0,13
25	-0,55	-0,01	0,11
35	-0,63	-0,01	0,11
45	-0,64	0,00	0,11
55	-0,70	0,00	0,10

¹ Variación en el valor del nivel de pH entre la media de las muestras de referencia y la media de las muestras llenadas previamente y esterilizadas de forma terminal.

² Variación en el valor de la absorbancia UV entre la media de las muestras de referencia y la media de las muestras llenadas previamente y esterilizadas de forma terminal.

³ Variación en el valor del contenido de peróxido de hidrógeno entre la media de las muestras de referencia y la media de las muestras llenadas previamente y esterilizadas de forma terminal.

Una comparación de los resultados de los ejemplos 1 y 2 mostrados en las tablas 1 y 2 demuestra que la degradación de las muestras preparadas según la presente invención fue significativamente inferior que la de las

muestras de la técnica anterior. En particular, las muestras preparadas según el ejemplo 1, en el que una jeringa de polipropileno no estable frente a la radiación se llena previamente y a continuación se esteriliza de forma terminal, reflejan una variación drástica en el valor del pH, la absorbancia UV y el contenido de peróxido de hidrógeno en comparación con las muestras de referencia para una variedad de dosis de radiación gamma de 15 kGy a 60 kGy. Por otra parte, las muestras preparadas según la presente invención, en el que una jeringa de polipropileno estable frente a la radiación se llena previamente y a continuación se esteriliza de forma terminal, reflejan solo variaciones menores en las mismas propiedades en comparación con los valores de referencia. Consecuentemente, la calidad de los contenidos de la jeringa, basada en la variación del pH y la absorbancia UV, aumenta de forma significativa, y hay presentes niveles extremadamente bajos de material oxidante, tal como el peróxido de hidrógeno, cuando se usan poliolefinas estabilizadas frente a la radiación por el método de esterilización terminal en oposición a las poliolefinas no estabilizadas frente a la radiación.

Ejemplo 3

El ejemplo 3 demuestra la diferencia en las propiedades entre las jeringas estables frente a la radiación que se ensamblaron, se estabilizaron y a continuación se llenaron asepticamente, en comparación con las jeringas estables frente a la radiación que se ensamblaron y se llenaron previamente seguido por esterilización terminal. En particular, una serie de jeringas tal como las del ejemplo 2, se elaboraron con polipropileno e incluyeron un estabilizador de piperidina impedida estéricamente y un aceite mineral como agente movilizador líquido, suministrándose en tamaños de 3 mL y 10 mL.

Como serie de referencia A, se llenaron cincuenta de las jeringas con la disolución salina VWR y se almacenaron a 70°C durante la noche.

De forma separada, cincuenta de las jeringas, identificadas como serie B, se irradiaron con radiación gamma mientras estaban vacías sometiendo a cada una de las jeringas vacías a radiación gamma con una dosis de 45 kGy usando el dispositivo de irradiación del ejemplo 1. Después de la irradiación gamma, cada una de las jeringas vacías se llenó con la disolución salina VWR en condiciones asepticas en un medio de un laboratorio blanco. Cada una de las jeringas irradiadas y llenadas asepticamente a continuación de la serie B se almacenó a 70°C durante la noche.

Una serie adicional de cincuenta de las jeringas, identificadas como serie C, se llenaron con la disolución salina VWR y a continuación se esterilizaron de forma terminal sometiendo individualmente cada una de las jeringas llenadas previamente a radiación gamma con una dosis de 45 kGy. Estas jeringas llenadas previamente irradiadas de forma terminal de la serie C se almacenaron también a 70°C durante la noche.

Se prepararon series de las muestras de jeringa para ambos tamaños de 3 mL y 10 mL.

Después del almacenamiento durante la noche, en todas las jeringas de referencia de la serie A, las jeringas irradiadas y llenadas asepticamente de la serie B y las jeringas llenadas previamente e irradiadas de forma terminal de la serie C se analizó el nivel de pH y la absorbancia a 220-250 nm después del almacenamiento a 70°C, después del almacenamiento durante 2 semanas a 40°C y después del almacenamiento durante 2 semanas a 40°C seguido por almacenamiento durante 1 año a temperatura ambiente (23°C). Se calculó la media de los resultados de los ensayos de las jeringas irradiadas y llenas asepticamente de las serie B y de las jeringas llenadas previamente e irradiadas de forma terminal de la serie C y se compararon con los resultados de las medias de las jeringas de referencia de la serie A, siendo la variación en los valores de cada uno de los parámetros ensayados los mostrados en la tabla 3 siguiente.

40

Tabla 3

	Tiempo	Jeringa de 3 mL de tamaño		Jeringa de 10 mL de tamaño	
		Serie B	Serie C	Serie B	Serie C
ΔpH^1	0 ³	-1,98	-0,73	-1,78	-0,78
	2 semanas @ 40°C	-1,83	-0,53	-1,71	-0,54
	2 semanas@40°C + 1 año@TA	-1,83	-0,23		
ΔA^2 (220-350 nm)	0 ³	0,099	0,028	0,056	0,015
	2 semanas @ 40°C	0,063	0,018	0,044	0,011
	2 semanas @ 40°C + 1 año @ TA	0,051	0,010		

¹ Variación en el valor del nivel de pH entre la media de las muestras de referencia y la media de las muestras llenadas asépticamente.

² Variación en el valor de la absorbancia UV entre la media de las muestras de referencia y la media de las muestras llenadas asépticamente.

³ El tiempo 0 representa el tiempo después del almacenamiento a 70°C durante la noche.

Una comparación de los resultados del ejemplo 3 mostrado en la tabla 3 demuestra de forma inesperada la disminución de la degradación de la muestra en la jeringa cuando la jeringa se ha llenado previamente con una muestra antes de la radiación gamma como tratamiento de esterilización terminal en oposición a la irradiación gamma previamente al llenado aséptico, incluso cuando se usa un polímero estable frente a la radiación como material de la jeringa. En particular, las muestras de la serie B, en la que una jeringa de polipropileno estable frente a la radiación se irradia en primer lugar con radiación gamma y a continuación se llenan asépticamente, refleja una variación drástica en el valor del pH y la absorbancia UV en comparación con las muestras de referencia, tanto a tiempo cero como después de un almacenamiento prolongado. Por otra parte, las muestras de la serie C, preparadas según la presente invención, en la que una jeringa de una poliolefina estable frente a la radiación se llena previamente y a continuación se esteriliza de forma terminal con radiación gamma, demuestran de forma significativa menos variación en el pH y en la absorbancia UV en comparación con los valores de referencia. Por lo tanto, llenando y después irradiando con radiación gamma las jeringas, las muestras contenidas en ellas muestran de forma inesperada una mejora notable en la calidad de la muestra en comparación con las jeringas irradiadas con radiación gamma y llenadas asépticamente.

Ejemplo 4

El ejemplo 4 compara los efectos de la esterilización terminal de las jeringas llenadas previamente mediante el uso de radiación gamma y de radiación de haz electrónico. En particular, dos jeringas fabricadas con un material de polipropileno estable frente a la radiación, como se ha descrito en el ejemplo 2, se llenaron de forma separada con la disolución salina VWR como se ha indicado anteriormente y se marcaron como jeringas D y E. Después del llenado, la jeringa D se sometió a radiación de haz electrónico con una dosis de 5,6 Mrad mientras que la jeringa E se sometió a radiación gamma con una dosis de 4,0 Mrad.

Adicionalmente, dos jeringas fabricadas con un copolímero de olefina cíclica (COC) se llenaron separadamente con la disolución salina VWR y se marcaron como jeringas F y G. Después del llenado, la jeringa F se sometió a radiación de haz electrónico con una dosis de 5,6 Mrad mientras que la jeringa G se sometió a radiación gamma con una dosis de 4,0 Mrad.

A continuación, se evaluó la concentración de peróxido de hidrógeno en los contenidos de cada una de las jeringas D-G, con los resultados mostrados en la tabla 4.

Tabla 4

	Jeringa D (polipropileno, haz electrónico)	Jeringa E (polipropileno, gamma)	Jeringa F (COC, haz electrónico)	Jeringa G (COC, gamma)
[H ₂ O ₂], ppm	3	0,1	2	0,1

Una comparación de los resultados del ejemplo 4 mostrados en la tabla 4 demuestra que la cantidad de material oxidable en una muestra contenida en un dispositivo polimérico estable frente a la radiación se reduce

considerablemente llenando previamente la jeringa y sometiéndola a irradiación gamma en comparación con la radiación de haz electrónico. Dichos resultados siguen siendo válidos independientemente de la naturaleza del polímero estable frente a la radiación.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Uso de un medio fluido en un contenedor fabricado con un material poliolefínico estable frente a la radiación, en el que el contenedor se llena previamente con dicho medio fluido antes de someter al contenedor a dicho tratamiento con irradiación gamma para inhibir la reacción adversa de los contenidos del contenedor durante un procedimiento de esterilización por irradiación gamma.
- 2.- El uso según la reivindicación 1, en el que el medio se elige entre el grupo que consiste en un fluido terapéutico y un fluido no terapéutico.
- 3.- El uso según la reivindicación 2, en el que el medio comprende un fármaco para la administración parenteral al cuerpo.
- 10 4.- El uso según la reivindicación 2, en el que el medio comprende agua salina.
- 5.- El uso según la reivindicación 1, en el que el medio tiene un pH entre 4,5 y 7,0 después de la esterilización por irradiación.
- 6.- El uso según la reivindicación 1, en el que el medio presenta una absorbancia en el ultravioleta de menos de 0,2 para una longitud de onda entre 220 y 340 nm.
- 15 7.- El uso según la reivindicación 1, en el que el medio incluye menos de 3,4 ppm de peróxido de hidrógeno.
- 8.- El uso según la reivindicación 1, en el que el contenedor se fabrica con una composición que comprende una poliolefina, una cantidad movilizadora de un agente movilizador líquido compatible con dicha poliolefina y una cantidad estabilizante frente a la radiación de un estabilizador de piperidina impedida estéricamente.
- 20 9.- El uso según la reivindicación 8, en el que la composición del contenedor comprende además una cantidad clarificadora de un clarificador de dibencilidensorbitol alquil tioéter.
- 10.- El uso según la reivindicación 8, en el que la composición del contenedor comprende además un agente de nucleación que comprende una sal de 2,2'-metilen-bi-(4,6-di-t-butil-fenol)fosfato.
- 25 11.- El uso según la reivindicación 10, en el que sal de 2,2'-metilen-bi-(4,6-di-t-butil-fenol)fosfato se elige entre el grupo que consiste entre el 2,2'-metilen-bi-(4,6-di-t-butil-fenol)fosfato de sodio y el 2,2'-metilen-bi-(4,6-di-t-butil-fenol)fosfato de aluminio.
- 12.- El uso según la reivindicación 8, en el que la composición del contenedor contiene además 0,1 a 10% de un polímero adicional.
- 13.- El uso según la reivindicación 8, en el que la poliolefina se elige entre el grupo que consiste en polietileno, polipropileno, polimetilpenteno, politetrafluoroetileno y sus copolímeros.
- 30 14.- El uso según la reivindicación 8, en el que el aditivo movilizador se elige entre el grupo que consiste en una aceite hidrocarbonado, aceite de éster ftálico, grasa polimérica, aceite vegetal, aceite mineral y aceite de silicona.
- 15.- El uso según la reivindicación 8, en el que el estabilizador es un bis(4-piperidinil)diéster de un ácido dicarboxílico.
- 16.- El uso según la reivindicación 1, en el que la irradiación gamma está en el intervalo de 10 kGy a 60 kGy.

35