

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 507**

51 Int. Cl.:

**A61J 1/00** (2006.01)

**B65D 81/26** (2006.01)

**A61K 31/4245** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07828870 .1**

96 Fecha de presentación: **21.09.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2068812**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.06.2009**

54 Título: **Envase medicinal**

30 Prioridad:  
**25.09.2006 US 846732 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**28.05.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**28.05.2012**

73 Titular/es:  
**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED  
1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME CHUO-KU  
OSAKA-SHI, OSAKA 541-0045, JP**

72 Inventor/es:  
**NONOMURA, Koji**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 381 507 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

Envase medicinal.

### Campo técnico

La invención presente se refiere a un envase medicinal en donde se reducen olores desagradables.

### 5 Antecedentes de la invención

Entre los compuestos medicinales, algunos compuestos pueden emanar olores desagradables. Por ejemplo, el captopril, que es un inhibidor ACE, y la fursultiamina, que es un remedio para la deficiencia de vitamina B1, producen olores que se originan a partir de compuestos de azufre. Asimismo, el rimatril, que es un antirreumático y la L-cisteína, que es un potenciador de la función hepática, producen olores que se originan a partir de grupos sulfhidrilo dentro de sus moléculas. Y el olmesartán medoxomil, un antagonista del receptor de la angiotensina II, produce olores que se originan a partir de un compuesto de carbonilo de peso molecular bajo, el biacetilo. A diferencia de la aparición de efectos secundarios, el olor no es una propiedad letal en un medicamento, pero una sensación desagradable al tomarlo perturba la aceptación del medicamento. Especialmente, en caso de medicamentos que se toman durante un largo período, como los fármacos antidiabéticos o antihipertensores, puesto que los pacientes pueden sentirse mal por su olor, puede ocurrir que los pacientes intenten evitar tomar la medicina debido al olor. Además, en los ensayos clínicos, la eficacia de un candidato es evaluada comparando su eficacia con un placebo mediante la prueba así llamada de doble ciego, pero si el compuesto que se prueba produce olores, puesto que resulta fácil distinguir el compuesto del placebo, puede provocarse un problema en la prueba de doble ciego. Por lo tanto, en la preparación de compuestos con olor como medicamentos se necesita reducir sus olores tanto como sea posible.

Los métodos para reducir los olores desagradables, por lo general, incluyen el método de descomposición, el método de absorción y el método de enmascaramiento. El método de descomposición, que es un método donde se descomponen materiales con olor, incluye la descomposición por el ozono, descomposición por un catalizador y descomposición por un agente químico. El método de absorción, que es un método donde materiales con olor son absorbidos físicamente, incluye la absorción por una zeolita sintética, gel de sílice, sílice-alúmina, o carbón activo o mezclas de más de dos tipos de los mismos, y la absorción a un campo eléctrico al que se aplica un alto voltaje. El método de enmascaramiento es un método que hace los olores desagradables menos sensibles utilizando un compuesto aromático y similares. Desde la perspectiva de la aplicación a la preparación de medicamentos, para reducir olores se utiliza normalmente una eliminación por absorción de los materiales con olor por embalaje de zeolita sintética, gel de sílice, sílice-alúmina, o carbón activo juntos en una botella. El documento de patente europea EP 0370 755 A1 describe un empaquetamiento de fármacos con un agente desodorante.

Mientras tanto, ya que algunos compuestos medicinales son inestables a la humedad, para preparar una medicina que comprende tales compuestos, puede utilizarse como desecante una zeolita sintética, gel de sílice, sílice-alúmina, o carbón activo así como un óxido metálico tal como el óxido de calcio. Se considera que la desecación por un óxido metálico es causada por una reacción química del óxido metálico con la humedad.

### Divulgación de la invención

La absorción de humedad o de materiales con olor con desecantes tales como una zeolita sintética, gel de sílice, sílice-alúmina, o carbón activo es una reacción reversible. Como resultado, el nivel de concentración de humedad u olor en el empaquetamiento está en equilibrio entre el espacio en la parte superior del empaquetamiento y la desorción-absorción por el desecante. En otras palabras, por el cambio del entorno de conservación durante el transporte o almacenamiento, la eliminación de los olores puede ser insuficiente debido a la desorción del material con olor del desecante. Por ejemplo, en un entorno que supera aproximadamente 50° C, o por el cambio de temperatura durante su transporte por tierra o por aire, la humedad o los olores, que han sido previamente absorbidos, pueden ser desorbidos del desecante, debido a una disminución de la capacidad de absorción del desecante, que previamente absorbió la humedad que existía en el empaquetamiento originalmente. Además, la mayoría de los olores insuficientemente eliminados son transportados a la cavidad nasal por la humedad en el espacio en la parte superior del empaquetamiento cuando el paquete se abre, con lo que la persona nota los olores.

El inventor de la invención presente investigó con dedicación para conseguir la reducción continua y eficaz de los olores en los preparados de fármacos que comprenden compuestos que desprenden olores desagradables. Como resultado, el inventor descubrió que un desecante de tipo de absorción química tal como un óxido metálico reduce eficazmente los olores en un preparado medicinal, y ha completado la invención presente.

Más específicamente, la invención presente se refiere a

(1) un envase medicinal que comprende un preparado medicinal capaz de desprender olores, un componente de envase y un desecante del tipo de absorción química en donde el desecante del tipo de absorción química es un óxido metálico;

- (2) el envase del (1) mencionado anteriormente, en donde el óxido metálico es un óxido metálico alcalinotérreo;
- (3) el envase del (2) mencionado anteriormente, en donde el óxido metálico alcalinotérreo es el óxido de calcio;
- (4) el envase del (2) mencionado anteriormente, en donde el desecante del tipo de absorción química está contenido en el material que compone el componente de envase;
- 5 (5) el envase del (1) mencionado anteriormente, en donde el desecante del tipo de absorción química está contenido en el espacio interno formado por el componente de envase;
- (6) el envase del (1) mencionado anteriormente, en donde el preparado medicinal capaz de desprender olores comprende un compuesto que tiene un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo;
- 10 (7) el envase del (6) mencionado anteriormente, en donde el compuesto que tiene un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo es el 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo (de aquí en adelante en ocasiones abreviado como el compuesto A) o 2-ciclopropil-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo (de aquí en adelante en ocasiones abreviado como el compuesto B), o una sal de los mismos;
- 15 (9) un método para reducir los olores de un preparado medicinal capaz de desprender olores, que comprende usar un desecante del tipo de absorción química, en donde el desecante del tipo de absorción química es un óxido metálico;
- (10) el método del (9) mencionado anteriormente, en donde el preparado medicinal capaz de desprender olores se conserva en un componente de envase, y el desecante del tipo de absorción química está contenido en el material que compone el componente de envase;
- 20 (11) el método del (9) mencionado anteriormente, en donde el preparado medicinal capaz de desprender olores se conserva en un componente de envase, y el desecante del tipo de absorción química se coloca en el espacio interior formado por el componente de envase; etc..

#### Breve descripción de los dibujos

- 25 La Fig. 1 muestra la estructura de capas de un laminado configurable en frío para la fabricación de las piezas de la base del blíster que se muestra en la figura 5, correspondiente a la línea de sección II-II en la Fig. 5.
- La Fig. 2 muestra la composición en capas de una película de tapa - que puede ser abierta por rotura aplicando presión - para las piezas de la base del blíster que se muestra en la figura 5, a lo largo de la línea de sección III-III en la Fig. 5.
- 30 La Fig. 3 muestra la composición en capas de una tapa de película desprendible para las piezas de la base del blíster.
- La Fig. 4 muestra una vista del plano de una pieza de base del blíster, hecha por formación en frío del laminado de la Fig. 1.
- La Fig. 5 muestra una sección a través de la pieza de base del blíster de la Fig. 4 a lo largo de la línea I-I.
- 35 La Fig. 6 muestra una parte de la base del blíster de la Fig. 5 con película de sellado de rotura por presión de la Fig. 2 o película de tapa desprendible de la Fig. 3.

#### Descripción detallada de la invención

- El desecante del tipo de absorción química usado en la presente invención puede ser cualquier óxido metálico que pueda producir efectos de secado por reacción química con la humedad, tal como un óxido metálico alcalinotérreo (por ejemplo, óxido de calcio (CaO), etc.), un hidróxido metálico alcalinotérreo (por ejemplo, hidróxido de calcio etc.), sulfato de un metal alcalinotérreo (por ejemplo, sulfato magnésico etc.) y similares.
- 40 En la invención presente, el desecante del tipo de absorción química puede estar contenido en el material que compone el envase medicinal, o estar colocado en el espacio interno del envase medicinal. Cuando el desecante del tipo de absorción química está contenido en el material que compone el envase medicinal, el contenido del desecante del tipo de absorción química en el material que compone el envase medicinal es de 0,5% a 60% en peso, preferentemente de 5% a 50% en peso, más preferiblemente de 10% a 40% en peso. Cuando el desecante del tipo de absorción química se coloca en el espacio interior del envase medicinal, la cantidad del desecante del tipo de absorción química en el espacio interno del envase medicinal no tiene ningún límite determinado, siempre que la cantidad sea suficiente para eliminar el material con olor, es decir, suficiente para suprimir o reducir el olor. La
- 45 cantidad del desecante del tipo de absorción química puede variar según el tipo o forma del desecante, la distancia del preparado medicinal capaz de desprender los olores, la cantidad del compuesto que desprende los olores, en
- 50

qué consiste la formulación, el volumen del espacio donde se sitúan el preparado medicinal y el desecante, la cantidad del material con olores existente o producido, y el estado de conservación del envase medicinal. Por ejemplo, cuando el espacio interno del envase utilizado en la presente invención tiene un volumen de aproximadamente 200 ml, la cantidad del desecante es de unos 50 mg a alrededor de 100 g, preferentemente alrededor de 300 mg a unos 50 g, más preferiblemente de unos 500 mg a unos 20 g.

En la invención presente, como componente de envase que almacena un preparado medicinal que puede desprender olores, en la medida en que el componente de envase es algo que puede almacenar el preparado medicinal que puede desprender olores en un espacio hermético, el componente de envase no debe limitarse a algo específico, sino que pueden utilizarse botellas tales como una botella de vidrio, botella de plástico y similares, bolsas de envase, tales como bolsas de plástico (incluidas las depositadas con aluminio y dióxido de silicio (sílice), una bolsa laminada de aluminio y similares, un envase tira, una lata de metal y una composición de los mismos y un paquete de blíster y similares.

En el caso donde el componente de envase es una botella, la botella puede ser de uni-capa o multicapa. Cuando la botella es de uni-capa, es preferible que la botella esté moldeada de una resina integrada con un desecante del tipo de absorción química. Cuando la botella es de multicapa, es preferible que la capa exterior sea una que tenga propiedades de alta barrera, y la capa que contiene el desecante del tipo de absorción química esté formada por revestimiento, laminado o integración (por ejemplo, por mezcla) del desecante del tipo de absorción química en la resina.

En el caso donde el componente de envase es un paquete de blíster, es deseable que el desecante del tipo de absorción química esté contenido en el material que compone el componente de envase por inserción de una resina integrada con el desecante del tipo de absorción química en la resina de material de blíster. También es deseable que la capa exterior sea una que tenga propiedades de alta barrera, y que un desecante del tipo de absorción química esté contenido en los materiales para el componente de envase por medio de estar recubierto o laminado en el interior de la resina del material de blíster o estando integrado directamente (por ejemplo, mezclado) con el material de blíster.

Además, en el caso donde el componente de envase es una bolsa de envase o un paquete de tira, es deseable que el desecante del tipo de absorción química esté contenido en el material que compone el componente de envase insertando una resina integrada con el desecante del tipo de absorción química en la resina del material de la bolsa o paquete de tira. Es también deseable que la capa exterior sea una que tenga propiedades de alta barrera, y que el desecante del tipo de absorción química esté contenido en el material para el componente de envase por medio de estar recubierto o laminado en el interior de la resina del material de envase de la bolsa o paquete de tira, o estando integrado directamente (por ejemplo, mezclado) con el material para la bolsa o paquete de tira.

El preparado medicinal capaz de desprender olores de la invención presente puede comprender compuestos que desprenden olores ellos mismos, o puede comprender compuestos que desprenden olores por su descomposición. Hay muchos compuestos en los que es difícil de distinguir si son "compuestos que desprenden olores ellos mismos" o "compuestos que desprenden olores por su descomposición", y tal distinción no tienen un significado especial en la invención presente (en lo sucesivo, "compuestos que desprenden olores ellos mismos" y "compuestos que desprenden olores por su descomposición" colectivamente se llamarán "compuestos que desprenden olores").

Los compuestos que desprenden olores son, por ejemplo, compuestos que tienen un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo (llamado un grupo medoxomilo) en sus moléculas (por ejemplo, olmesartan medoxomilo, compuesto A, compuesto B y similares). Los compuestos con un grupo medoxomilo en sus moléculas generan un compuesto de peso molecular bajo, 2,3-butanodiona (también llamado biacetilo o diacetilo), cuando su éster de medoxomilo es escindido gradualmente, y se considera que la 2,3-butanodiona es el material causante del olor peculiar.

Ya que hay tautomerismo en el grupo 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo del compuesto A, el compuesto A está también representado como el (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxilato. De igual manera, el compuesto B está también representado como el (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil 2-ciclopropil-1-[[2'-(5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxilato.

El compuesto A y el compuesto B pueden ser fabricados por un método divulgado en las publicaciones internacionales N° 2005/080384 o 2006/107062, o por un método similar al mismo.

Los compuestos que desprenden olores también pueden estar como sus sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, en el caso en que el compuesto tenga un grupo funcional ácido, pueden utilizarse sus sales con una base inorgánica (por ejemplo metales alcalinos tales como sodio, potasio y similares, metales alcalinotérreos, tales como calcio, magnesio y similares y metales de transición tales como zinc, hierro, cobre y similares) o con una base orgánica (por ejemplo aminas orgánicas tales como la trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, trometamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitohexilamina, t-butilamina, N,N'-dibenciletlenodiamina y similares, y aminoácidos básicos tales como arginina, lisina, ornitina y similares). También, en el caso en que un grupo funcional

básico esté incluido en el compuesto, por ejemplo, pueden utilizarse sus sales con ácidos inorgánicos. tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, o sus sales con ácidos orgánicos tales como el ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares.

- 5 Los preparados de fármacos capaces de desprender olores son, por ejemplo, preparaciones sólidas, que son apropiadas para tomar oralmente, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras y similares.

Las preparaciones sólidas pueden ser fabricadas por un método conocido per se (por ejemplo, un método escrito en las normas generales de fabricación de medicinas de la revisión 14 de la farmacopea japonesa). Por ejemplo, en el caso de los comprimidos, ingredientes eficaces y diluyentes (por ejemplo, lactosa, azúcar blanco, glucosa, almidón, almidón de maíz, sacarosa, celulosa microcristalina, regaliz en polvo, manitol, sorbitol, bicarbonato de sodio, fosfato de calcio, sulfato de calcio y similares) y agentes de desintegración (por ejemplo, aminoácidos, almidón, almidón de maíz, carbonato de calcio, carmelosa sódica, croscarmelosa de calcio, croscarmelosa de sodio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, crospovidona, almidón de carboximetilo sódico y similares) se agregan como agentes de mezcla y aglutinación, (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, gelatina, almidón, goma arábiga, tragacanto, carboximetilcelulosa, alginato sódico, pululano, glicerol y similares) se añaden para hacer gránulos, y lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, estearato de calcio, talco refinado y similares) se añaden para hacer comprimidos. Los gránulos y gránulos finos son también granulados en una forma casi igual a la de hacer comprimidos, o el nonpareil (nombre del producto, gránulos esféricos que contienen 75% (p/p) de sacarosa y 25% (p/p) de almidón de maíz, es recubierto mientras que es pulverizado con agua o una solución de un agente de unión tal como azúcar blanco, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y similares (concentración: alrededor de 0,5-70% (p/v)), con un polvo de pulverización que contiene un ingrediente eficaz y aditivos (por ejemplo azúcar blanco, almidón de maíz, celulosa cristalina, hidroxipropil celulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, y similares) para dar gránulos. En caso de cápsulas, los gránulos y gránulos finos se rellenan en cápsulas tales como de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa y similares. O un ingrediente eficaz se rellena en cápsulas tales como de gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa y similares junto con diluyentes (por ejemplo, lactosa, azúcar blanco, glucosa, almidón, sacarosa, celulosa microcristalina, regaliz en polvo, manitol, bicarbonato de sodio, fosfato de calcio, sulfato de calcio y similares).

Las preparaciones sólidas pueden ser recubiertas con materiales de revestimiento para enmascarar, o hacer un recubrimiento entérico o de liberación sostenida. Los materiales de revestimiento son, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polioxietilenglicol, tween 80, plurónico F68, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroximetilcelulosa, eudragit (Rohm Co., Ltd., Alemania, copolímeros de ácido metacrílico-ácido acrílico) y similares, pero, si es necesario se puede utilizar agentes de protección a la luz tales como dióxido de titanio, óxido de hierro rojo y similares.

- 35 Lo anterior y otros objetos y características de la invención presente serán evidentes a partir de la siguiente descripción considerada conjuntamente con las realizaciones preferidas de las mismas con referencia a los dibujos que se acompañan, en los que:

Fig. 1: la estructura de capas de un laminado configurable en frío para la fabricación de las piezas de la base del blíster que se muestra en la figura 5, correspondiente a la línea de sección II-II en la Fig. 5.

- 40 Fig. 2: la composición en capas de una película de tapa - que puede ser abierta por rotura aplicando presión - para las piezas de la base del blíster según la figura 5, a lo largo de la línea de sección III-III en la Fig. 5.

Fig. 3: la composición en capas de una tapa de película desprendible para las piezas de la base del blíster.

Fig. 4: una vista del plano de una pieza de la base del blíster, hecha por formación en frío del laminado de la Fig. 1.

Fig. 5: una sección a través de la pieza de la base del blíster de la Fig. 4 a lo largo de la línea I-I.

- 45 Fig. 6: una parte de la base del blíster de la Fig. 5 con película de sellado de rotura por presión de la Fig. 2 o película de tapa desprendible de la Fig. 3.

Un laminado configurable en frío 10 para la producción de partes de la base del blister para empaquetar un preparado medicinal capaces de desprender olores, exhibe como se muestra en la figura 1, la siguiente estructura:

- 12 película de poliamida orientada (oPA) de 25 µm de espesor,  
 50 14 capa adhesiva,  
 16 hoja de aluminio de 45 µm de espesor,  
 18 agente de unión (EAA),

- 21 primera capa de polietileno de alta densidad (PEAD) de 7 µm de espesor,
- 20 segunda capa de polietileno (PE) de 45 µm de espesor, con
- 24 30% partículas de CaO como absorbente de humedad, oxígeno y ácidos,
- 22 tercera capa de polietileno de alta densidad (PEAD) de 7 µm de espesor.

5 La película de oPA 12 constituye el lado exterior de la capa de un blister hecho del laminado 10; las capas de PE 20, 21, 22 como capas de sellado forman el lado interno.

Una película de tapa 30 en la forma de una película de rotura por presión para un blíster fabricado con el laminado 10 exhibe, como se muestra en la fig.2, la siguiente estructura por capas:

- 10 32 laca selladora en caliente o recubrimiento de sellado
- 34 hoja de aluminio
- 36 prelaca de impresión
- 38 impresión
- 40 laca de exterior de impresión

15 La impresión 38 con laca exterior forma el lado externo de la película de capa 30 más tarde, la laca de sellado en caliente o el recubrimiento de sellado 32 sirve para sellar la película de tapa 30 a la capa de sellado 22 de una parte de la base del blister hecha del laminado 10.

Una película de tapa 50, en la forma de una película desprendible, para una parte de la base del blister hecha del laminado 10 exhibe, como se muestra en la Fig. 3, la siguiente estructura de capas.

- 20 52 laca de sellado en caliente o recubrimiento de sellado
- 54 hoja de aluminio
- 56 capa adhesiva
- 58 película de tereftalato de polietileno (PET)
- 60 capa adhesiva
- 62 papel
- 25 64 impresión
- 66 laca de exterior de impresión

La impresión 64 con la capa de laca exterior 66 forma el lado externo de la película de tapa desprendible 50 más tarde, la laca de sellado en caliente o el recubrimiento de sellado 52 sirven para sellar la película de la tapa 50 a la capa 22 de PE de una parte de la base del blister hecho del laminado 10.

30 Una parte de la base del blister 70 que se muestra en la Fig. 4 se hace del laminado 10, en donde a las copas 72, para acomodar por ejemplo comprimidos, se les da forma en el laminado 10 en frío por ejemplo utilizando el molde y troquel para profundizar.

35 Como se muestra en las Figs. 5 y 6, después de que las copas 72 se hayan llenado, una película de tapa de rotura por presión 30 o una película de tapa desprendible 50 se sella en la parte de la base del blister 70 para fabricar un paquete de blíster 80.

La parte de la base del blister y el paquete de blíster descrito en el documento de solicitud de patente europea N° 05405383 pueden utilizarse preferiblemente para la invención presente.

40 La capa interna de la pieza de la base del blister está preferentemente hecha de poliolefina y contiene como material absorbente, preferentemente, un óxido del grupo de metales alcalinos y alcalinoterreos. El óxido de calcio (CaO) es sobre todo preferido como material absorbente. El contenido de CaO preferido de la capa interior de poliolefina es de 0,5 a 50 % en peso, en particular de 10 a 30 % en peso de CaO.

La poliolefina de la capa interna es preferentemente un polietileno de alta densidad (HPDE) y/o un polietileno lineal de baja densidad (LLDPE) y/o un polietileno de baja densidad (LDPE) y/o polipropileno (PP). Puede también contener componentes de poliolefinas modificadas por ácido como ionómeros por ejemplo, Surlyn®, EAA o PP-

MSA. Estas poliolefinas modificadas por ácido actúan como agentes de unión así que en ciertos casos una imprimación separada puede eliminarse. La poliolefina de la capa interna puede ser de una sola capa o varias capas.

5 Especialmente preferentemente utilizado en la invención presente es una pieza de la base de un laminado en la que la poliolefina de la capa interna comprende al menos dos capas, en donde la capa más externa, la capa más alejada de la hoja de aluminio, no contiene esencialmente ningún material absorbente. Esto permite que se obtenga una superficie lisa, con el resultado de que el coeficiente de fricción del laminado según la invención corresponde a la de laminados convencionales. Debido a la ausencia de un aditivo tal como CaO en la capa más externa no hay, en comparación con laminados convencionales, abrasión de las herramientas de conformación u otros componentes de máquina durante el procesamiento. Especialmente preferentemente utilizada en la invención presente es una pieza de la base hecha de un laminado en el que la poliolefina de la capa interna es una capa coextruida de al menos dos capas, en donde la capa más exterior, más alejada de la hoja de aluminio, no contiene esencialmente ningún material absorbente.

15 En el caso del laminado de la pieza de la base, la capa de barrera es preferiblemente una hoja de aluminio y está recubierta en la cara hacia la poliolefina con un agente de unión, en particular con una imprimación basada en agua o disolvente o con un agente polimérico de unión.

20 La capa más interna, situada junto a la capa de barrera, preferentemente no contiene esencialmente ningún material absorbente. Como resultado, durante el proceso de conformación en frío compresivo, las partículas de material absorbente no pueden ser presionadas en la hoja de aluminio que actúa como capa de barrera. En consecuencia, no pueden crearse puntos potencialmente débiles en la hoja de aluminio y, por tanto, también el conformado libre de poros no se reduce.

La capa externa es preferentemente una película plástica de poliamida orientada (oPA), polipropileno orientado (oPP) o poliéster orientado, que se une a la lámina de aluminio a través de una capa adhesiva.

25 El paquete de blíster utilizado en la invención presente tiene una película de tapa que está sellada sobre la cara interna de la pieza de base del blister y presenta una capa de barrera como una barrera contra el vapor de agua y gases y una capa interna sellable en una primera parte de la capa de barrera.

30 La poliolefina de la capa interna preferentemente comprende una sola capa. La capa interna sellable comprende un medio de sellado en forma de laca, en particular una laca de sellado en caliente, una película o un recubrimiento de sellado y sirve para sellar la película de la tapa al lado interior de la pieza de la base del blister, mediante lo cual el sellado puede ser un sello permanente o un sello con menos fuerza de unión para formar una apertura desprendible.

La capa de barrera es preferentemente una hoja de aluminio.

35 En primer lugar, a fin de fabricar un paquete de blíster con el propósito de empaquetar un preparado medicinal capaz de desprender olores, se hace una pieza de la base del blister de laminado mediante la laminación en frío. Después de llenar la parte de la base del blister, una película de tapa que contiene una capa de barrera contra el vapor de agua y gases se sella en la cara interna de la pieza de la base del blister.

## EJEMPLOS

En el siguiente ejemplo, ejemplo comparativo y ejemplo experimental, se usó la sal potásica de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil 2-etoxi - 1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxilato (en lo sucesivo será abreviado como compuesto a).

### 40 Ejemplo.

En el siguiente ejemplo, pueden usarse como componentes (aditivos) otros que el compuesto aquellos listados en la Farmacopea Japonesa, la Farmacopea Japonesa de casi-fármacos o el estándar de aditivos de productos farmacéuticos, y similares

#### Formulación A

(1) Compuesto a	21,34 mg
(2) Lactosa granulada	135,1 mg
(3) Ácido silícico anhidro ligero	0,320 mg
(4) Estearato magnésico	3,200 mg

45 El compuesto a, la lactosa granulada, el ácido silícico anhidro ligero, y el estearato magnésico se mezclaron y las cápsulas se llenaron para dar una preparación (Formulación A) que contenía la fórmula mencionada anteriormente en cada cápsula.

La formulación A se empaquetó en el espacio del paquete del blíster que contenía CaO descrito anteriormente (como se muestra en las figs. 1, 2 y 4-6).

**Ejemplo comparativo**

5 La formulación A se empaquetó en el espacio de un paquete del blíster sin desecante en donde una película de embalaje impermeable a la humedad fue sellada por calor sobre un material de sellado impermeable a la humedad.

**Ejemplo experimental**

10 Después de que los envases de fármacos obtenidos en el ejemplo y el ejemplo comparativo fueron conservados bajo la condición de 25° C-60% HR durante seis meses, o 40° C-75% HR durante uno, tres o seis meses, la concentración de biacetilo, que es uno de los componentes del olor, se midió en los paquetes de blíster por cromatografía de gases.

Parámetros de la medición por cromatografía de gases

Equipo	cromatógrafo de gases SHIMAZU GC-2010
Detector:	detector de ionización de llama
columna:	SPB-5 (hecha por SUPELCO; 0,53 mm d.i. x 30 m; espesor de membrana 5,0 µm)
Temperatura de la columna:	80° C
Gas portador:	Helio
Caudal:	4,5 ml/min
Temperatura de inyección:	200° C
Temperatura del detector:	260° C
Volumen de inyección	0,2 ml

Los resultados de la concentración (µg/ml) de biacetilo en los paquetes de blister se muestran en la Tabla 1 y Tabla 2.

Tabla 1. 25° C-60% HR

	Inicial	6 meses
Ejemplo	0	0
Ejemplo comparativo	0,00312	0,00285

15

Tabla 2. 40° C 75%HR

	Inicial	1 mes	3 meses	6 meses
Ejemplo	0	0	0	0
Ejemplo comparativo	0,00312	0,00298	0	0

**APLICABILIDAD INDUSTRIAL**

20 El envase medicinal de la invención presente redujo notablemente la concentración de biacetilo en las condiciones que se usan comúnmente para una prueba de estabilidad de medicamentos y mantuvo las actividades desodorizantes.

Por lo tanto, la invención presente es útil para mejorar el valor del producto de preparados de fármacos capaces de producir olores.

Esta aplicación se basa en la solicitud del documento de patente de los Estados Unidos U.S. N° 60/846.732.

25



**REIVINDICACIONES**

1. Un envase medicinal que comprende un preparado medicinal capaz de desprender olores, un componente de envase y un desecante del tipo de absorción química en donde el desecante del tipo de absorción química para reducir los olores de dicho preparado medicinal es un óxido metálico.
- 5 2. El envase según la reivindicación 1, en donde el óxido metálico es un óxido metálico alcalinotérreo.
3. El envase según la reivindicación 2, en donde el óxido metálico alcalinotérreo es el óxido de calcio.
4. El envase según la reivindicación 1, en donde el desecante del tipo de absorción química está contenido en el material que compone el componente de envase.
- 10 5. El envase según la reivindicación 1, en donde el desecante del tipo de absorción química está contenido en el espacio interno formado por el componente de envase.
6. El envase según la reivindicación 1, en donde el preparado medicinal capaz de desprender olores comprende un compuesto que tiene un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo.
- 15 7. El envase según la reivindicación 6, en donde el compuesto que tiene un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo es el 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo o el 2-ciclopropil-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, o una sal de los mismos.
8. El envase según la reivindicación 4, en donde el contenido del desecante del tipo de absorción química es de 0,5% en peso a 60% en peso.
- 20 9. Un método para reducir los olores de un preparado medicinal capaz de desprender olores, que comprende usar un desecante del tipo de absorción química, en donde el desecante del tipo de absorción química es un óxido metálico.

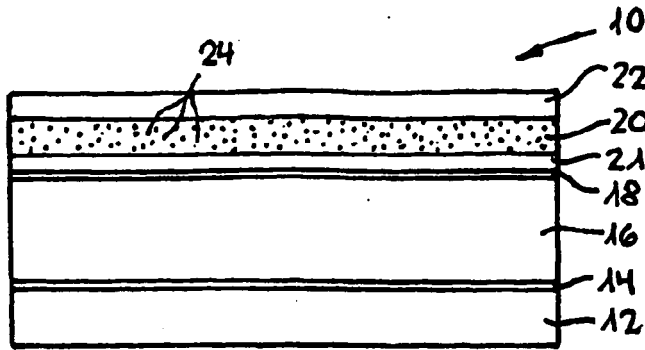


Fig. 1

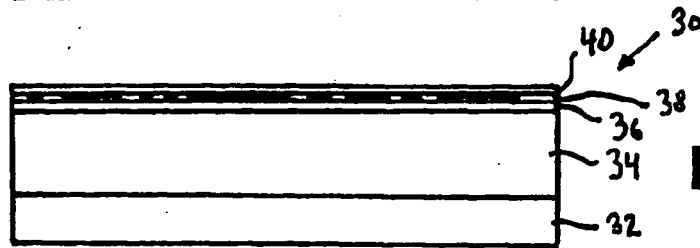


Fig. 2

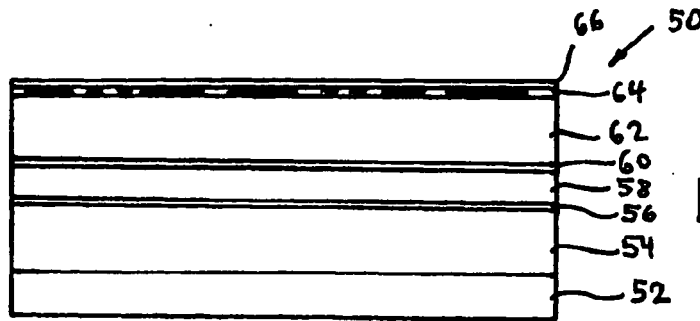


Fig. 3

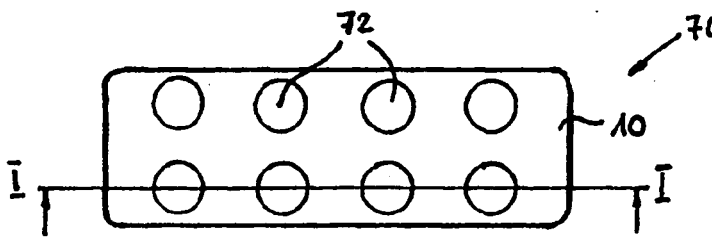


Fig. 4

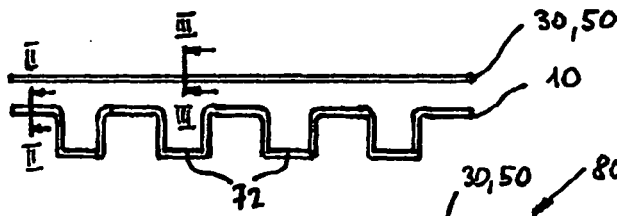


Fig. 5

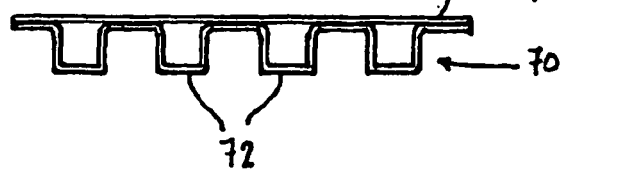


Fig. 6