

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 957**

51 Int. Cl.:  
**B65B 53/02** (2006.01)  
**B65B 53/00** (2006.01)  
**B65D 51/00** (2006.01)  
**A61J 1/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05772663 .0**  
96 Fecha de presentación: **17.08.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1786680**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.05.2007**

54 Título: **Método de preparación de una solución para análisis proteómico**

30 Prioridad:  
**19.08.2004 NL 1026870**  
**05.10.2004 NL 1027179**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**06.08.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**06.08.2012**

73 Titular/es:  
**PHARMACHEMIE B.V.**  
**SWENSWEG 5**  
**2031 GA HAARLEM, NL**

72 Inventor/es:  
**DE VOS, Dick**

74 Agente/Representante:  
**Zea Checa, Bernabé**

ES 2 385 957 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**

Vial protegido y procedimiento para su fabricación.

- 5 La invención se refiere a un procedimiento para fabricar un vial protegido y a un vial protegido que puede fabricarse de acuerdo con este procedimiento.

10 Los viales se utilizan frecuentemente en la práctica médica. Normalmente, los viales consisten en un recipiente lleno con un fluido medicinal, y se sellan con un cierre estanco que puede ser perforado por una aguja hipodérmica. Los viales a menudo van también provistos de una tapa protectora que debe quitarse antes de su uso. En el proceso de producción de estos viales, existe una probabilidad considerable de que el fluido medicinal termine en la parte exterior del vial. Por lo tanto, después del llenado y el sellado, los viales se enjuagan para eliminar este fluido. Sin embargo, es conocido en la práctica que el exterior de un vial no está siempre limpio, es decir, libre de contaminación con una sustancia activa. En ese caso, el enjuague no ha producido una completa eliminación, y todavía quedan rastros de la sustancia activa.

15 A menudo, el hecho de que queden rastros de una sustancia activa no constituye un problema, pero en ciertos casos, tales como por ejemplo en el caso de citostáticos y antibióticos, esto es diferente. Por ejemplo, es conocido que los citostáticos pueden absorberse en el cristal. Esto puede provocar que los empleados de hospitales y farmacias, al tratar con dichos viales, entren en contacto de manera indeseable con estas sustancias, que posiblemente son altamente tóxicas. En el caso de antibióticos, la contaminación en el exterior es indeseable, dado que esto puede dar lugar a una resistencia más rápida de los microorganismos contra los citados antibióticos cuando estos microorganismos entran en contacto con el vial, o cuando los citados antibióticos entran en contacto con microorganismos que llevan los empleados de hospitales y farmacias.

20 Un importante objetivo de la presente invención es cancelar los inconvenientes mencionados anteriormente y evitar, de este modo, sus consecuencias negativas. Para tal fin, la presente invención dispone un procedimiento para fabricar un vial protegido, en el que una envoltura ajustada se dispone alrededor de un vial después de su llenado, en el que un adhesivo inferior se dispone contra el fondo del vial, y en el que a continuación un casquillo ajustado se dispone sobre por lo menos toda la pared lateral del vial, mientras se superpone parcialmente al adhesivo inferior a lo largo de un borde circunferencial de la parte inferior.

25 Como resultado, una posible contaminación que permanezca en el exterior del vial después de enjuagar el vial queda encapsulada entre el vial y la envoltura ajustada, la cual queda dispuesta en el vial en dos partes, a saber, un adhesivo inferior y un casquillo ajustado. Aquí, el usuario ya no queda expuesto a sustancias tóxicas, ya que el usuario no tocará el propio vial, sino que tocará la envoltura. Debido a que la envoltura encaja de manera ajustada alrededor del vial, se mantiene la "sensación" física normal con el vial durante el uso, de modo que su posterior manipulación y procesamiento sigue siendo igual. Respecto al desarrollo de la resistencia, los microorganismos ya no tienen la posibilidad quedar en contacto con rastros de antibióticos en el exterior del vial. Una ventaja adicional es que si se rompe un vial, la envoltura todavía se encargará de mantener juntos los trozos de cristal, y, posiblemente se impide que el fluido se salga.

30 La aplicación de una envoltura protectora se lleva a cabo después de llenar el vial; preferiblemente después de que haya tenido lugar también la etapa de sellado del vial.

35 Preferiblemente, el adhesivo inferior es auto-adhesivo, y se pega al fondo del vial. En una realización preferida de la invención, el casquillo ajustado, que forma parte de la envoltura hermética, y que sirve para cubrir por lo menos toda la pared lateral del vial, está fabricado en un material sintético. Este casquillo desliza en el vial con poco espacio y se contrae bajo la aplicación de calor, y de este modo queda encajado alrededor del vial.

40 Cabe señalar que de US 3 826 059 se conoce un procedimiento para disponer una envoltura ajustada alrededor de un vial, el cual se considera que representa el estado de la técnica más cercano respecto al ámbito de la invención. De acuerdo con el procedimiento conocido, se coloca un vial lleno y sellado en una envoltura sintética, que se contrae en el vial bajo la influencia de calor. La envoltura comprende una parte inferior para cubrir el fondo del vial, y una parte vertical cilíndrica para cubrir la pared lateral del vial y una parte de una tapa protectora que se coloca en el vial.

45 De acuerdo con el procedimiento conocido, la envoltura se dispone alrededor del vial como una sola pieza, lo cual constituye una diferencia esencial respecto al procedimiento de acuerdo con la presente invención, dado que según este último procedimiento, la envoltura se dispone en dos piezas, a saber, un adhesivo inferior y un casquillo. Una ventaja importante de hacerlo así es que el proceso de disponer la envoltura alrededor de la ampolla se simplifica. También, es más fácil fabricar adhesivos inferiores y casquillos cilíndricos que una envoltura que tenga una parte inferior y una parte cilíndrica que se extienda desde la parte inferior. Además, al aplicar el procedimiento conocido, el

vial se empuja hacia una envoltura que está cerrada en un extremo, lo cual es más difícil que tirar de un casquillo sobre el vial, ya que el aire tiene que ser empujado desde la envoltura, mientras que hay poco espacio para que salga el aire. Además, existe la posibilidad de que el aire quede atrapado entre la envoltura y el vial al contraerse la envoltura sobre el vial. Estos efectos desventajosos no se producen cuando la envoltura se dispone en dos etapas, donde una primera etapa comprende unir el adhesivo inferior al fondo del vial, y donde una segunda etapa comprende colocar el casquillo alrededor del vial y contraer el casquillo sobre el vial, en el que el casquillo se coloca de manera que cubre la pared lateral del vial y se solapa parcialmente en el adhesivo inferior a lo largo de un borde circunferencial del fondo del vial.

Los distintos aspectos, características y ventajas de la presente invención se explicarán adicionalmente ahora a través de la siguiente descripción con referencia al dibujo adjunto, en el cual:

la figura 1 muestra una sección transversal de un vial protegido de acuerdo con la presente invención, y las figuras 2A-E ilustran esquemáticamente las etapas sucesivas de la fabricación del vial protegido de la figura 1.

En la figura 1 se muestra una sección transversal de un vial protegido lleno y sellado de acuerdo con la presente invención. El vial protegido 1 consiste en un vial de cristal 2 en sí mismo conocido con una pared lateral 201, una parte inferior 202 y una abertura de acceso 3. En el vial 2 hay presente un fluido medicinal 7. El vial protegido 1 está provisto de un elemento de sellado perforable 4, por ejemplo de caucho, y una tapa protectora 5, por ejemplo de metal.

En el exterior del vial 2 queda encajada una envoltura 6 ajustada sobre casi todo el vial 2, dejando libre la tapa protectora 5. La envoltura 6 comprende un adhesivo inferior 602 que cubre la parte inferior 202 del vial 2, y un casquillo 601 que cubre la pared lateral 201 y se superpone parcialmente al adhesivo inferior 602 a lo largo de un borde circunferencial de la parte inferior 202.

Preferiblemente, el casquillo 601 está realizado en un material sintético transparente, por ejemplo una película de PE, PP, PVC o similar. Además, es preferible que el adhesivo inferior 602 esté fabricado en un material sintético transparente también. También, es preferible que el adhesivo inferior 602 sea autoadhesivo, si bien esto no es necesario dentro del alcance de la invención.

Un valor adecuado para el grosor del casquillo 601 es 0,05 mm; si bien el valor para el grosor también puede ser mayor o menor. Preferiblemente, el adhesivo inferior 602 tiene un grosor del orden de aproximadamente 0,15 mm. Por motivos de claridad, en la figura 1 algunas partes del vial protegido 1 se muestran con un grosor exagerado.

El vial protegido 1 está fabricado en etapas que se describen a continuación y que se ilustran en las figuras 2A-E, de manera simplificada. Al principio se dispone un vial vacío 2 en sí mismo conocido (figura 2A). Después, este vial 2 se llena con un fluido medicinal 7 a través de la abertura de acceso 3 (figura 2B). Posteriormente, se acopla un elemento de cierre 4 a la abertura de acceso 3 y se acopla una tapa protectora 5 (figura 2C). Después, el conjunto se enjuaga para eliminar el fluido que posiblemente se haya derramado en el exterior del vial 2 durante el llenado. Posteriormente se une un adhesivo sintético inferior 602 al fondo 202 del vial 2, y se desliza un casquillo sintético 601 sobre el vial 2 (figura 2D). Como última etapa, el casquillo 601 se somete a un tratamiento térmico, de manera que se contrae y de este modo queda ajustado alrededor del vial 2 (figura 2E).

Para investigar el efecto de proporcionar viales 2 con un casquillo 601 y un adhesivo inferior 602 sobre una contaminación exterior de los viales, se han realizado pruebas (Informe para *Pharmachemie BV*, Haarlem, Países Bajos, por *Exposure Control BV*, Wijchen, Países Bajos y el *University Medical Center Nijmegen*, Nijmegen, Países Bajos), durante las cuales se midió la contaminación exterior de viales protegidos 1 y viales no protegidos 2 que contienen cisplatino. Los fragmentos del exterior de los viales se destruyeron en platino y se analizaron con voltametría de decajado (*Metrohm Application Bulletin* nº 220/1. Determinar los niveles de ultratrazas de platino mediante voltametría de decajado). Los detalles de las pruebas se presentan en la tabla siguiente.

Lote	Viales sin protección	Viales protegidos
Número de viales	7566	4067
Cisplatino (mg)	25	50
Volumen cisplatino (ml)	50	100
Cisplatino (mg/ml)	0,5	0,5
Área superficial (cm <sup>2</sup> )	120	180
Volumen de extracción (ml HCl)	70	300

Los viales analizados se pusieron en un recipiente único. Los recipientes se llenaron con HCl 0,5 M hasta que los viales quedaron completamente sumergidos. Los recipientes se cerraron, y tras un tratamiento con ultrasonidos durante 30 minutos, los viales se retiraron de los recipientes. Durante el tratamiento con ultrasonidos se supuso que la contaminación con cisplatino en el exterior de los viales estaba disuelta en el disolvente HCl.

Se llevó a cabo un tratamiento previo y un análisis de la muestra con voltametría de decajado de acuerdo con procedimientos estándar. Un ml de fragmento de cisplatino fue destruido en un complejo de platino utilizando peróxido de hidrógeno, formaldehído y luz UV, lo que resulta en la formación de platino (Pt). Es un hecho conocido que el cisplatino contiene aproximadamente un 65% de platino. Se llevó a cabo un análisis de platino por triplicado con una desviación estándar relativa de 2-3%. El límite de detección fue de 10 ng/l de fragmento. Las muestras se diluyeron y se volvieron a analizar en caso de encontrarse concentraciones elevadas. Se extrajeron diez muestras en blanco (viales vacíos), se analizaron y se compararon con los viales de cisplatino para corregir los valores de fondo de platino (50 ng/l fragmento).

Los valores de cantidades absolutas de contaminación que se encontraron en los viales (Pt-abs) se compararon entre los viales protegidos 1 y los viales no protegidos 2 con un test de Wilcoxon. Esta prueba se aplicó también en los valores de contaminación por área de superficie (área-Pt), los valores de contaminación relacionados con el contenido del vial (relación Pt ext./int.) y a todos los valores corregidos para muestras en blanco. Los valores P de 0,05 o menos fueron considerados significativos. Los datos se caracterizaron por mediana, rango y cuartiles.

Los resultados de las pruebas se presentan en la siguiente tabla.

Lote	Viales no protegidos			Viales protegidos		
	Pt-abs (ng)	Área-PT (ng/cm <sup>2</sup> )	Relación Pt ext./int. (x10 <sup>-6</sup> )	Pt-abs (ng)	Área-PT (ng/cm <sup>2</sup> )	Relación Pt ext./int. (x10 <sup>-6</sup> )
Min	3	0,02	0,17	BV*	BV*	BV*
Max	79	0,66	4,85	146	0,81	4,49
Mediana	<b>7</b>	<b>0,06</b>	<b>0,43</b>	<b>4</b>	<b>0,02</b>	<b>0,11</b>

\*BV = Valores de fondo

De la tabla anterior se desprende, en particular de los datos de la mediana, que todos los parámetros son significativamente inferiores para los viales protegidos 1 en comparación con los viales no protegidos 2. Esto demuestra que disponiendo una envoltura 6 al vial 2 se obtiene una reducción significativa de la contaminación exterior del vial 2.

Para investigar el efecto de disponer viales 2 con un casquillo 601 y un adhesivo inferior 602 sobre los riesgos asociados a una caída accidental de los viales protegidos 1 obtenidos de este modo, se realizaron unos ensayos de caída (Informe para *Pharmachemie BV*, Haarlem, Países Bajos, por *Topa Instituut*, Voorhout, Holanda; informe número T04-1068). El procedimiento de prueba aplicado consiste en las siguientes partes:

1) prueba de caída desde una altura de 120 cm

Esta prueba se ha llevado a cabo para simular la caída accidental de viales protegidos 1 desde una mesa sobre el suelo de un hospital. La altura de caída es de 120 cm en posiciones aleatorias de los viales 1 (superior, inferior o lateral). La superficie en la que han tenido lugar las caídas es una placa de "linóleo", que simula el suelo de un hospital. Se han llevado a cabo cinco caídas con tres tipos de viales distintos, a saber, viales de 10 ml, viales de 50 ml y viales de 100 ml.

2) prueba de caída desde una altura de 185 cm.

Esta prueba se ha realizado para ver lo ocurre si el vial protegido 1 cae desde una estantería sobre el suelo de un hospital. La altura de caída es de 185 cm en posiciones aleatorias de los viales 1 (superior, inferior o lateral). La superficie en la que han tenido lugar las caídas es la placa de "linóleo" mencionada anteriormente.

En la siguiente tabla se presentan los resultados de la prueba de caída desde la altura de 120 cm. Para completar, hay que indicar que en la tabla los viales protegidos 1 se indican como viales con tapa, mientras que los viales no protegidos 2, es decir, viales 2 sin una envoltura 6, se indican como viales sin tapa.

ES 2 385 957 T3

		Altura de caída 120 cm					
		Viales de 10 ml		Viales de 50 ml		Viales de 100 ml	
		Con tapa	Sin tapa	Con tapa	Sin tapa	Con tapa	Sin tapa
		Resultados	Resultados	Resultados	Resultados	Resultados	Resultados
Caída sobre parte inferior	1	bueno	bueno	bueno	bueno	bueno	bueno
	2	bueno	bueno	bueno	bueno	bueno	bueno
Caída sobre parte superior	1	bueno	bueno	bueno	bueno	bueno	bueno
	2	bueno	bueno	bueno	bueno	bueno	bueno
Caída sobre lateral	1	bueno	bueno	bueno	bueno	bueno	bueno
Total % intacto		100%	100%	100%	100%	100%	100%

En la siguiente tabla se presentan los resultados de la prueba de caída desde una altura de 185 cm.

		Altura de caída 185 cm					
		Viales de 10 ml		Viales de 50 ml		Viales de 100 ml	
		Con tapa	Sin tapa	Con tapa	Sin tapa	Con tapa	Sin tapa
		Resultados	Resultados	Resultados	Resultados	Resultados	Resultados
Caída sobre parte inferior	1	bueno	bueno	bueno	bueno	bueno	bueno
	2	bueno	bueno	bueno	bueno	bueno	bueno
	3	roto	bueno	bueno	bueno	bueno	bueno
	4	bueno	bueno	bueno	bueno	roto	bueno
	5	bueno	bueno	bueno	bueno	bueno	bueno
	6	bueno	bueno	bueno	bueno	-	-
	7	bueno	bueno	bueno	bueno	-	-
	8	bueno	roto	bueno	bueno	-	-
	9	bueno	bueno	bueno	bueno	-	-
	10	bueno	bueno	bueno	bueno	-	-
Caída sobre parte superior	1	bueno	bueno	bueno	bueno	bueno	bueno
	2	bueno	bueno	bueno	bueno	bueno	bueno
	3	bueno	bueno	bueno	bueno	bueno	bueno
	4	bueno	bueno	bueno	bueno	bueno	bueno
	5	bueno	bueno	bueno	bueno	bueno	bueno
	6	bueno	bueno	bueno	bueno	-	-
	7	bueno	bueno	bueno	bueno	-	-
	8	bueno	bueno	bueno	bueno	-	-
	9	bueno	bueno	bueno	bueno	-	-

	10	bueno	bueno	bueno	bueno	-	-
Caída lateral sobre	1	bueno	bueno	roto	roto	roto	roto
	2	bueno	bueno	rajado	bueno	roto	roto
	3	bueno	bueno	bueno	roto	roto	roto
	4	bueno	bueno	bueno	bueno	roto	roto
	5	bueno	bueno	bueno	bueno	roto	roto
	6	bueno	bueno	bueno	roto	rajado	bueno
	7	bueno	bueno	rajado	bueno	rajado	roto
	8	bueno	bueno	rajado	bueno	bueno	roto
	9	bueno	bueno	bueno	bueno	rajado	roto
	10	bueno	bueno	bueno	bueno	roto	roto
Total % intacto		96,7%	96,7%	86,7%	90,0%	50,0%	50,0%

De los resultados de los ensayos de caída se concluye que disponer un casquillo 601 en un vial 2 y un adhesivo inferior 602 no produce una mejor protección de los viales 2 contra la ruptura. Sin embargo, se ha observado que si dicho vial 2 sufre daños, el vial 2 a menudo se raja en lugar de romperse. Además, se ha observado que si dicho vial 2 se rompe o se raja, en el 50% de estos casos, el vial 2 sigue conservando su contenido. En todos los casos de ruptura de un vial no protegido 2, el contenido se derrama por el suelo. Se justifica, por lo tanto, la conclusión de que la aplicación del casquillo 601 y el adhesivo inferior 602 permite una manipulación más segura de los viales.

La realización que se ha descrito anteriormente es meramente un ejemplo de las posibilidades de la presente invención. Son posibles diversas modificaciones y ajustes dentro del ámbito de protección de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

La presente invención se resume como sigue. Para evitar la contaminación de un vial 2 con rastros de fluidos medicinales, por ejemplo citostáticos y antibióticos, que pueden verterse en el exterior del vial 2 durante el llenado, el vial 2 está provisto de una envoltura protectora ajustada 6 como última etapa en el proceso de producción. La envoltura 6 comprende un adhesivo inferior 602 que está unido al fondo 202 del vial 2 y un casquillo ajustado 601, que se contrae sobre una pared lateral 201 del vial 2, mientras se superpone parcialmente al adhesivo inferior 602 a lo largo de un borde circunferencial del fondo 202 del vial 2. Como resultado de la disposición de la envoltura 6, una posible contaminación que se encuentre en el exterior del vial 2 queda encapsulada entre el vial 2 y la envoltura 6. En consecuencia, el usuario ya no queda expuesto a sustancias tóxicas dado que el usuario no tocará el propio vial 2 sino que tocará la envoltura 6. Una ventaja adicional de disponer la envoltura 6 es que si se produce la ruptura del vial 2, la envoltura 6 mantendrá los trozos de cristal juntos y posiblemente evitará que salga el fluido medicinal 7.

**REIVINDICACIONES**

1. Procedimiento para fabricar un vial protegido (1), que comprende las etapas de:

- 5                   - disponer un vial (2) con una pared lateral (201), un fondo (202) y una abertura de acceso (3);  
                  - llenar el vial (2) con un fluido medicinal (7);  
                  - acoplar un elemento de sellado (4) a la abertura de acceso (3);  
                  - disponer una envoltura ajustada (6) alrededor del vial (2), después de que haya tenido lugar la etapa  
10               de llenado del vial (2),  
                  en el que un adhesivo inferior (602) se dispone contra el fondo (202) del vial (2), y en el que  
                  posteriormente un casquillo ajustado (601) se dispone por lo menos en toda la pared lateral (201) del  
                  vial (2), mientras que se superpone parcialmente al adhesivo inferior (602) a lo largo un borde  
                  circunferencial del fondo (202).

15               2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la etapa de disponer la envoltura (6)  
                  se lleva a cabo después de la etapa de acoplar el elemento de sellado (4).

                  3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por el hecho de que se acopla una tapa protectora (5)  
20               al elemento de sellado (4).

                  4. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que, durante el proceso de disponer la  
                  envoltura (6), la tapa protectora (5) queda libre.

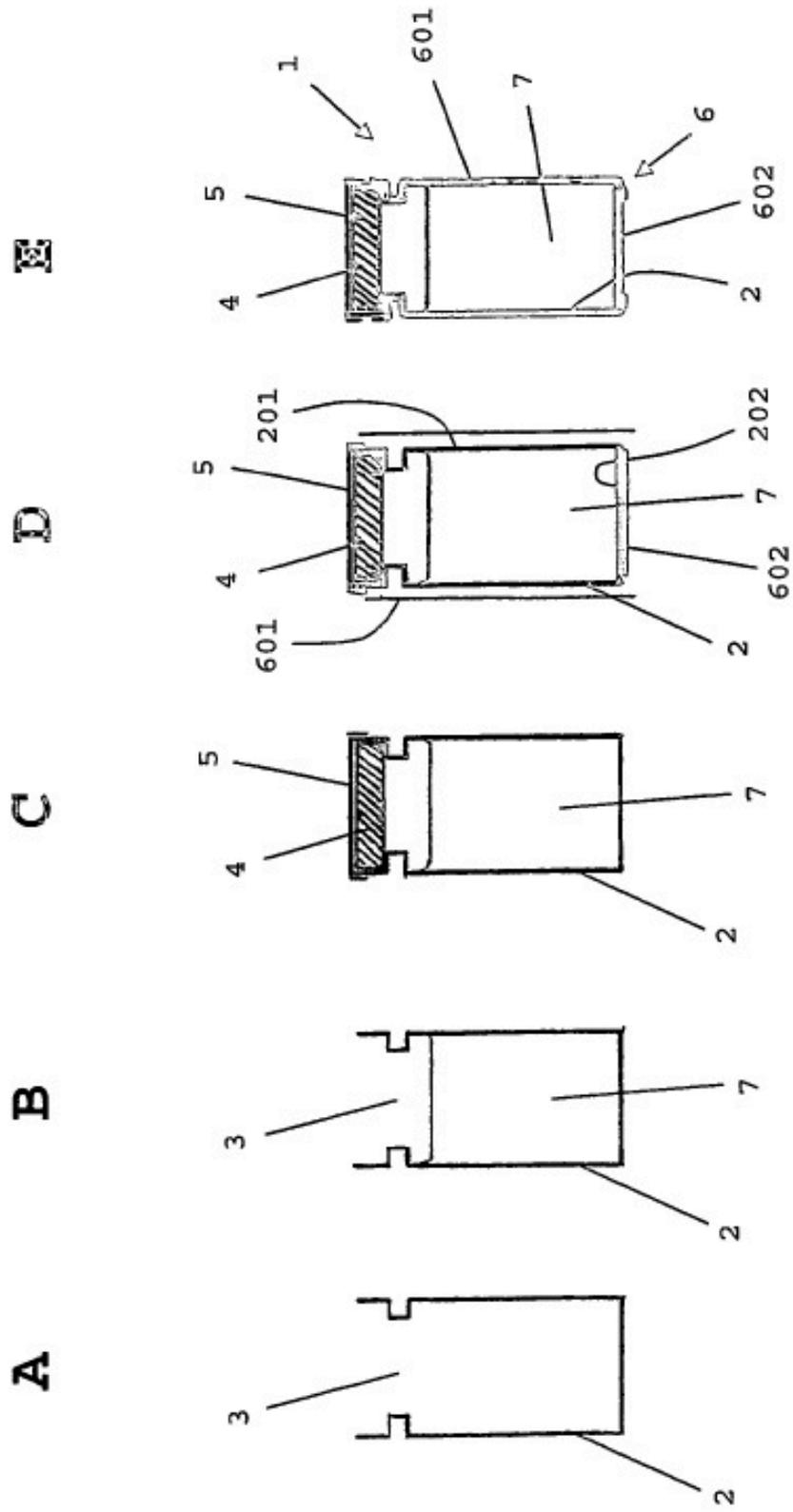
                  5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado por el hecho de que el casquillo (601)  
25               está fabricado de material sintético, y desliza por el vial (2) con poco espacio, y en el que posteriormente se lleva a  
                  cabo un tratamiento térmico de manera que el casquillo (601) se contrae, encajando de este modo el mismo de  
                  manera ajustada alrededor del vial (2).

                  6. Vial protegido (1), que comprende un vial lleno y cerrado (2) que presenta una pared lateral (201) y un fondo  
30               (202), en el que una envoltura ajustada (6) se dispone alrededor del vial lleno y cerrado (2), caracterizado por el  
                  hecho de que la envoltura (6) comprende un casquillo ajustado (601) y un adhesivo inferior (602), en el que el  
                  adhesivo inferior (602) se dispone contra la parte inferior (202) del vial (2), y en el que el casquillo (601) está  
                  dispuesto por lo menos por toda la pared lateral (201) del vial (2), mientras se superpone por lo menos parcialmente  
                  al adhesivo inferior (602) a lo largo de un borde circunferencial del fondo (202).

35               7. Vial Protegido (1) según la reivindicación 6, caracterizado por el hecho de que el vial (1) está fabricado de acuerdo  
                  con el procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-5.



Fig. 2



**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

5 *Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.*

**Documentos de patentes citados en la descripción**

- US 3 826 059