

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 136**

51 Int. Cl.:

**A61J 1/05** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2004 E 04728250 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2012 EP 1616549**

54 Título: **Ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco y procedimiento para la producción de la misma**

30 Prioridad:

**23.04.2003 JP 2003118901**  
**24.10.2003 JP 2003364971**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.03.2013**

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY, INC.**  
**(100.0%)**  
**115, AZA KUGUHARA TATEIWA, MUYA-CHO**  
**NARUTO-SHI, TOKUSHIMA 772-8601, JP**

72 Inventor/es:

**NAGAO, KATSUYOSHI;**  
**OKAMOTO, HIDESHI;**  
**IZUMI, MASAMITSU;**  
**KAWAKAMI, KEIICHI y**  
**INOUE, FUJIO**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

**ES 2 397 136 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

Ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco y procedimiento para la producción de la misma

## CAMPO TÉCNICO

5 La presente invención se refiere a una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco. Más específicamente, la invención se refiere a una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco que es capaz de impedir que vapor, gases distintos de vapor, rayos luminosos o una preparación farmacéutica (un fármaco, una disolución de un fármaco y un disolvente para la disolución del fármaco) penetren en la ampolla o escapen de esta o de impedir que el fármaco, la disolución del fármaco o el disolvente contenidos en la ampolla se absorban en la superficie interior de dicha ampolla o se adsorban sobre esta y a un procedimiento para la producción de la ampolla de plástico.

## TÉCNICA ANTERIOR

15 En su mayoría, las ampollas convencionales para contener una disolución de un fármaco se componen de vidrio. Sin embargo, si una disolución de un fármaco contenida en una ampolla de vidrio semejante tiene un pH más elevado, es posible que se lixivien escamas alcalinas de la ampolla. Al abrir la ampolla, esta puede causar heridas en los dedos. Además, existe el riesgo de rotura de la ampolla y de contaminación de la disolución del fármaco con fragmentos de la ampolla producidos al abrirla. La Agencia de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (FDA) advierte del riesgo de que el aluminio contenido en el vidrio de la ampolla pueda pasar a la disolución del fármaco por lixiviación. En los últimos años, las ampollas de vidrio han sido sustituidas por ampollas de plástico que no presentan estos riesgos.

20 Como material plástico para las ampollas se usan típicamente poliolefinas, como polietileno (PE) y polipropileno (PP), que son flexibles y muy seguras. El PE y el PP son muy estables frente a los fármacos ácidos y los fármacos alcalinos, pero son muy absorbentes y altamente permeables al oxígeno, el aire y el dióxido de carbono gaseoso, etc. Por lo tanto, el PE y el PP no son adecuados como material para una ampolla para contener un fármaco o una disolución de un fármaco fácilmente oxidables. En particular, cuando la ampolla tiene un volumen menor, el contenido de la ampolla se reduce debido a la permeación de la humedad, lo que resulta en un notable aumento de la concentración del fármaco en la disolución.

30 Por consiguiente, se contempla el uso de materiales multicapa (materiales laminados), a los que se ha conferido la capacidad de impedir la permeación de gases y vapor (propiedades de barrera), como materiales para productos formados como películas, como bolsas de infusión y productos moldeados por soplado, como botellas de infusión.

Los materiales laminados de plástico se usan ampliamente para la producción de películas y láminas. Sin embargo, el uso de una película o lámina semejante para la producción de la ampolla no es apropiado, de modo que para la producción de la ampolla se emplea inevitablemente el procedimiento de moldeo por soplado.

35 En la publicación de patente japonesa n° 2914826 y en la publicación de patente japonesa no examinada n° SHO60 (1985)-24844 se desvelan ampollas producidas por el procedimiento de moldeo por soplado. Una ampolla (un envase para productos sanitarios) desvelada en la primera publicación se moldea por soplado a partir de una policicloolefina. Una ampolla (un envase para la contención de un fármaco para inyección) desvelada en la última publicación incluye una capa de barrera frente al aire de un material obtenido por saponificación de un copolímero de etileno y acetato de vinilo (EVA) como capa intermedia.

40 Sin embargo, estas publicaciones solo exponen que las ampollas se producen por el procedimiento de moldeo por soplado. De acuerdo con estas publicaciones, el sellado de cada una de las ampollas se realiza por termosellado de una abertura de la ampolla sin la formación de una juntura después de la inyección de una disolución de un fármaco o la carga de un fármaco en la ampolla. En este caso, la estructura multicapa puede romperse por el calor aplicado para el termosellado. Como resultado, se deterioran la función y el efecto (la capacidad de impedir la permeación de gases y similares) proporcionados por el empleo de la estructura multicapa que incluye la capa de policicloolefina o EVA.

50 Otro procedimiento para la producción de una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco es un procedimiento denominado de soplado-llenado-sellado (véanse las publicaciones de patente japonesa examinadas n° SHO33 (1958)-8078 y n° SHO36 (1961)-5985, la página web "Welcome to rommelag®" y el procedimiento BFS "The bottelpack® Process" de rommelag, extraídos de la URL <http://www.rommelag.com/> en internet el 19 de marzo de 2003).

55 El procedimiento de soplado-llenado-sellado incluye las etapas, realizadas secuencialmente, de formación del cuerpo de la ampolla mediante la sujeción de un paríson tubular de plástico fundido en un molde principal, llenado del cuerpo de la ampolla con una disolución de un fármaco, formación de la cabeza de la ampolla mediante un molde para la cabeza y sellado de la ampolla. Dado que la etapa de formación de la ampolla, la etapa de llenado con la disolución del fármaco y la etapa de sellado de la ampolla se realizan secuencialmente, el procedimiento de soplado-llenado-sellado difiere significativamente de un simple procedimiento de moldeo por soplado y el llenado con la disolución del fármaco puede realizarse de manera más aséptica. Además, el procedimiento de soplado-llenado-sellado es ventajoso porque puede aplicarse para producción en serie.

60 Sin embargo, una ampolla conocida producida por el procedimiento de soplado-llenado-sellado es una ampolla de una sola capa compuesta de una poliolefina como PE o PP. Por lo tanto, no se ha contemplado producir la ampolla de estructura laminada mediante el procedimiento de soplado-llenado-sellado y conferir a una de las capas de la estructura laminada la capacidad de impedir la permeación de gases, vapor, rayos luminosos y fármacos (propiedades de barrera) y la capacidad de impedir la absorción / adsorción de fármacos (véanse las publicaciones

de patente japonesa examinadas n° SHO33 (1958)-8078 y n° SHO36 (1961)-5985, la página web de rommelag anteriormente mencionada, la página web "Packaging equipment - Container forming and aseptic filling system" de Mutual, extraída de la URL <http://www.mutual.co.jp> en internet el 19 de marzo de 2003 y la página web "Polyethylene bottle" de Nisshin Pharmaceutical, extraída de la URL <http://www.yg-nissin.co.jp/BFS.htm> en internet el 19 de marzo de 2003).

Algunos procedimientos ejemplares para conferir la capacidad de impedir la permeación de gases, vapor, rayos luminosos y fármacos (propiedades de barrera) y la capacidad de impedir la absorción / adsorción de fármacos consisten en almacenar la ampolla en una bolsa con resistencia a la permeación de gases y cubrir la superficie de la ampolla con un material con la capacidad de impedir la permeación de los rayos luminosos (propiedad de barrera luminosa) o con una envoltura exterior. Sin embargo, estos procedimientos requieren adicionalmente las bolsas de almacenamiento y los materiales para la cobertura de la superficie, lo que complica el proceso de producción y aumenta los costes de producción.

El documento EP-A-326391 desvela una ampolla de plástico con una abertura que comprende una boquilla dispensadora y una cabeza desmontable situada sobre la abertura, caracterizada porque la abertura comprende además un embudo que conduce a la boquilla dispensadora y porque se produce por el procedimiento de soplado-llenado-sellado. Preferentemente, el tipo de material es polietileno o polipropileno y la estructura parece ser monocapa.

El documento US-A-6042906 describe un envase farmacéutico provisto de una capa intermedia de resina cicloolefínica, pero no se hace mención de las propiedades de permeabilidad.

## DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco que sea capaz de impedir que vapor, gases distintos de vapor, rayos luminosos o un fármaco penetren en la ampolla o escapen de esta o de impedir que un fármaco, una disolución de un fármaco o un disolvente contenidos en la ampolla se absorban en la superficie interior de dicha ampolla o se adsorban sobre esta y un procedimiento para la producción de la ampolla de plástico.

Para solucionar los problemas anteriormente mencionados, una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco de acuerdo con la presente invención comprende un cuerpo de envase flexible, una porción unida por fusión que sella la boca del cuerpo de envase y una lengüeta de agarre conectada a la porción unida por fusión para desgarrar dicha porción unida por fusión. El cuerpo de envase, la porción unida por fusión y la lengüeta de agarre se moldean íntegramente a partir de un parísón tubular que incluye dos o más capas. El cuerpo de envase se moldea por sujeción del parísón entre las piezas de un molde dividido y, después de llenar el cuerpo de envase con una disolución de un fármaco, la boca se sella. Al menos una de las capas del parísón es una capa funcional con al menos una propiedad característica seleccionada del grupo que consta de la capacidad de impedir la permeación de gases, la capacidad de impedir la permeación de vapor, la capacidad de impedir la permeación de los rayos luminosos, la capacidad de impedir la permeación de fármacos y la capacidad de impedir la absorción / adsorción de fármacos.

Para la producción de la ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco se emplea el procedimiento de soplado-llenado-sellado, de modo que el llenado con la disolución del fármaco y el sellado de la ampolla pueden realizarse de manera aséptica. Además, la ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco de acuerdo con la presente invención no sufre rotura de la estructura de capas de la porción unida por fusión de la boca, a diferencia de la ampolla producida al llenar con un fármaco una ampolla vacía moldeada por soplado y unir por fusión una abertura de la ampolla sin la formación de una juntura (desvelada en la publicación de patente japonesa n° 2914826 y la publicación de patente japonesa no examinada n° SHO60 (1985)-24844). Por lo tanto, la ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco exhibe suficientemente las propiedades características deseadas (la propiedad de barrera frente a gases y similares) después del moldeo de la ampolla.

Las propiedades características requeridas para la capa funcional en la presente invención son la capacidad de impedir la permeación de gases (propiedad de barrera frente a gases), la capacidad de impedir la permeación de vapor (propiedad de barrera frente al vapor), la capacidad de impedir la permeación de los rayos luminosos (propiedad de barrera frente a los rayos luminosos), la capacidad de impedir la permeación de fármacos (propiedad de barrera frente a fármacos) y la capacidad de impedir la absorción / adsorción de fármacos. Estas propiedades características dependen del material plástico para la capa funcional del parísón y de los ingredientes del material plástico según se describe más adelante.

Una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco adaptada para su apertura mediante el desgarro de una lengüeta de agarre se desvela en la publicación de patente japonesa no examinada n° 2001-70399, que expone (en los párrafos [0007] y [0012]) que la ampolla se produce por el procedimiento de soplado-llenado-sellado y que la ampolla se forma con una estructura de capas o se le confiere una propiedad de bloqueo de la luz, según se requiera. Sin embargo, la publicación de patente no expone de manera expresa ni de manera implícita que el parísón de por sí incluya una capa compuesta de un material funcional con cualquiera de las propiedades mencionadas anteriormente para conferir a la ampolla la propiedad de barrera deseada.

El parísón que ha de usarse para el moldeo de la ampolla de plástico rellena de una disolución de un fármaco de acuerdo con la presente invención tiene preferentemente una capa más interna compuesta de una resina que comprende una poliolefina o una policicloolefina.

Al usar la resina que comprende la poliolefina o la policicloolefina como material para la capa más interna del parísón, la ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco también tiene una capa más interna compuesta de la resina que comprende la poliolefina o la policicloolefina. Dado que la poliolefina y la policicloolefina

son estables y seguras, la ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco con la capa más interna compuesta de la poliolefina o la policicloolefina se emplea de manera segura como envase médico.

5 El parísón que ha de usarse para el moldeo de la ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco de acuerdo con la presente invención incluye al menos una capa que es distinta de la capa más interna y está compuesta de un material que contiene al menos un aditivo seleccionado del grupo que consta de un colorante, un agente absorbente de UV y un agente absorbente de oxígeno y una capa dispuesta hacia el interior respecto de la capa que contiene el aditivo que tiene la capacidad de impedir la permeación de fármacos.

10 Cuando la, al menos una capa que es distinta de la capa más interna contiene el colorante y/o el agente absorbente de UV, se confiere a la ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco la capacidad de impedir la permeación de los rayos luminosos (propiedad de barrera frente a los rayos luminosos, más específicamente, propiedad de barrera frente a la luz / UV). Cuando la, al menos una capa que es distinta de la capa más interna contiene el agente absorbente de oxígeno, se confiere a la ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco la capacidad de impedir la permeación del oxígeno (propiedad de barrera frente al oxígeno).

15 Si la capa que contiene el colorante, el agente absorbente de UV o el agente absorbente de oxígeno está en contacto directo con la disolución del fármaco, el colorante o similar puede lixivarse de la capa. Sin embargo, en la ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco, la capa con la capacidad de impedir la permeación de fármacos está dispuesta hacia el interior respecto de la capa que contiene el colorante o similar. Esto impide que el colorante o similar se lixivie de la ampolla pasando a la disolución del fármaco contenida en la ampolla.

20 Algunos ejemplos de capas con la capacidad de impedir la permeación de fármacos y dispuestas hacia el interior respecto de la capa que contiene el colorante o similar incluyen una capa de poliol, una capa de poliéster y una capa de policicloolefina.

La capa funcional del parísón para el moldeo de la ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco de acuerdo con la presente invención incluye preferentemente:

- 25 (i) una capa de poliamida;  
 (ii) una capa de poliol;  
 (iii) una capa de poliéster; o  
 (iv) una capa de policicloolefina.

30 Cuando la capa funcional incluye la capa de poliamida (i), se confiere a la ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco la capacidad de impedir la permeación de gases y la capacidad de impedir la permeación de vapor. Por lo tanto, esta ampolla se emplea, por ejemplo, como envase para contener una disolución de un fármaco que puede oxidarse y que, por consiguiente, no puede almacenarse en presencia de oxígeno o como envase para contener una disolución de un fármaco cuya eficacia o similar puede cambiar significativamente debido a un cambio en el contenido de humedad.

35 Cuando la capa funcional incluye la capa de poliol (ii), se confiere a la ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco la capacidad de impedir la permeación de gases, la capacidad de impedir la permeación de vapor, la capacidad de impedir la permeación de fármacos y la capacidad de impedir la absorción / adsorción. Por lo tanto, esta ampolla se emplea, por ejemplo, como envase para contener una disolución de un fármaco que no puede almacenarse en presencia de oxígeno o como envase para contener una disolución de un fármaco cuya eficacia o similar puede cambiar significativamente debido a un cambio en el contenido de humedad.

40 Cuando la ampolla incluye la capa que contiene cualquiera de los aditivos como el colorante, el agente absorbente de UV y el agente absorbente de oxígeno, por ejemplo, la presencia de la capa de poliol hacia el interior respecto de la capa que contiene los aditivos impide la lixiviación de dichos aditivos a la disolución del fármaco contenido en la ampolla.

45 Cuando la capa funcional incluye la capa de poliéster (iii), se confiere a la ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco la capacidad de impedir la permeación de gases, la capacidad de impedir la permeación de vapor, la capacidad de impedir la permeación de fármacos y la capacidad de impedir la absorción / adsorción. Por lo tanto, esta ampolla se emplea, por ejemplo, como envase para contener una disolución de un fármaco que no puede almacenarse en presencia de oxígeno o como envase para contener un fármaco cuya eficacia o similar puede cambiar significativamente debido a un cambio en el contenido de humedad. El uso de la capa de poliéster como la capa más interna de la ampolla impide que el fármaco se absorba en la capa más interna de la ampolla o que se adsorba sobre esta.

50 La policicloolefina es ventajosa porque tiene la capacidad de impedir la absorción / adsorción de fármacos, la capacidad de impedir la permeación de fármacos (propiedad de barrera frente a fármacos) y la capacidad de impedir la permeación del vapor y presenta una transparencia excelente. Por lo tanto, se ha intentado usar la policicloolefina como material para envases médicos (publicación de patente japonesa no examinada n° HEI5 (1993)-277154). Cuando la capa funcional incluye la capa de policicloolefina (iv), se confiere a la ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco la capacidad de impedir la permeación de fármacos (propiedad de barrera frente a fármacos), la capacidad de impedir la absorción / adsorción de fármacos y la capacidad de impedir la permeación del vapor.

60 Cuando la ampolla incluye la capa que contiene cualquiera de los aditivos como el colorante, el agente absorbente de UV y el agente absorbente de oxígeno, por ejemplo, la presencia de la capa de policicloolefina hacia

el interior respecto de la capa que contiene los aditivos impide la lixiviación de dichos aditivos a la disolución del fármaco contenida en la ampolla.

5 El uso de la capa de policicloolefina como la capa más interna de la ampolla impide que el fármaco se absorba en la capa más interna de la ampolla o se adsorba sobre esta. En este caso, la policicloolefina que ha de usarse para la formación de la capa más interna tiene preferentemente una temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) no superior a 110 °C. El uso de la policicloolefina con una temperatura de transición vítrea en el intervalo mencionado como material para la capa más interna impide que la disolución del fármaco escape a través de una juntura del molde (una juntura entre el molde principal y el molde de la cabeza) usado en el procedimiento de soplado-llenado-sellado después del llenado con el contenido líquido y el sellado de la ampolla. En particular, la temperatura de transición vítrea de la policicloolefina es preferentemente de 60 a 105 °C, con mayor preferencia de 60 a 80 °C, dentro del intervalo anteriormente mencionado.

15 La publicación de patente japonesa no examinada n° HEI5 (1993)-293159 desvela una ampolla moldeada de policicloolefina. Sin embargo, esta publicación no hace ninguna mención sobre la producción de la ampolla por el procedimiento de soplado-llenado-sellado y no proporciona ninguna indicación sobre el problema del escape de líquido anteriormente mencionado y sobre las medidas contra este problema.

20 Por otro lado, una policicloolefina con una temperatura de transición vítrea superior a 110 °C presenta generalmente poca resistencia a la flexión y es quebradiza. Por lo tanto, cuando la ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco se forma a partir de un laminado que incluye una capa más interna de policicloolefina con una temperatura de transición vítrea no superior a 110 °C y una capa de policicloolefina con una temperatura de transición vítrea superior a 110 °C, es posible impedir el escape de líquido después del llenado con el contenido líquido y el sellado de la ampolla mientras se asegura una fácil apertura de la ampolla por doblado o desgarro de la porción unida por fusión (porción de pared delgada) de la ampolla.

25 Generalmente, los productos moldeados a partir de un polímero olefínico no cíclico son más flexibles y presentan mejor resistencia al choque que aquellos moldeados a partir de una policicloolefina. Por lo tanto, cuando el laminado usado como material para la ampolla de plástico no solo incluye la capa de policicloolefina, sino también una capa de poliolefina no cíclica, la ampolla de plástico tiene una resistencia al choque mejorada en su conjunto.

30 La ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco de acuerdo con la presente invención puede ser una secuencia de ampollas que incluye una pluralidad de ampollas conectadas entre sí por medio de porciones de paredes delgadas separables. La secuencia de ampollas facilita el manejo de una pluralidad de ampollas que contienen el mismo tipo de disolución de fármaco.

35 Cuando la capa funcional de la ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco de acuerdo con la presente invención presenta la capacidad de impedir la permeación de vapor o la capacidad de impedir la absorción / adsorción de fármacos, la ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco puede usarse como una ampolla con un volumen total de 0,5 a 20 ml. Es decir, la ampolla de plástico que incluye la capa de poliamida (i), la capa de poliol (ii), la capa de poliéster (iii) o la capa de policicloolefina (iv) como capa funcional se emplea ventajosamente como una ampolla de pequeño volumen, con un volumen de 0,5 a 20 ml. La ampolla con un volumen de 0,5 a 20 ml contiene una cantidad absoluta inferior de contenido líquido, de modo que las propiedades del contenido líquido pueden cambiar significativamente cuando el disolvente o el contenido líquido contenidos en la ampolla se evaporan o el fármaco se absorbe en la ampolla o se adsorbe sobre esta. Sin embargo, este problema se evita mediante la presencia de la capa de poliamida, la capa de poliol, la capa de poliéster o la capa de policicloolefina, excelentes en cuanto a la capacidad de impedir la permeación de vapor y la capacidad de impedir la absorción / adsorción de fármacos.

45 Un procedimiento para la producción de la ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco de acuerdo con la presente invención comprende las etapas de: moldeo de un cuerpo de envase mediante la sujeción de un parísón tubular entre las piezas de un molde dividido inferior y la formación de un hueco en el parísón, en que el parísón tiene al menos dos capas y al menos una de las cuales es una capa funcional con al menos una propiedad característica seleccionada del grupo que consta de la capacidad de impedir la permeación de gases, la capacidad de impedir la permeación de vapor, la capacidad de impedir la permeación de los rayos luminosos, la capacidad de impedir la permeación de fármacos y la capacidad de impedir la absorción / adsorción de fármacos; llenado del cuerpo del envase con la disolución del fármaco; y sujeción de la boca del cuerpo de envase entre las piezas de un molde dividido superior para formar una porción unida por fusión que sella la boca del cuerpo de envase y una lengüeta de agarre que se conecta a la porción unida por fusión para usarla para desgarrar la porción unida por fusión.

55 En el proceso de producción, el llenado de la ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco con la disolución del fármaco y el sellado de la ampolla pueden realizarse de manera aséptica. Además, la formación de la porción unida por fusión puede conseguirse sin rotura de la estructura laminada multicapa del plástico cuando la boca de la ampolla se une por fusión y se sella después del llenado con la disolución del fármaco.

60 Por lo tanto, el procedimiento de producción de la invención anteriormente mencionado es muy ventajoso para la producción de una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco capaz de impedir que gases, vapor, rayos luminosos o un fármaco penetren en la ampolla o escapen de esta o de impedir que un fármaco, una disolución de un fármaco o un disolvente contenidos en la ampolla se absorban en la superficie interior de dicha ampolla o se adsorban sobre esta.

En el procedimiento de producción de la ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco de acuerdo con la presente invención, el parísón incluye preferentemente:

65 (a) una capa más interna compuesta de una resina que comprende una poliolefina o una policicloolefina; o

(b) al menos una capa que es distinta de la capa más interna y contiene al menos un aditivo seleccionado del grupo que consta de un colorante, un agente absorbente de UV y un agente absorbente de oxígeno y una capa dispuesta hacia el interior respecto de la capa que contiene el aditivo que tiene la capacidad de impedir la permeación de fármacos.

5 En el caso (a), la ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco producida por el procedimiento anteriormente mencionado se usa de manera más segura como envase médico.

Cuando la capa más interna se compone de una resina que comprende la policicloolefina en el caso (a), dicha policicloolefina tiene preferentemente una temperatura de transición vítrea no superior a 110 °C, con mayor preferencia una temperatura de transición vítrea de 60 a 105 °C, por las razones mencionadas anteriormente.

10 En el caso (a), el parísón incluye preferentemente una capa más interna compuesta de una policicloolefina con una temperatura de transición vítrea no superior a 110 °C y una capa compuesta de una policicloolefina con una temperatura de transición vítrea superior a 110 °C por las razones anteriormente mencionadas.

15 En el caso (b), se confiere a la ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco producida por el procedimiento mencionado anteriormente la capacidad de impedir la permeación de los rayos luminosos (propiedad de barrera frente a la luz / UV).

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las figuras 1(a) y 1(b) son una vista frontal con un corte parcial y una vista lateral derecha con un corte parcial, respectivamente, que ilustran una realización de una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco de acuerdo con la presente invención.

20 La figura 2 es una vista frontal con un corte parcial que ilustra otra realización de la ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco de acuerdo con la presente invención.

#### MEJOR MODO DE IMPLEMENTAR LA INVENCION

25 A continuación, se describirán en detalle con referencia a los dibujos una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco y un procedimiento para la producción de la misma de acuerdo con la presente invención.

Ampolla de plástico rellena de una disolución de un fármaco

Las figuras 1 y 2 son diagramas que ilustran realizaciones de la ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco de acuerdo con la presente invención.

30 Una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco 10 mostrada en la figura 1 incluye un cuerpo de envase flexible 11, una porción unida por fusión 13 que sella una boca 12 del cuerpo de envase y una lengüeta de agarre 14 conectada a la porción unida por fusión 13.

35 Al igual que la ampolla 10 mostrada en la figura 1, cada una de las ampollas de plástico rellenas con una disolución de un fármaco 18 mostradas en la figura 2 incluyen un cuerpo de envase flexible 11, una porción unida por fusión 13 que sella una boca 12 del cuerpo de envase y una lengüeta de agarre 14 conectada a la porción unida por fusión 13. Los bordes laterales 17 de las ampollas 18 están conectados entre sí por medio de porciones de conexión separables 19.

40 La lengüeta de agarre 14 de la ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco se dobla o se desgarrar para separarla de la porción unida por fusión 13. Al desgarrar la lengüeta de agarre 14 y separar dicha lengüeta de agarre 14 de la porción unida por fusión 13 y el cuerpo de envase 11, se abre la boca 12 del cuerpo de envase 11, de modo que es posible dispensar o descargar una disolución de un fármaco 15 cargada y sellada en el cuerpo de envase 11.

Cuando cada una de las ampollas 10, 18 está compuesta de un laminado que incluye una policicloolefina con una temperatura de transición vítrea superior a 110 °C, la separación de la porción unida por fusión 13 se facilita por las razones anteriormente mencionadas.

45 Un material plástico 16 para las ampollas de plástico rellenas con una disolución de un fármaco incluye al menos una capa funcional con al menos una propiedad característica seleccionada del grupo que consta de la capacidad de impedir la permeación de gases, la capacidad de impedir la permeación de vapor, la capacidad de impedir la permeación de los rayos luminosos, la capacidad de impedir la permeación de fármacos y la capacidad de impedir la absorción / adsorción de fármacos.

50 Los bordes laterales 17 de las ampollas de plástico rellenas con una disolución de un fármaco se forman por sujeción de un parísón entre las piezas de un molde al moldear las ampollas mediante el procedimiento de soplado-llenado-sellado. El moldeo de las ampollas de plástico rellenas con una disolución de un fármaco 18 se realiza, por ejemplo, con el uso de una unidad para cabezas múltiples que incluye cabezas y matrices que se corresponden en número con las ampollas que han de conectarse entre sí.

55 Material de la ampolla

Según se describe anteriormente, la capa funcional de la ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco de la invención tiene al menos una propiedad característica seleccionada del grupo que consta de la capacidad de impedir la permeación de gases, la capacidad de impedir la permeación de vapor, la capacidad de

impedir la permeación de los rayos luminosos, la capacidad de impedir la permeación de fármacos y la capacidad de impedir la absorción / adsorción de fármacos. Estas propiedades están relacionadas con los tipos de materiales plásticos empleados para la capa funcional según se describe anteriormente.

5 Algunas poliamidas ejemplares que pueden usarse en la presente invención incluyen 6-nailon, 6,6-nailon, 6,12-nailon, 12-nailon y poliamida de xililendiamina, pero no se limitan a estas poliamidas.

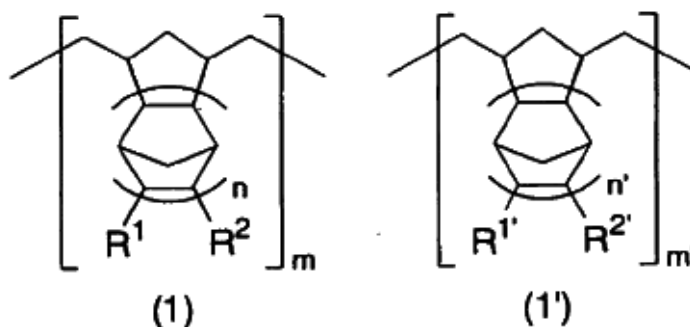
Algunos poliésteres ejemplares que pueden usarse en la presente invención incluyen poli(tereftalato de etileno) (PET), poli(naftalato de etileno), poli(tereftalato de butileno) (PBT), pero no se limitan a estos poliésteres.

Algunos polioles ejemplares que pueden usarse en la presente invención incluyen alcohol polivinílico (PVOH) y copolímeros de etileno y alcohol vinílico (EVOH), pero no se limitan a estos polioles.

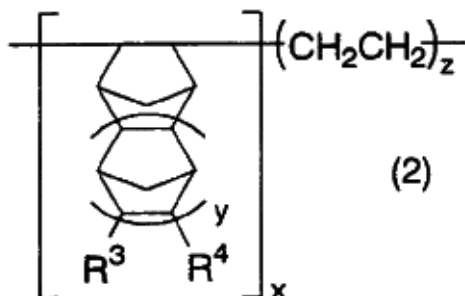
10 Algunas policicloolefinas ejemplares que pueden usarse en la presente invención incluyen copolímeros de etileno y dicitropentadienos, copolímeros de etileno y compuestos de norborneno, polímeros obtenidos por polimerización por apertura del anillo de derivados de ciclopentadieno y copolímeros obtenidos por polimerización por apertura del anillo de varios tipos de derivados de ciclopentadieno y compuestos hidrogenados de estos polímeros y copolímeros, pero no se limitan a estas policicloolefinas.

15 Entre las policicloolefinas ejemplares descritas anteriormente, se prefieren especialmente para usar en la presente invención los compuestos hidrogenados de los copolímeros de etileno y compuestos de norborneno y los compuestos hidrogenados de (co)polímeros obtenidos por polimerización por apertura del anillo de al menos un tipo de derivados de ciclopentadieno. El uso de cualquiera de estas policicloolefinas mejora además la resistencia y la capacidad de impedir la permeación de la humedad de las ampollas y confiere a dichas ampollas la capacidad de impedir la permeación de gases.

20 La policicloolefina puede ser, por ejemplo, un polímero con una unidad repetitiva representada por la fórmula general siguiente (1) y una unidad repetitiva representada por la fórmula general siguiente (1') o un polímero con una unidad repetitiva representada por la fórmula general siguiente (2):



25 en que  $R^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^2$ , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno hidrógeno, un resto de hidrocarburo o un grupo polar como un halógeno, un grupo éster, un grupo nitrilo o un grupo piridilo;  $R^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^2$  pueden combinarse para formar un anillo;  $m$  y  $m'$  son cada uno un número entero no inferior a 1; y  $n$  y  $n'$  son cada uno 0 o un número entero no inferior a 1,



30 en que  $R^3$  y  $R^4$ , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno hidrógeno, un resto de hidrocarburo o un grupo polar como un halógeno, un grupo éster, un grupo nitrilo o un grupo piridilo;  $R^3$  y  $R^4$  pueden combinarse para formar un anillo;  $x$  y  $z$  son cada uno un número entero no inferior a 1; e  $y$  es 0 o un número entero no inferior a 1.

35 El polímero con las unidades repetitivas representadas por las fórmulas generales (1) y (1') se obtiene por polimerización de un tipo o dos o más tipos de monómeros por un procedimiento conocido de polimerización por apertura del anillo y, opcionalmente, por hidrogenación del polímero de anillo abierto resultante por un procedimiento ordinario. Algunos ejemplos específicos del polímero incluyen ZEONOR (marca comercial registrada), que puede obtenerse de Nippon Zeon Co., Ltd. y ARTON (marca comercial registrada), que puede obtenerse de Japan Synthetic Rubber Co., Ltd.

5 El polímero con la unidad estructural representada por la fórmula general (2) se obtiene por copolimerización de un tipo o de dos o más tipos de monómeros de norborneno y un monómero de etileno por un procedimiento conocido de copolimerización por adición y, opcionalmente, por hidrogenación del copolímero resultante por un procedimiento ordinario. Algunos ejemplos específicos del polímero incluyen APEL (marca comercial registrada), que puede obtenerse de Mitsui Chemicals Inc.) y TOPAS (marca comercial registrada), que puede obtenerse de Ticona GmbH.

10 El polímero hidrogenado con las unidades repetitivas representadas por las fórmulas generales (1) y (1') y el polímero hidrogenado con la unidad repetitiva representada por la fórmula general (2) son polímeros saturados y, por lo tanto, excelentes en cuanto a sus propiedades de barrera frente a gases, propiedades de barrera frente a la humedad, resistencia al calor, transparencia y estabilidad.

Desde el punto de vista de la maleabilidad y de las propiedades dinámicas de las ampollas, se prefiere que la policicloolefina que ha de usarse en la presente invención tenga una velocidad de flujo de la masa fundida (MFR) de 4 a 30 g/10 min (a 190 °C).

15 El peso molecular de la policicloolefina que ha de usarse en la presente invención no está especialmente limitado, pero, preferentemente, dicha policicloolefina tiene un peso molecular en número  $\langle M_n \rangle$  de 10.000 a 100.000, con mayor preferencia de 20.000 a 50.000. El peso molecular se mide, por ejemplo, por análisis de cromatografía de exclusión molecular (GPC), con ciclohexano como disolvente.

20 En la presente invención, otros ejemplos de la resina que puede usarse para la formación de la capa funcional incluyen una poliolefina modificada, poli(cloruro de vinilideno) (para la capacidad de impedir la permeación de gases y la capacidad de impedir la permeación de vapor) y poli(acrilonitrilo) (para la capacidad de impedir la permeación de gases, la capacidad de impedir la permeación de vapor, la capacidad de impedir la permeación de fármacos y la capacidad de impedir la absorción / adsorción de fármacos).

25 Algunos ejemplos de la poliolefina modificada incluyen poliolefinas modificadas por la adición de un grupo funcional, como un grupo carboxilo, a poliolefinas (polímeros apolares) como polietileno y polipropileno (p. ej., una poliolefina modificada por polimerización por injerto de un ácido carboxílico insaturado como ácido maleico). Algunos ejemplos específicos de la poliolefina modificada incluyen poliolefinas adhesivas que pueden obtenerse de Mitsui Chemicals Inc. con los nombres comerciales de ADMER<sup>®</sup> LB540, ADMER<sup>®</sup> NF510 y ADMER<sup>®</sup> UF300 y resinas de gran adhesividad que pueden obtenerse de Mitsubishi Chemical Corporation con los nombres comerciales de MODIC<sup>®</sup>-AP P512V y MODIC<sup>®</sup>-AP L103. La poliolefina modificada se selecciona adecuadamente entre estas poliolefinas dependiendo del tipo de la resina para la capa que ha de unirse.

35 Para la formación de la capa con la capacidad de impedir la permeación de los rayos luminosos (propiedad de barrera frente a los rayos luminosos) puede mezclarse cualquiera de los siguientes pigmentos y agentes absorbentes de UV en el material plástico. Algunos ejemplos del material que ha de usarse para la preparación de un material con la propiedad de barrera frente a los rayos luminosos incluyen pigmentos inorgánicos como óxido de titanio, óxido de cinc, negro de carbón, óxido rojo y dióxido de silicio y pigmentos orgánicos como pigmentos de ftalocianina, pigmentos azoicos y pigmentos de quinacridona, pero no se limitan a estos pigmentos.

40 Algunos ejemplos del agente absorbente de UV que ha de usarse para la preparación de un material con la propiedad de barrera frente a los rayos luminosos incluyen: agentes absorbentes de UV a base de salicilato como salicilato de fenilo y fenilsalicilato de *p*-octilo; agentes absorbentes de UV a base de benzofenona como 2,4-hidroxibenzofenona y bis(2-metoxi-4-hidroxi-5-benzoilfenil)metano; agentes absorbentes de UV a base de cianoacrilato como acrilato de 2-etilhexil-2-ciano-3,3-difenilo y acrilato de etil-2-ciano-3,3-difenilo; y agentes absorbentes de UV a base de benzotriazol como 2-(5-metil-2-hidroxifenil)benzotriazol y 2-(3-*t*-butil-5-metil-2-hidroxifenil)-5-clorobenzotriazol, pero no se limitan a estos agentes absorbentes de UV. El pigmento y el agente absorbente de UV descritos anteriormente se añaden preferentemente en una proporción de aproximadamente el 0,01 al 5 % en peso al material plástico para la capa de barrera frente a los rayos luminosos.

50 Para la formación de la capa con la capacidad de impedir la permeación de gases (propiedad de barrera frente a gases), especialmente para la formación de la capa con la propiedad de barrera frente al oxígeno puede mezclarse un agente absorbente de oxígeno, como hierro, hidrogenosulfito de sodio, sulfito de sodio, pirogalol, ácido ascórbico o tocoferol, en el material plástico. El agente absorbente de oxígeno se añade preferentemente en una proporción de aproximadamente el 0,15 a aproximadamente el 5 % en peso al material plástico para la capa de barrera frente al oxígeno.

55 En general, las capas distintas de la capa funcional en la ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco de acuerdo con la presente invención se componen en cada caso preferentemente de una poliolefina. Algunos ejemplos de la poliolefina incluyen diversas poliolefinas como polietileno y polipropileno, que se usan convencionalmente como materiales para envases de plástico médicos. Según se requiera, puede añadirse entre las capas una resina adhesiva como un polietileno modificado con un ácido carboxílico insaturado, un copolímero de etileno y ácido acrílico o un copolímero de etileno y acetato de vinilo. Los niveles de las propiedades características (p. ej., la densidad, la MFR y similares) del material plástico para las otras capas pueden seleccionarse adecuadamente entre amplios intervalos, de acuerdo con la estructura laminada y la forma del envase que ha de producirse.

60 La poliolefina que puede usarse en la presente invención no está especialmente limitada, sino que pueden usarse cualquiera de las diversas poliolefinas conocidas convencionalmente. Entre las diversas poliolefinas, se prefiere especialmente el uso de polietileno o polipropileno.

65 Como polietileno (PE), puede usarse cualquiera de los diversos tipos de polietileno (PE), incluidos polietilenos (ramificados) de baja densidad (HP-LDPE) preparados por el procedimiento denominado de alta presión,



5 polietilenos lineales de baja densidad (LLDPE), polietilenos de densidad media (MDPE) y polietilenos de alta densidad (HDPE). La densidad del PE puede seleccionarse adecuadamente en un intervalo de densidad de PE ordinario de 0,900 g/cm<sup>3</sup> a 0,965 g/cm<sup>3</sup>. Desde el punto de vista de la maleabilidad con la capa de policicloolefina y las propiedades dinámicas de la ampolla, se prefiere que la densidad del polietileno se seleccione en un intervalo de densidad relativamente baja, más específicamente en un intervalo de 0,910 a 0,930 g/cm<sup>3</sup>. Desde el punto de vista de la maleabilidad con la capa de policicloolefina y las propiedades dinámicas de la ampolla, se prefiere que el PE tenga una velocidad de flujo de la masa fundida (MFR) de 0,2 a 20 g/10 min (a 190 °C).

10 El PE no está limitado a un homopolímero, sino que puede ser un copolímero. En este caso, algunos comonomeros ejemplares incluyen  $\alpha$ -olefinas como buteno-1, penteno-1, hexeno-1, 4-metilpenteno-1, octeno-1 y deceno-1. Cualquiera de estos monómeros está presente preferentemente en el copolímero en una proporción no superior al 20 % molar, con mayor preferencia de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 20 % molar.

15 El tipo y las propiedades del polipropileno (PP) no están especialmente limitados, pero se prefiere el empleo de un PP isotáctico o un PP sindiotáctico de uso común (es decir, un homopolímero cristalino) o un copolímero cristalino que contiene esencialmente estos polipropilenos. Algunos ejemplos preferidos de comonomeros para el copolímero cristalino incluyen  $\alpha$ -olefinas, como etileno y buteno-1. Cualquiera de estos comonomeros está presente en el copolímero preferentemente en una proporción no superior al 30 % molar, con mayor preferencia de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 30 % molar, aún con mayor preferencia de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 25 % molar. Desde el punto de vista de la maleabilidad con la capa de policicloolefina y las propiedades dinámicas de la ampolla, se prefiere que el PP tenga una velocidad de flujo de la masa fundida (MFR) de 0,2 a 20 g/10 min (a 190 °C).

20 Para conferir a la ampolla de plástico de la invención la capacidad de impedir la permeación de oxígeno (propiedad de barrera frente al oxígeno) puede mezclarse en el material plástico un agente absorbente de oxígeno, como hierro, hidrogenosulfito de sodio, sulfito de sodio, pirogalol, ácido ascórbico o tocoferol. Preferentemente, el agente absorbente de oxígeno se añade en una proporción de aproximadamente el 0,15 a aproximadamente el 5 % en peso al material plástico para la capa de barrera frente al oxígeno. Un estabilizante como butilhidroxitolueno o 3-(3,5-di-*t*-butil-4-hidroxifenil)propionato de octadecilo, un agente antibacteriano como zeolita de plata o tiol de ciprés y/o un plastificante como ftalato pueden mezclarse en una cantidad apropiada en el material plástico para la ampolla de la invención. Cuando se usa el material plástico que contiene cualquiera de estos aditivos, la ampolla se forma preferentemente de un material laminado en el que se proporciona una capa del material plástico que contiene los aditivos que es distinta de la capa que define la superficie interior de la ampolla.

#### Estructura de capas de la ampolla

35 La capa más interna de la ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco de la invención se compone preferentemente de una poliolefina del tipo de polietileno y polipropileno o una policicloolefina. Según se describe anteriormente, la poliolefina y la policicloolefina son muy seguras y estables frente a fármacos y disoluciones de fármacos y excelentes en cuanto a capacidad de unión por fusión.

Con el fin de asegurar suficientemente la función y el efecto de la capa de barrera frente a fármacos, la capa con la capacidad de impedir la permeación de fármacos (propiedad de barrera frente a fármacos) se dispone preferentemente hacia el exterior respecto de la capa más interna de la ampolla de plástico y hacia el interior respecto de las otras capas funcionales.

#### 40 Aditivos para mezclar

45 Según se requiera, pueden mezclarse aditivos en el material plástico para la ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco de la presente invención. Según se requiera, puede mezclarse un estabilizante, como butilhidroxitolueno o 3-(3,5-di-*t*-butil-4-hidroxifenil)propionato de octadecilo, un agente antibacteriano como zeolita de plata o tiol de ciprés y/o un plastificante como ftalato, en la cantidad adecuada en el material plástico para la ampolla de plástico de la invención.

La capa que contiene cualquiera de estos aditivos se dispone preferentemente hacia el exterior respecto de la capa de barrera frente a fármacos.

#### Procedimiento de producción

50 La ampolla plástica rellena con una disolución de un fármaco de acuerdo con la presente invención puede producirse mediante el uso de una máquina de soplado-llenado-sellado que incluye una extrusora multicapa y una matriz de soplado multicapa.

55 Más específicamente, un parísón tubular con dos o más capas se extruye a través de la matriz de soplado multicapa. El parísón incluye al menos una capa funcional con al menos una propiedad característica seleccionada del grupo que consta de la capacidad de impedir la permeación de gases (propiedad de barrera frente a gases), la capacidad de impedir la permeación de vapor (propiedad de barrera frente a la humedad), la capacidad de impedir la permeación de los rayos luminosos (propiedad de barrera frente a los rayos luminosos), la capacidad de impedir la permeación de fármacos (propiedad de barrera frente a fármacos) y la capacidad de impedir la absorción / adsorción de fármacos. Se moldea un cuerpo de envase por sujeción de parísón tubular entre las piezas de un molde dividido inferior (para el moldeo del cuerpo de envase) e inyección de aire en el interior del parísón o aspiración del parísón por orificios frontales del molde y el cuerpo de envase se llena con una cantidad predeterminada de una disolución de un fármaco predeterminada. Además, mediante sujeción de la boca del cuerpo de envase entre las piezas de un molde dividido superior, se forman una porción unida por fusión que sella la boca del cuerpo de envase y una lengüeta de agarre que se conecta a la porción unida por fusión para usarla para desgarrar la porción unida por fusión. De este modo se produce la ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco de acuerdo con la presente invención. La estructura de capas del parísón se determina adecuadamente de acuerdo con la estructura

de capas requerida para la ampolla de plástico rellena con la disolución del fármaco.

5 Las condiciones para la producción de la ampolla por el procedimiento de soplado-llenado-sellado no están especialmente limitadas, sino que la producción de la ampolla puede realizarse en las condiciones de producción ordinarias. La temperatura de extrusión de la masa fundida y la velocidad de flujo de la masa fundida para el parísón se determinan adecuadamente de acuerdo con la resina que ha de usarse, la forma del envase que ha de moldearse y similares.

10 Preferentemente, el espesor de la ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco es de aproximadamente 300 a aproximadamente 2.000  $\mu\text{m}$ . El espesor de la capa funcional no está especialmente limitado, sino que puede determinarse adecuadamente de acuerdo con la función de la capa funcional y el propósito de uso de la ampolla. En general, el espesor de la capa funcional es preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 300  $\mu\text{m}$ .

Fármaco y disolución de fármaco que ha de contenerse

15 La disolución del fármaco que ha de contenerse en la ampolla de plástico de la invención no está especialmente limitada, sino que puede seleccionarse de acuerdo con las propiedades funcionales de la capa funcional.

20 Una disolución de un fármaco fácilmente oxidable puede contenerse en la ampolla de plástico que incluye la capa con la capacidad de impedir la permeación de gases (propiedad de barrera frente a gases) de acuerdo con la presente invención. Algunos ejemplos de fármacos fácilmente oxidables incluyen vitaminas como la vitamina A, aminoácidos como cisteína y triptófano, glutatión reducido, preparaciones de emulsiones de grasas y preparaciones de ribosomas.

25 Una disolución de un fármaco fotodegradable puede contenerse en la ampolla de plástico que incluye la capa con la capacidad de impedir la permeación de los rayos luminosos (propiedad de barrera frente a los rayos luminosos) de la presente invención. Algunos ejemplos de fármacos fotodegradables incluyen vitaminas como la vitamina B<sub>2</sub> y la vitamina B<sub>12</sub>, clorhidrato de bromhexina, óxido de hierro azucarado, sulfato de atropina, neostigmina, aminopropilona, haloperidol y clorhidrato de efedrina.

30 Una disolución de un fármaco capaz de absorberse / adsorberse pueden contenerse en la ampolla de plástico que incluye la capa con la capacidad de impedir la absorción / adsorción de fármacos de acuerdo con la presente invención. Algunos ejemplos de fármacos capaces de absorberse / adsorberse incluyen vitaminas como la vitamina D, nitroglicerina y elcatonina.

## 30 EJEMPLOS

A continuación se describirá la ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco de la invención por medio de ejemplos.

Los acrónimos y las propiedades de los ingredientes para la ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco se muestran a continuación.

## 35 Poliolefinas

• PE1: un copolímero de etileno y 1-buteno (con una densidad de 0,92 g/cm<sup>3</sup> y una velocidad de flujo de la masa fundida (MFR) de 1,0 g/10 min (a 190 °C) y que puede obtenerse con el nombre comercial de ULTZEX 2010B de Mitsui Chemicals Inc.).

40 • PE2: un material plástico preparado por la mezcla de pigmentos orgánicos (que pueden obtenerse con los nombres comerciales de CHROMOPHTHAL YELLOW GR y CHROMOPHTHAL YELLOW AGR de Ciba Geigy Corporation) en proporciones del 0,2 % en peso cada uno en PE1 (un material plástico con la capacidad de impedir la permeación de UV (propiedad de barrera frente a UV)).

45 • PE3: un material plástico preparado por la mezcla del 10 % en peso de sulfito de sodio (con un diámetro medio de partículas de aproximadamente 8  $\mu\text{m}$ ) como agente absorbente de oxígeno en PE1 (un material plástico con la capacidad de impedir la permeación de oxígeno (propiedad de barrera frente al oxígeno)).

• PP1: un polipropileno isotáctico (con una densidad de 0,91 g/cm<sup>3</sup> y una MFR de 1,6 g/10 min (a 230 °C) y que puede obtenerse con el número de producto J704 de Mitsui Chemicals Inc.).

50 • PP2: un material plástico preparado por la mezcla de pigmentos orgánicos (que pueden obtenerse con los nombres comerciales de CHROMOPHTHAL YELLOW GR y CHROMOPHTHAL YELLOW AGR de Ciba Geigy Corporation) en proporciones del 0,2 % en peso cada uno en PP1 (un material plástico con la capacidad de impedir la permeación de UV).

Poliolefina modificada

55 • AD1: un polietileno modificado con ácido maleico (con una densidad de 0,92 g/cm<sup>3</sup> y una MFR de 0,9 g/10 min (a 190 °C) y que puede obtenerse con el nombre comercial de ADMER NB550 de Mitsui Chemicals Inc.).

## 55 Poliol

• EVOH1: un copolímero de etileno y alcohol vinílico (con un punto de fusión de 175 °C y una MFR de 1,6 g/10 min (a 190 °C) y que puede obtenerse con el nombre comercial de EVAL EP-H101 de Kurare Co., Ltd.).

Policicloolefinas

- 5 • COP1: un material preparado por polimerización por apertura del anillo de un monómero de norborneno e hidrogenación del polímero resultante (con una densidad relativa de 1,01, una MFR de 20 g/min (a 280 °C) y una temperatura de transición vítrea (Tg) de 105 °C y que puede obtenerse con el nombre comercial de ZEONOR 1020R de Nippon Zeon Co., Ltd.).
- COP2: un material preparado por polimerización por apertura del anillo de un monómero de norborneno e hidrogenación del polímero resultante (con una densidad relativa de 1,01, una MFR de 27 g/min (a 280 °C) y una Tg de 70 °C y que puede obtenerse con el nombre comercial de ZEONOR 750R de Nippon Zeon Co., Ltd.).
- 10 • COP3: un material preparado por polimerización por apertura del anillo de un monómero de norborneno e hidrogenación del polímero resultante (con una densidad relativa de 1,01, una MFR de 20 g/min (a 280 °C) y una Tg de 136 °C y que puede obtenerse con el nombre comercial de ZEONOR 1420R de Nippon Zeon Co., Ltd.).
- COC1: un copolímero de etileno y tetraciclododeceno (con una densidad relativa de 1,03, una MFR de 25 g/10 min (a 260 °C) y una Tg de 105 °C y que puede obtenerse con el nombre comercial de APEL APL6011T de Mitsui Chemicals Inc.).
- 15 • COC2: un copolímero de etileno y tetraciclododeceno (con una densidad relativa de 1,02, una MFR de 40 g/10 min (a 190 °C) y una Tg de 80 °C y que puede obtenerse con el nombre comercial de APEL APL6509 de Mitsui Chemicals Inc.).
- COC3: un copolímero de etileno y tetraciclododeceno (con una densidad relativa de 1,02, una MFR de 40 g/10 min (a 190 °C) y una Tg de 70 °C y que puede obtenerse con el nombre comercial de APEL APL8008 de Mitsui Chemicals Inc.).

Poliamida

- 25 • NY1: un material preparado por policondensación de *m*-xililendiamina y ácido adípico (con un punto de fusión de 243 °C y que puede obtenerse con el nombre comercial de MX NYLON 6001 de Mitsubishi Gas Chemical Company Inc.).

Poliéster

- PET1: poli(tereftalato de etileno) (que puede obtenerse con el nombre comercial de MITSUI PET de Mitsui Chemicals Inc.).

Producción de ampollas de plástico rellenas con una disolución de un fármaco

Ejemplo 1

- 30 Mediante una máquina de soplado-llenado-sellado con una matriz de soplado de doble capa se produjo una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco con una estructura de doble capa (con un volumen de 10 ml) que incluía una capa interna de COP1 (policicloolefina) y una capa externa de PE1 (poliolefina) y rellena con 10 ml de una disolución acuosa de nitroglicerina al 0,005 %. Esta ampolla 10 presentó la forma que se muestra en la figura 1. Los espesores de la capa interna y la capa externa de la ampolla fueron de 100 µm y 700 µm, respectivamente, en el cuerpo de la ampolla.

Ejemplo 2

- 40 Mediante una máquina de soplado-llenado-sellado con una matriz de soplado de doble capa se produjo una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco con una estructura de doble capa (con un volumen de 20 ml) que incluía una capa interna de un material plástico preparado por la mezcla de COP1 (policicloolefina) y PE1 (poliolefina) en una razón ponderal de 50 : 50 y una capa externa de PP1 (poliolefina) y rellena con 20 ml de una disolución acuosa de nitroglicerina al 0,005 %. Esta ampolla 10 presentó la forma que se muestra en la figura 1. Los espesores de la capa interna y la capa externa de la ampolla fueron de 100 µm y 700 µm, respectivamente, en el cuerpo de la ampolla.

Ejemplo 3

- 45 Mediante una máquina de soplado-llenado-sellado con una matriz de soplado de triple capa se produjo una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco con una estructura de triple capa (con un volumen de 10 ml) que incluía una capa interna de PE1 (poliolefina), una capa intermedia de COP1 (policicloolefina) y una capa externa de PE1 y rellena con 10 ml de una disolución acuosa de nitroglicerina al 0,005 %. Esta ampolla 10 presentó la forma que se muestra en la figura 1. Los espesores de la capa interna, la capa intermedia y la capa externa de la ampolla fueron de 50 µm, 100 µm y 700 µm, respectivamente, en el cuerpo de la ampolla.

Ejemplo 4

- 55 Se produjo una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco con una estructura de triple capa sustancialmente de la misma manera que en el ejemplo 3, excepto porque como material plástico para la capa intermedia se usó un material plástico preparado por la mezcla de COP1 (policicloolefina) y PE1 (poliolefina) en una razón ponderal de 50 : 50, en lugar de solamente COP1, el volumen de la ampolla fue de 5 ml y la cantidad de la disolución acuosa de nitroglicerina al 0,005 % cargada en la ampolla fue de 5 ml.

Ejemplo 5

5 Mediante una máquina de soplado-llenado-sellado con una matriz de soplado de cinco capas se produjo una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco con una estructura de cinco capas (con un volumen de 20 ml) que incluía una capa interna de PE1 (poliolefina), una capa intermedia interna de un material plástico preparado por la mezcla de COP1 (policicloolefina ) y PE1 en una razón ponderal de 50 : 50, una capa intermedia media de COP1, una capa intermedia externa de un material plástico preparado por la mezcla de COP1 y PE1 en una razón ponderal de 50 : 50 y una capa externa de PE1 y rellena con 20 ml de una disolución acuosa de nitroglicerina al 0,005 %. Esta ampolla 10 presentó la forma que se muestra en la figura 1. Los espesores de la capa interna, las capas intermedias (las capas intermedias interna, media y externa) y la capa externa de la ampolla fueron de 50 µm, 100 µm y 500 µm, respectivamente, en el cuerpo de la ampolla.

Ejemplo 6

15 Se produjo una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco con una estructura de cinco capas sustancialmente de la misma manera que en el ejemplo 5, excepto porque como material plástico para la capa intermedia media se usó un material plástico preparado por la mezcla de COP1 (policicloolefina ) y PE1 (poliolefina) en una razón ponderal de 80: 20, en lugar de solamente COP1, el volumen de la ampolla fue de 10 ml y la cantidad de la disolución acuosa de nitroglicerina al 0,005 % cargada en la ampolla fue de 10 ml.

Evaluación de las propiedades de las ampollas de plástico

20 Las ampollas de plástico rellenas con una disolución de un fármaco de los ejemplos 1 a 6 se esterizaron en autoclave a 106 °C durante 40 minutos y después se almacenaron a 60 °C durante dos semanas. A continuación, se midió el contenido de nitroglicerina de la disolución acuosa de nitroglicerina cargada en cada una de las ampollas. Ha de señalarse que la nitroglicerina es un fármaco con gran capacidad de absorción y adsorción.

25 Como puede entenderse a partir de los resultados de las medidas, la absorción y adsorción de la nitroglicerina en / sobre las superficies interiores de las ampollas y la permeación y el escape de nitroglicerina fuera de las ampollas pudieron suprimirse suficientemente, con una cantidad remanente de nitroglicerina en las respectivas ampollas no inferior al 95 % en peso después de las dos semanas de almacenamiento. Es decir, las ampollas de los ejemplos 1 a 6 fueron excelentes en cuanto a la capacidad de impedir la absorción / adsorción del fármaco y la capacidad de impedir la permeación del fármaco. Se supone que esto se debe a que cada una de las ampollas de los ejemplos 1 a 6 incluía la capa de policicloolefina.

Tabla 1

	Capa interna	Capas intermedias			Capa externa	Volumen (ml)
		interna	media	externa		
Ejemplo 1	COP1 100 µm	-	-	-	PE1 700 µm	10
Ejemplo 2	COP1 + PE1 (50 : 50) 100 µm	-	-	-	PP1 700 µm	20
Ejemplo 3	PE1 50 µm	-	COP1 100 µm	-	PE1 700 µm	10
Ejemplo 4	PE1 50 µm	-	COP1 + PE1 (50 : 50) 100 µm	-	PE1 700 µm	5
Ejemplo 5	PE1 50 µm	COP1 + PE1 (50 : 50) 100 µm	COP1 100 µm	COP1 + PE1 (50 : 50) 100 µm	PE1 500 µm	20
Ejemplo 6	PE1 50 µm	COP1 + PE1 (50 : 50) 100 µm	COP1 + PE1 (80 : 20) 100 µm	COP1 + PE1 (50 : 50) 100 µm	PE1 500 µm	10

Línea superior: material

Línea media: razón de mezcla (razón ponderal) de las resinas

Línea inferior: espesor de la capa

Producción de ampollas de plástico rellenas con una disolución de un fármaco

Ejemplo 7

5 Mediante una máquina de soplado-llenado-sellado con una matriz de soplado de triple capa se produjo una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco con una estructura de triple capa (con un volumen de 10 ml) que incluía una capa interna de PE1 (poliolefina), una capa intermedia de EVOH1 (poliol) y una capa externa de PE1 y rellena con 10 ml de una disolución acuosa de triptófano al 0,1 %. Esta ampolla 10 presentó la forma que se muestra en la figura 1. Los espesores de la capa interna, la capa intermedia y la capa externa de la ampolla fueron de 50 µm, 100 µm y 700 µm, respectivamente, en el cuerpo de la ampolla.

Ejemplo 8

10 Mediante una máquina de soplado-llenado-sellado con una matriz de soplado de cinco capas se produjo una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco con una estructura de cinco capas (con un volumen de 5 ml) que incluía una capa interna de PE1 (poliolefina), una capa intermedia interna de AD1 (poliolefina modificada), una capa intermedia media de EVOH1 (poliol), una capa intermedia externa de AD1 y una capa externa de PE1 y rellena con 5 ml de una disolución acuosa de triptófano al 0,1 %. Esta ampolla 10 presentó la forma que se muestra en la figura 1. Los espesores de la capa interna, las capas intermedias interna y externa, la capa intermedia media y la capa externa de la ampolla fueron de 50 µm, 10 µm, 100 µm y 700 µm, respectivamente, en el cuerpo de la ampolla.

Ejemplo 9

20 Mediante una máquina de soplado-llenado-sellado con una matriz de soplado de cuatro capas se produjo una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco con una estructura de cuatro capas (con un volumen de 10 ml) que incluía una capa interna de PE1 (poliolefina), una capa intermedia interna de PE3 (plástico de barrera frente al oxígeno), otra capa intermedia de EVOH1 (poliol) y una capa externa de PE1 y rellena con 10 ml de una disolución acuosa de triptófano al 0,1 %. Esta ampolla 10 presentó la forma que se muestra en la figura 1. Los espesores de la capa interna, las capas intermedias (las capas intermedias interna y externa) y la capa externa de la ampolla fueron de 50 µm, 100 µm y 600 µm, respectivamente, en el cuerpo de la ampolla.

Evaluación de las propiedades de las ampollas de plástico

30 Cada una de las ampollas de plástico rellenas con una disolución de un fármaco de los ejemplos 7 a 9 se esterilizó en autoclave a 106 °C durante 40 minutos y después se almacenó a 60 °C durante dos semanas. A continuación, se midió el contenido de triptófano de la disolución acuosa de triptófano cargada en cada una de las ampollas. Ha de señalarse que el triptófano es un fármaco fácilmente oxidable.

35 Como puede entenderse de los resultados de las medidas, la degradación por oxidación del triptófano se suprimió suficientemente, con una cantidad remanente de triptófano en las respectivas ampollas no inferior al 95 % en peso después de las dos semanas de almacenamiento. Es decir, las ampollas de los ejemplos 7 a 9 fueron excelentes en cuanto a la capacidad de impedir la permeación de gases (propiedad de barrera frente a gases, especialmente, propiedad de barrera frente al oxígeno) y la capacidad de impedir la permeación del fármaco. Se supone que esto se debe a que cada una de las ampollas de los ejemplos 7 a 9 incluía la capa de poliol.

Producción de una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco

Ejemplo 10

40 Mediante una máquina de soplado-llenado-sellado con una matriz de soplado de triple capa se produjo una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco con una estructura de triple capa (con un volumen de 10 ml) que incluía una capa interna de PE1 (poliolefina), una capa intermedia de COP1 (policicloolefina) y una capa externa de PE2 (plástico de barrera frente a UV) y rellena con 10 ml de una disolución acuosa de vitamina B2 al 0,05 %. Esta ampolla 10 presentó la forma que se muestra en la figura 1. Los espesores de la capa interna, la capa intermedia y la capa externa de la ampolla fueron de 50 µm, 100 µm y 700 µm, respectivamente, en el cuerpo de la ampolla.

Evaluación de las propiedades de la ampolla de plástico

50 La ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco del ejemplo 10 se esterilizó en autoclave a 106 °C durante 40 minutos y después se almacenó a 60 °C durante dos semanas. A continuación, se midió el contenido de vitamina B2 de la disolución acuosa de vitamina B2 cargada en la ampolla. Ha de señalarse que la vitamina B2 es un fármaco fotodegradable.

55 Como puede entenderse del resultado de las medidas, la fotodegradación de la vitamina B2 se suprimió suficientemente, con una cantidad remanente de vitamina B2 en la ampolla no inferior al 95 % en peso después de las dos semanas de almacenamiento. Es decir, la ampolla del ejemplo 10 fue excelente en cuanto a la capacidad de impedir la permeación de los rayos luminosos (propiedad de barrera frente a los rayos luminosos). Se supone que esto se debe a que la ampolla del ejemplo 10 incluía la capa con el colorante (pigmento orgánico).

También se encontró que la lixiviación del pigmento de la capa externa a la disolución acuosa de vitamina B2 se suprimía suficientemente. Se supone que esto se debe a que la capa de policicloolefina se dispuso hacia el interior respecto de la capa que contenía el colorante (pigmento orgánico).

## Ejemplo 11

5 Mediante una máquina de soplado-llenado-sellado con una matriz de soplado de cinco capas se produjo una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco con una estructura de cinco capas (con un volumen de 2 ml) que incluía una capa interna de PE1 (poliolefina), una capa intermedia interna de AD1 (poliolefina modificada), una capa intermedia media de NY1 (poliamida preparada por policondensación de *m*-xililendiamina y ácido adípico), una capa intermedia externa de AD1 y una capa externa de PP2 (plástico de barrera frente a UV) y rellena con 2 ml de una disolución solubilizada de palmitato de retinol de 400 UI/ml. Esta ampolla 10 presentó la forma que se muestra en la figura 1. Los espesores de la capa interna, las capas intermedias interna y externa, la capa intermedia media y la capa externa de la ampolla fueron de 50  $\mu\text{m}$ , 10  $\mu\text{m}$ , 100  $\mu\text{m}$  y 500  $\mu\text{m}$ , respectivamente, en el cuerpo de la ampolla.

## Evaluación de las propiedades de la ampolla de plástico

15 La ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco del ejemplo 11 se esterilizó en autoclave a 106 °C durante 40 minutos y después se almacenó a 60 °C y 60 % HR durante dos semanas. A continuación, se midió el contenido de palmitato de retinol de la disolución solubilizada de palmitato de retinol cargada en la ampolla. Ha de señalarse que el palmitato de retinol es un fármaco fácilmente oxidable y fotodegradable.

20 Como puede entenderse del resultado de las medidas, la degradación por oxidación y la fotodegradación del palmitato de retinol se suprimió suficientemente, con una cantidad remanente de palmitato de retinol en la ampolla no inferior al 95 % en peso después de las dos semanas de almacenamiento. Es decir, la ampolla del ejemplo 11 fue excelente en cuanto a la capacidad de impedir la permeación de gases (propiedad de barrera frente a gases, especialmente, propiedad de barrera frente al oxígeno) y la capacidad de impedir la permeación de los rayos luminosos (propiedad de barrera frente a los rayos luminosos). Se supone que esto se debe a que la ampolla del ejemplo 11 incluía la capa de poliamida y la capa con el colorante (pigmento orgánico).

25 También se encontró que la lixiviación del pigmento de la capa externa a la disolución solubilizada de palmitato de retinol se suprimía suficientemente. Se supone que esto se debe a que la capa de poliamida se dispuso hacia el interior respecto de la capa que contenía el pigmento (pigmento orgánico).

Las estructuras de capas de las ampollas de plástico de los ejemplos 7 a 11 se muestran colectivamente en la tabla 2.

Tabla 2

	Capa interna	Capas intermedias			Capa externa	Volumen (ml)
		interna	media	externa		
Ejemplo 7	PE1 50 µm	-	EVOH1 100 µm	-	PE1 700 µm	10
Ejemplo 8	PE1 50 µm	AD1 10 µm	EVOH1 100 µm	AD1 10 µm	PP1 700 µm	5
Ejemplo 9	PE1 50 µm	PE3 100 µm	-	EVOH1 100 µm	PE1 600 µm	10
Ejemplo 10	PE1 50 µm	-	COP1 100 µm	-	PE2 700 µm	10
Ejemplo 11	PE1 50 µm	AD1 10 µm	NY1 100 µm	AD1 10 µm	PE2 500 µm	2

Línea superior: material

Línea media: razón de mezcla (razón ponderal) de las resinas

Línea inferior: espesor de la capa



## Ejemplo 12

5 Mediante una máquina de soplado-llenado-sellado con una matriz de soplado de doble capa se produjeron ampollas de plástico rellenas con una disolución de un fármaco, cada una con una estructura de doble capa que incluía una capa interna de COP2 (policicloolefina) y una capa externa de PE1 (poliolefina) y rellenas con 10 ml de disolución salina fisiológica. Las ampollas 18 se proporcionaron en forma de una secuencia de cinco ampollas según se muestra en la figura 2. Los espesores de las capas interna y externa de las ampollas fueron de 200  $\mu\text{m}$  y 500  $\mu\text{m}$ , respectivamente, en los cuerpos de las ampollas.

## Ejemplo 13

10 Mediante una máquina de soplado-llenado-sellado con una matriz de soplado de doble capa se produjeron ampollas de plástico rellenas con una disolución de un fármaco, cada una con una estructura de doble capa que incluía una capa interna de COP2 (policicloolefina) y una capa externa de COP3 (policicloolefina) y rellenas con 10 ml de disolución salina fisiológica. Las ampollas 18 se proporcionaron en forma de una secuencia de cinco ampollas según se muestra en la figura 2. Los espesores de las capas interna y externa de las ampollas fueron de 200  $\mu\text{m}$  y 500  $\mu\text{m}$ , respectivamente, en los cuerpos de las ampollas.

## 15 Ejemplo 14

20 Mediante una máquina de soplado-llenado-sellado con una matriz de soplado de doble capa se produjeron ampollas de plástico rellenas con una disolución de un fármaco, cada una con una estructura de doble capa que incluía una capa interna de COC1 (policicloolefina) y una capa externa de PE1 (poliolefina) y rellenas con 10 ml de disolución salina fisiológica. Las ampollas 18 se proporcionaron en forma de una secuencia de cinco ampollas según se muestra en la figura 2. Los espesores de las capas interna y externa de las ampollas fueron de 200  $\mu\text{m}$  y 500  $\mu\text{m}$ , respectivamente, en los cuerpos de las ampollas.

## Ejemplo 15

25 Mediante una máquina de soplado-llenado-sellado con una matriz de soplado de doble capa se produjeron ampollas de plástico rellenas con una disolución de un fármaco, cada una con una estructura de doble capa que incluía una capa interna de COC2 (policicloolefina) y una capa externa de PE1 (poliolefina) y rellenas con 10 ml de disolución salina fisiológica. Las ampollas 18 se proporcionaron en forma de una secuencia de cinco ampollas según se muestra en la figura 2. Los espesores de las capas interna y externa de las ampollas fueron de 200  $\mu\text{m}$  y 500  $\mu\text{m}$ , respectivamente, en los cuerpos de las ampollas.

## Ejemplo 16

30 Mediante una máquina de soplado-llenado-sellado con una matriz de soplado de doble capa se produjeron ampollas de plástico rellenas con una disolución de un fármaco, cada una con una estructura de doble capa que incluía una capa interna de COC3 (policicloolefina) y una capa externa de PE1 (poliolefina) y rellenas con 10 ml de disolución salina fisiológica. Las ampollas 18 se proporcionaron en forma de una secuencia de cinco ampollas según se muestra en la figura 2. Los espesores de las capas interna y externa de las ampollas fueron de 200  $\mu\text{m}$  y 500  $\mu\text{m}$ , respectivamente, en los cuerpos de las ampollas.

## Ejemplo comparativo 1

40 Mediante una máquina de soplado-llenado-sellado se produjeron ampollas de plástico con una estructura de una sola capa compuesta de COP3 (policicloolefina con una Tg de 136 °C) y cada una rellena con 10 ml de disolución salina fisiológica. Las ampollas 18 se proporcionaron en forma de una secuencia de cinco ampollas según se muestra en la figura 2, con un espesor de la pared de 800  $\mu\text{m}$  en los cuerpos de estas.

## Ejemplo de referencia 1

45 Mediante una máquina de soplado-llenado-sellado se produjeron ampollas de plástico 18 con una estructura de una sola capa compuesta de COP2 (policicloolefina con una Tg de 70 °C) y cada una rellena con 10 ml de disolución salina fisiológica. Las ampollas 18 se proporcionaron en forma de una secuencia de cinco ampollas según se muestra en la figura 2, con un espesor de la pared de 800  $\mu\text{m}$  en los cuerpos de estas.

## Ejemplo de referencia 2

50 Mediante una máquina de soplado-llenado-sellado se produjeron ampollas de plástico 18 con una estructura de una sola capa compuesta de COC1 (policicloolefina con una Tg de 105 °C) y cada una rellena con 10 ml de disolución salina fisiológica. Las ampollas 18 se proporcionaron en forma de una secuencia de cinco ampollas según se muestra en la figura 2, con un espesor de la pared de 800  $\mu\text{m}$  en los cuerpos de estas.

## Evaluación de las propiedades de las ampollas de plástico

55 Las ampollas de plástico de los ejemplos 12 a 16, el ejemplo comparativo 1 y los ejemplos de referencia 1 y 2 se inspeccionaron visualmente para determinar el posible escape de líquido. Como resultado, ninguna de 50 ampollas de las secuencias de 10 ampollas de cada uno de los ejemplos 12 a 16, en que cada una incluía la capa interna de policicloolefina con una temperatura de transición vítrea (Tg) no superior a 110 °C, presentó escape de líquido. Por otro lado, 40 ampollas (80 %) de 50 ampollas del ejemplo comparativo 1 sufrieron escape de líquido.

Las ampollas de plástico de los ejemplos de referencia 1 y 2, en que cada una incluye la única capa de policicloolefina, pueden utilizarse en la práctica. En este caso, se usa preferentemente una policicloolefina con una temperatura de transición vítrea no superior a 110 °C como la policicloolefina para la formación de las ampollas en

su totalidad. La temperatura de transición vítrea de la policicloolefina es preferentemente de 60 a 105 °C, con mayor preferencia de 60 a 80 °C.

Las estructuras de capas de las ampollas de plástico de los ejemplos 12 a 16, el ejemplo comparativo 1 y los ejemplos de referencia 1 y 2 se muestran colectivamente en la tabla 3.

5

Tabla 3

	Capa interna	Capa externa	Volumen (ml)
Ejemplo 12	COP2 (70 °C) 200 µm	PE1 500 µm	10
Ejemplo 13	COP2 (70 °C) 200 µm	COP3 (70 °C) 500 µm	10
Ejemplo 14	COC1 (105 °C) 200 µm	PE1 500 µm	10
Ejemplo 15	COC2 (70 °C) 200 µm	PE1 500 µm	10
Ejemplo 16	COC3 (70 °C) 200 µm	PE1 500 µm	10
Ejemplo comparativo 1	COP3 (136 °C) 800 µm		10
Ejemplo de referencia 1	COP2 (70 °C) 800 µm		10
Ejemplo de referencia 2	COC1 (105 °C) 800 µm		10

Línea superior: material (temperatura de transición vítrea, °C)

Línea inferior: espesor de la capa

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

10

Según se describe anteriormente, la presente invención es aplicable a una ampolla de plástico para almacenar y conservar de manera aséptica y estable un fármaco fácilmente oxidable, un fármaco fotodegradable y un fármaco capaz de absorberse / adsorberse y a la producción de tal ampolla de plástico.

## REIVINDICACIONES

1. Una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco que comprende:  
un cuerpo de envase flexible;  
una porción unida por fusión que sella la boca del cuerpo de envase; y
- 5 una lengüeta de agarre conectada a la porción unida por fusión para el desgarro de la porción unida por fusión, en la que  
el cuerpo de envase, la porción unida por fusión y la lengüeta de agarre se moldean íntegramente a partir de un parisón tubular que incluye dos o más capas,
- 10 el cuerpo de envase se moldea por sujeción del parisón entre las piezas de un molde dividido y, después de llenar el cuerpo de envase con una disolución de un fármaco, la boca se sella y  
al menos una de las capas del parisón es una capa funcional con al menos una propiedad característica seleccionada del grupo que consta de la capacidad de impedir la permeación de gases, la capacidad de impedir la permeación de vapor, la capacidad de impedir la permeación de los rayos luminosos, la capacidad de impedir la permeación de fármacos y la capacidad de impedir la absorción / adsorción de fármacos.
- 15 2. Una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco según se expone en la reivindicación 1, en la que el parisón tiene una capa más interna compuesta de una resina que comprende una poliolefina o una policicloolefina.
- 20 3. Una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco según se expone en la reivindicación 1, en la que el parisón incluye al menos una capa que es distinta de la capa más interna y está compuesta de un material que contiene al menos un aditivo seleccionado del grupo que consta de un colorante, un agente absorbente de UV y un agente absorbente de oxígeno, y una capa dispuesta hacia el interior respecto de la capa que contiene el aditivo que tiene la capacidad de impedir la permeación de fármacos.
- 25 4. Una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco según se expone en la reivindicación 1, en la que la capa funcional comprende una capa de poliamida.
5. Una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco según se expone en la reivindicación 1, en la que la capa funcional comprende una capa de poliol.
6. Una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco según se expone en la reivindicación 1, en la que la capa funcional comprende una capa de poliéster.
- 30 7. Una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco según se expone en la reivindicación 1, en la que la capa funcional comprende una capa de policicloolefina.
8. Una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco según se expone en la reivindicación 7, en la que al menos la capa más interna de la misma está compuesta de una policicloolefina con una temperatura de transición vítrea no superior a 110 °C.
- 35 9. Una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco según se expone en la reivindicación 8, en la que la temperatura de transición vítrea de la policicloolefina es de 60 a 105 °C.
10. Una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco según se expone en la reivindicación 8, que comprende una capa más interna compuesta de una policicloolefina con una temperatura de transición vítrea no superior a 110 °C y una capa compuesta de una policicloolefina con una temperatura de transición vítrea superior a 110 °C.
- 40 11. Una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco según se expone en la reivindicación 8, que es una secuencia de ampollas que incluye una pluralidad de ampollas conectadas entre sí por medio de porciones de pared delgada separables.
- 45 12. Una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco según se expone en la reivindicación 1, en la que la capa funcional tiene la capacidad de impedir la permeación de vapor y la capacidad de impedir la absorción / adsorción de fármacos y la ampolla de plástico tiene un volumen de 0,5 a 20 ml.
13. Un procedimiento para la producción de una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco que comprende las etapas de:  
moldeo de un cuerpo de envase por sujeción de un parisón tubular entre las piezas de un molde dividido inferior y la formación de un hueco en el parisón, en que el parisón tiene al menos dos capas y al menos una de las cuales es una capa funcional con al menos una propiedad característica seleccionada del grupo que consta de la capacidad de impedir la permeación de gases, la capacidad de impedir la permeación de vapor, la capacidad de impedir la permeación de los rayos luminosos, la capacidad de impedir la permeación de fármacos y la capacidad de impedir la absorción / adsorción de fármacos;
- 50 llenado del cuerpo del envase con la disolución del fármaco; y
- 55 sujeción de la boca del cuerpo de envase entre las piezas de un molde dividido superior para formar una

porción unida por fusión que sella la boca del cuerpo de envase y una lengüeta de agarre que se conecta a la porción unida por fusión para usarla para desagarrar la porción unida por fusión.

- 5 14. Un procedimiento para la producción de una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco según se expone en la reivindicación 13, en el que el parísón incluye una capa más interna compuesta de una resina que comprende una poliolefina o una policicloolefina.
- 10 15. Un procedimiento para la producción de una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco según se expone en la reivindicación 13, en el que el parísón incluye al menos una capa que es distinta de la capa más interna y contiene al menos un aditivo seleccionado del grupo que consta de un colorante, un agente absorbente de UV y un agente absorbente de oxígeno y una capa dispuesta hacia el interior respecto de la capa que contiene el aditivo que tiene la capacidad de impedir la permeación de fármacos.
- 15 16. Un procedimiento para la producción de una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco según se expone en la reivindicación 14, en el que la capa más interna del parísón está compuesta de una policicloolefina con una temperatura de transición vítrea no superior a 110 °C.
- 15 17. Un procedimiento para la producción de una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco según se expone en la reivindicación 14, en el que la capa más interna del parísón está compuesta de una policicloolefina con una temperatura de transición vítrea de 60 a 105 °C.
- 20 18. Un procedimiento para la producción de una ampolla de plástico rellena con una disolución de un fármaco según se expone en la reivindicación 14, en el que el parísón comprende una capa más interna compuesta de una policicloolefina con una temperatura de transición vítrea no superior a 110 °C y una capa compuesta de una policicloolefina con una temperatura de transición vítrea superior a 110 °C.

FIG. 1

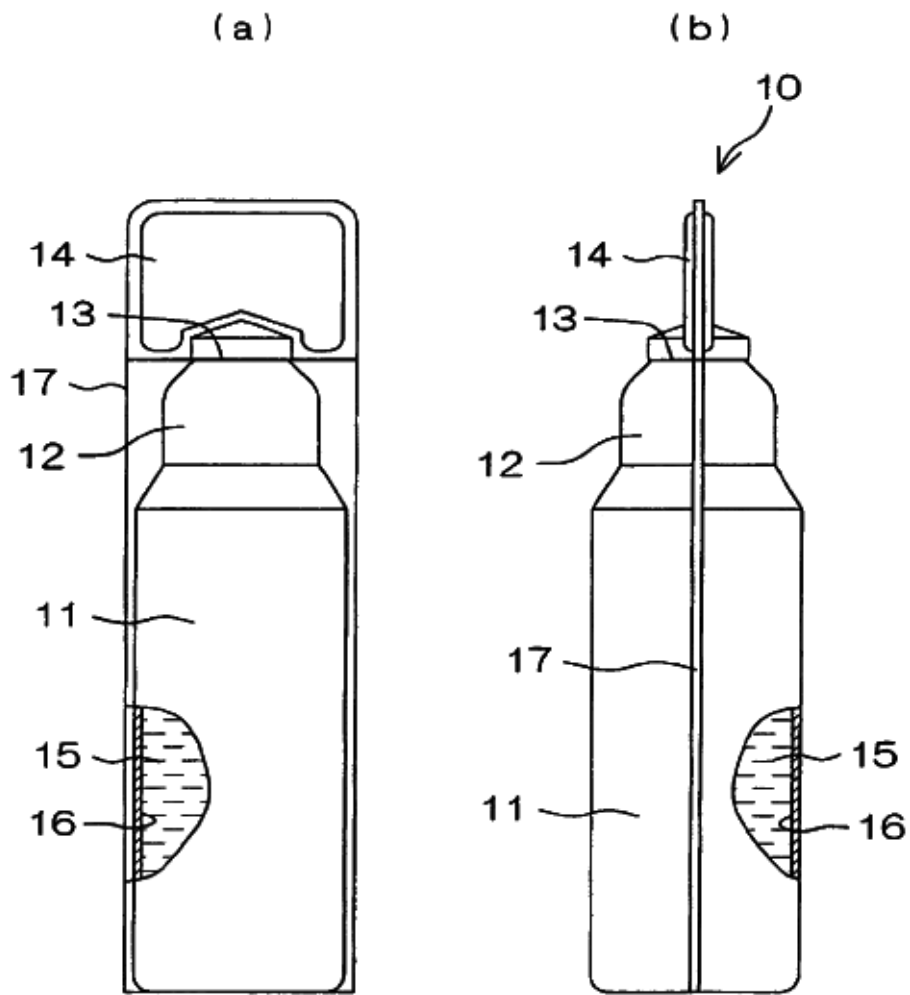


FIG. 2

