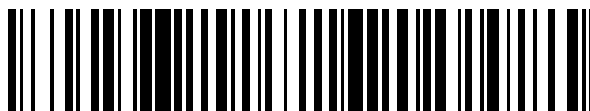


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 022**

51 Int. Cl.:

A61J 1/06 (2006.01)

A61J 1/10 (2006.01)

B29C 49/00 (2006.01)

B32B 27/32 (2006.01)

B65D 1/00 (2006.01)

B65D 81/24 (2006.01)

B65D 81/30 (2006.01)

B29K 23/00 (2006.01)

B29L 9/00 (2006.01)

B29L 22/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2008 E 08722164 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2013 EP 2266521**

54 Título: **Ampolla de plástico**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.12.2013

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY, INC.
(100.0%)
115 Aza-Kuguhara Tateiwa Muya-cho
Naruto-shi, Tokushima 772-8601, JP**

72 Inventor/es:

**MANABE, YUKI;
INOUE, TADAAKI;
OKAMOTO, HIDESHI;
KAWAKAMI, KEIICHI y
TAKEDA, KOICHI**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 436 022 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

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una ampolla de plástico compuesta de un material de plástico multicapa con termoplaticidad y, para ser más detallado, se refiere a una ampolla de plástico para almacenar una disolución de fármaco en estado sellado que se descompone o degrada fácilmente por rayos ultravioleta.

10

Antecedentes de la técnica

Las ampollas para almacenar una disolución de fármaco en estado sellado se están cambiando recientemente de ampollas compuestas de vidrio a aquellas compuestas de plástico desde el punto de vista de la resistencia ante impactos, la facilidad de manejo y la seguridad.

15

Una ampolla de plástico incluye normalmente una parte de almacenamiento de la disolución de fármaco para almacenar una disolución de fármaco, un tubo de descarga de la disolución de fármaco en comunicación con la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco y que se extiende hacia un lado y una parte superior que cierra un extremo del lado del tubo de descarga de la disolución de fármaco, y está dispuesta de modo que, en una parte frágil formada en el tubo de descarga de la disolución de fármaco (una parte de grosor bajo formada a lo largo de una dirección circular), se forma una abertura de descarga para descargar la disolución de fármaco abriendo por rotura (por ejemplo, retorciendo o partiendo) la parte frágil del tubo de descarga de la disolución de fármaco.

20

También, aunque una ampolla de plástico se forma convencionalmente con una poliolefina médicamente aceptable tal como polietileno, polipropileno, etc., se está examinando últimamente el uso de un (co)polímero basado en olefina cíclica desde el punto de vista de suprimir la volatilización y dispersión de una disolución de fármaco almacenada en la ampolla de plástico (en particular, la volatilización y dispersión de agua, que es el disolvente de la disolución de fármaco y el concentrador acompañante de la disolución de fármaco) y la elución de los ingredientes mezclados extensivamente, contenidos en el plástico, a la disolución de fármaco.

30

Específicamente, se describe una ampolla de plástico compuesta de un material resinoso que tiene un compuesto basado en olefina cíclica como componente polimérico en el documento de patente 1, y se describe una ampolla de plástico formada por una resina en la que la capa más interna contiene una olefina policíclica en el documento de patente 2.

35

Como procedimiento para la fabricación de una ampolla de plástico, es conocido el procedimiento llamado de soplado-llenado-sellado (BFS), en que se ejecutan una etapa de moldeo de una ampolla por moldeo por soplado, una etapa de llenado del interior de la ampolla con una disolución de fármaco y una etapa de sellado de la ampolla de manera continua como se describe en el documento de patente 2, y mediante este procedimiento de BFS puede formarse una ampolla de plástico de manera integral, y además la disolución de fármaco puede almacenarse y sellarse dentro de la ampolla de plástico de manera estéril.

40

También se está examinando conferir con dicho envase plástico una propiedad de bloqueo de luz al material plástico que forma el envase para almacenamiento de una disolución de fármaco que se descompone o degrada fácilmente por rayos ultravioleta, y se está proponiendo por ejemplo mezclar extensivamente un pigmento y mezclar extensivamente un absorbente ultravioleta con el material plástico.

45

Se describe en el documento de patente 3 una composición de resina coloreada para una bolsa de disolución de transfusión formada mezclando extensivamente de 0,02 a 3,0 partes en peso de cualquiera o ambos del pigmento amarillo de índice cromático 95 y el pigmento amarillo de índice cromático 147 con 100 partes en peso de una resina termoplástica.

50

También el documento de patente 4 propone formar un envase para alimentos oleosos a partir de un laminado en el que una capa de copolímero de etileno-alcohol vinílico, que contiene un absorbente de ultravioleta, está dispuesta como capa intermedia a través de capas de resina adhesiva con respecto a las capas interna y externa, compuestas principalmente de poliolefina, para prevenir la degradación de la adhesión por rayos de luz y mejorar la conservación de los contenidos.

55

60 Documento de patente 1: publicación de patente japonesa no examinada n.º 5-293159.

Documento de patente 2: publicación internacional publicada n.º WO 2004/093775.

Documento de patente 3: publicación de patente japonesa no examinada n.º 8-193149.

65

Documento de patente 4: publicación de patente japonesa no examinada n.º 9-86570.

El documento EP-A1-1.875.889 da a conocer una ampolla de plástico según el preámbulo de la reivindicación 1.

Es conocido un dispositivo relacionado por el documento EP-A1-1.616.549.

5

Divulgación de la invención

Problemas para resolver por la invención

- 10 Al formar una ampolla de plástico por el procedimiento de BFS, se usa preferiblemente una capa de (co)polímero basado en olefina cíclica como capa además de la capa más interna de la ampolla desde el punto de vista de prevenir la degradación de la propiedad de sellado y la moldeabilidad de la ampolla, y preferiblemente, desde el punto de vista de prevenir la elución de un pigmento, absorbente de ultravioleta y otros aditivos a la disolución de fármaco, se usa como capa del lado interior respecto a una capa con que se mezclan extensivamente dichos aditivos. La capa de (co)polímero basado en olefina cíclica se usa por tanto automáticamente como capa intermedia de la ampolla de plástico.

- 15 Sin embargo, con una ampolla de plástico en la que la capa intermedia está compuesta por una capa de (co)polímero basado en olefina cíclica, existe el problema de que, por ejemplo, cuando se abre la ampolla, permanecen trozos finos de resina, a los que se hace referencia generalmente como "filamentos" en la abertura formada retorciendo o partiendo, y el problema de que la abertura se deforme o dañe haciendo difícil la descarga de la disolución de fármaco de la ampolla de plástico.

- 20 También en el caso de mezclar extensivamente un pigmento con un material plástico que forma el envase, debe mezclarse extensivamente una gran cantidad de pigmento para bloquear adecuadamente las longitudes de onda en la región ultravioleta y por tanto se bloquean también las longitudes de onda en la región visible, haciendo difícil ver los contenidos del envase de plástico.

- 25 También en el caso de mezclar extensivamente un absorbente de ultravioleta con el material plástico para bloquear adecuadamente las longitudes de onda de la región ultravioleta, se mezcla extensivamente una gran cantidad de absorbente de ultravioleta y por tanto el problema del coste aumentado tiende a ser significativo y pueden aparecer también problemas tales como la reducción de la dispersabilidad del absorbente de ultravioleta en el material plástico y la exudación (resudación) del absorbente de ultravioleta del material plástico.

- 30 Aunque aumentar el grosor del material plástico puede considerarse como otro procedimiento para mejorar la propiedad de bloqueo de luz de un envase de plástico, en este caso, el grosor del envase en conjunto aumenta y esto puede perjudicar las propiedades de manejo, etc. del envase de plástico. Tienden a exhibirse significativamente las desventajas debidas a este grosor aumentado en los casos en que el envase de plástico es una ampolla u otro envase comparativamente pequeño en particular.

40

Es un objeto de la presente invención proporcionar una ampolla de plástico capaz de suprimir la volatilización y dispersión de una disolución de fármaco almacenada en la ampolla de plástico y la elución de los ingredientes mezclados extensivamente con el plástico en la disolución de fármaco, y de suprimir además la formación de filamentos y la deformación y daño de la abertura cuando se abre la ampolla de plástico.

45

Medio para resolver los problemas

- 50 Como resultado de un examen diligente repetido para conseguir el objeto anterior, los presentes inventores han encontrado que los problemas anteriores pueden resolverse con una ampolla compuesta de un material plástico multicapa fijando la temperatura de transición vítrea de un (co)polímero basado en olefina cíclica, usado como capa intermedia del material de plástico multicapa, para que esté dentro de un intervalo predeterminado y, como resultado de un examen adicional, han llegado a completar la presente invención.

Es decir, una ampolla de plástico según la presente invención incluye los rasgos de la reivindicación 1.

55

Mediante la ampolla de plástico según la presente invención, puede suprimirse la volatilización y dispersión de la disolución de fármaco almacenada en la ampolla de plástico y la elución de los ingredientes mezclados extensivamente con el plástico en la disolución de fármaco porque la capa intermedia del material plástico multicapa que forma la parte que contiene la disolución de fármaco, el tubo de descarga de la disolución de fármaco y la parte superior contiene el (co)polímero basado en olefina cíclica.

60

Además, mediante la ampolla de plástico según la presente invención, la parte frágil del tubo de descarga de la disolución de fármaco puede abrirse por rotura con una buena practicabilidad, y puede suprimirse la formación de filamentos y la deformación y daño de la abertura cuando se abre la ampolla de plástico.

65

Preferiblemente, con la ampolla de plástico según la presente invención, el material plástico multicapa incluye capas

adhesivas dispuestas respectivamente entre la capa intermedia y la capa interna y entre la capa intermedia y la capa externa.

5 En este caso, puede mejorarse la propiedad adhesiva de la capa intermedia y la capa interna y la propiedad adhesiva de la capa intermedia y la capa externa.

10 Preferiblemente, la ampolla de plástico según la presente invención incluye adicionalmente una lengüeta que continúa desde la superficie periférica exterior del tubo de descarga de la disolución de fármaco por el lado de la parte superior respecto a la parte frágil y sobresale por el lado exterior del tubo de descarga de la disolución de fármaco, o una lengüeta que continúa desde la superficie exterior de la parte superior y sobresale por el lado exterior de la parte superior.

15 En este caso, puede efectuarse fácilmente una operación de apertura de la ampolla de plástico porque la parte de descarga de la disolución de fármaco puede retorcerse o partirse en la parte frágil sujetando y después retorciendo o doblando la lengüeta.

20 Preferiblemente, la ampolla de plástico según la presente invención incluye adicionalmente miembros de refuerzo que sobresalen respectivamente de forma continua desde la superficie periférica exterior del tubo de descarga de la disolución de fármaco por el lado de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco respecto a la parte frágil y la superficie exterior de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco hasta los lados exteriores del tubo de descarga de la disolución de fármaco y de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco y están mutuamente conectados.

25 En este caso, se mejora la rigidez entre la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco y el tubo de descarga de la disolución de fármaco por los miembros de refuerzo, de modo que cuando la lengüeta se retuerce o se dobla, puede suprimirse la deformación de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco y del tubo de descarga de la disolución de fármaco y la parte frágil del tubo de descarga de la disolución de fármaco puede romperse fácil y fiablemente. La ampolla de plástico puede abrirse entonces con un practicabilidad significativamente mejorada.

30 Con la ampolla de plástico según la presente invención, la fuerza requerida para abrir por rotura la parte frágil no es mayor de 0,65 N·m/mm con respecto al grosor del material plástico multicapa en el tubo de descarga de la disolución de fármaco.

35 Al fijarse la fuerza requerida para abrir por rotura la parte frágil del tubo de descarga de la disolución de fármaco en el intervalo anterior, la ampolla de plástico puede abrirse con una practicabilidad significativamente mejorada.

40 Preferiblemente, con la ampolla de plástico según la presente invención, cada una de la capa interna y capa externa del material plástico multicapa

(i) contiene un polietileno de alta presión con una densidad de 0,900 a 0,940 g/cm³, o

(ii) contiene una resina basada en polipropileno.

45 En el caso de (i), el ajuste de la fuerza requerida para abrir por rotura la parte frágil se hace fácilmente y además, se proporciona una sensación satisfactoria durante el retorcimiento o partimiento de la parte frágil.

En el caso de (ii), puede mejorarse la resistencia térmica de la ampolla de plástico.

50 También en el caso de (ii), la resina basada en polipropileno es preferiblemente una mezcla de polipropileno, un elastómero de polipropileno y un agente nucleante.

55 En este caso, la capa interna y la capa externa del material de plástico multicapa pueden mejorar en flexibilidad y transparencia.

60 Con la ampolla de plástico según la presente invención, la capa intermedia del material plástico multicapa está compuesta de una resina mixta de (co)polímero basado en olefina cíclica con una temperatura de transición vítrea de 60 a 80 °C y un polietileno de alta presión con una densidad de 0,900 a 0,940g/cm³ o un polietileno de alta densidad con una densidad de 0,940 a 0,970 g/cm³, y la proporción de contenido de polietileno de alta presión con una densidad de 0,900 a 0,940 g/cm³ o polietileno de alta densidad con una densidad de 0,940 a 0,970 g/cm³ en la resina mixta no es mayor de un 30 % en peso.

65 En este caso, el ajuste de la fuerza requerida para abrir por rotura la parte frágil se hace fácilmente y además puede mejorarse la propiedad adhesiva de la capa intermedia con la capa interna y la capa externa.

Preferiblemente, con la ampolla de plástico según la presente invención, la capa externa del material de plástico

multicapa contiene cualquiera o ambos de

(iii) un colorante y

5 (iv) un absorbente de ultravioleta.

En el caso de (iii) y (iv), la ampolla de plástico puede proporcionarse con una propiedad de bloqueo de luz según sea adecuado.

10 En el caso de (iv), el absorbente de ultravioleta es preferiblemente un absorbente de ultravioleta basado en benzotriazol.

También en el caso de (iv), la capa externa del material plástico multicapa contiene preferiblemente micropartículas de óxido metálico además del absorbente de ultravioleta.

15

Para conseguir el otro objeto, preferiblemente la capa externa es una capa coloreada que contiene un pigmento y un absorbente de ultravioleta, el grosor T de la capa coloreada es de 50 a 1000 μm , el producto PT de la proporción de contenido P (% en peso) del pigmento en la capa coloreada y el grosor T (μm) de la capa coloreada satisface la fórmula (1) siguiente, y el producto UT de la proporción de contenido U (% en peso) del absorbente de ultravioleta en la capa coloreada y el grosor T (μm) de la capa coloreada satisface la fórmula (2) siguiente cuando el producto PT supera 20 y satisface la fórmula (3) siguiente cuando el producto PT no es mayor de 20.

20

$$1 \leq PT \leq 150 \quad (1)$$

$$5 \leq UT \leq 160 \quad (2)$$

25 $20 \leq UT \leq 160 \quad (3)$

En ese caso, las longitudes de onda en la región ultravioleta pueden bloquearse, manteniendo eficazmente una visibilidad apropiada con respecto al interior del envase. Por tanto, mediante la presente invención puede almacenarse establemente un agente farmacológico que se descompone o degrada fácilmente por rayos ultravioleta.

30

Preferiblemente también en este caso, el cociente U/T de la proporción de contenido U (% en peso) del absorbente de ultravioleta en la capa coloreada dividida entre el grosor T (μm) de la capa coloreada satisface la fórmula (4) siguiente.

35

$$U/T \leq 0,004 \quad (4)$$

Al disponer la capa coloreada en la superficie del lado exterior del material plástico multicapa termoplástico, es decir, al hacer la capa coloreada la capa más exterior del material plástico multicapa termoplástico, puede exhibirse eficazmente el efecto absorbente de ultravioleta por el absorbente de ultravioleta. También en este caso, al fijar la proporción de contenido de absorbente de ultravioleta en la capa coloreada en el intervalo anterior, puede prevenirse la exudación (resudación) del absorbente ultravioleta de la superficie del material plástico multicapa termoplástico.

40

El pigmento puede ser un pigmento azoico de condensación, y el absorbente de ultravioleta es un absorbente de ultravioleta basado en benzotriazol. En este caso, el efecto de bloqueo de los rayos de luz en la región ultravioleta es bueno.

45

La capa de plástico multicapa termoplástico puede tener una transmitancia no mayor de un 5 % con respecto a los rayos de luz de longitudes de onda de 200 a 380 nm y una transmitancia no mayor de un 40 % con respecto a los rayos de luz de una longitud de onda de 600 nm.

50

La ampolla según la presente invención tiene una capa de polímero de olefina cíclica dispuesta entre la capa coloreada y la capa interna. En este caso, puede prevenirse la transferencia del pigmento y el absorbente de ultravioleta contenidos en la capa coloreada al lado de la capa interna y al contenido almacenado del envase de plástico coloreado, y pueden prevenirse efectos inadvertidos sobre la disolución de fármaco almacenada en el envase de plástico coloreado.

55

También la ampolla de plástico coloreado se forma mediante un procedimiento de soplado-llenado-sellado (BFS).

60 Efecto o efectos de la invención

Con la ampolla de plástico según la presente invención, puede suprimirse la volatilización y dispersión de la disolución de fármaco almacenada en la ampolla de plástico y la elución de los ingredientes mezclados extensivamente con el plástico a la disolución de fármaco y, además, la parte frágil del tubo de descarga de la disolución de fármaco puede abrirse rompiendo con buena practicabilidad y puede suprimirse la formación de filamentos y la deformación y daño de la abertura cuando se abre la ampolla de plástico.

65

La ampolla de plástico según la presente invención es por tanto favorable como ampolla para almacenar una disolución de fármaco en estado sellado y es especialmente favorable como ampolla de plástico preparada mediante el procedimiento de BFS.

5

La ampolla de plástico coloreado según la presente invención tiene una visibilidad apropiada con respecto al interior del envase y sin embargo puede bloquear eficazmente la entrada de rayos de luz de la región ultravioleta al interior desde el exterior del envase. La ampolla de plástico coloreado según la presente invención es por tanto favorable para una aplicación de almacenamiento de una disolución de fármaco que se descompone o degrada fácilmente por

10

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 es una vista frontal de una realización de una ampolla de plástico según la presente invención.

15

La FIG. 2 es una vista lateral izquierda de la ampolla de plástico mostrada en la FIG. 1.

La FIG. 3 es una vista en planta de la ampolla de plástico mostrada en la FIG. 1.

20

La FIG. 4 es una vista desde debajo de la ampolla de plástico mostrada en la FIG. 1

La FIG. 5 es una vista en sección lateral izquierda de la ampolla de plástico mostrada en la FIG. 1.

La FIG. 6 es una vista en sección tomada a lo largo de la línea A-A de la ampolla de plástico mostrada en la FIG. 1.

25

La FIG. 7 es una vista en sección tomada a lo largo de la línea B-B de la ampolla de plástico mostrada en la FIG. 1.

La FIG. 8 es una vista en sección de un ejemplo de una disposición de capas de un material plástico multicapa termoplástico que forma un envase de plástico coloreado.

30

La FIG. 9 es una vista en sección de otro ejemplo de una disposición de capas de un material plástico multicapa termoplástico que forma un envase de plástico coloreado.

La FIG. 10 es una vista en sección de aún otro ejemplo de una disposición de capas de un material plástico multicapa termoplástico que forma un envase de plástico coloreado.

35

La FIG. 11 es una vista frontal de un envase de plástico coloreado.

La FIG. 12 es una vista lateral del envase de plástico coloreado mostrado en la FIG. 11.

40

La FIG. 13 es una vista en planta del envase de plástico coloreado mostrado en la FIG. 11.

La FIG. 14 es una vista desde debajo del envase de plástico coloreado mostrado en la FIG. 11.

45

La FIG. 15 es una vista en sección lateral del envase de plástico coloreado mostrado en la FIG. 11.

Descripción de los números de referencia

10 ampolla de plástico, 11 parte de almacenamiento de la disolución de fármaco, 12 tubo de descarga de la disolución de fármaco, 13 parte superior, 14 parte frágil, 18 capa intermedia, 19 capa interna, 20 capa externa, 21 capa adhesiva, 22 capa adhesiva, 28 lengüeta, 31 miembro reforzante, 101 capa coloreada, 102 capa de polímero de olefina cíclica, 104 capa intermedia, 110 ampolla de plástico coloreado, 111 parte de almacenamiento de la disolución de fármaco, 112 tubo de descarga de la disolución de fármaco, 113 parte superior.

55

Realización o realizaciones preferidas de la invención

Se describirá ahora con detalle una realización preferida de una ampolla de plástico según la presente invención con referencia a los dibujos adjuntos.

60

La FIG. 1 es una vista frontal de una realización de una ampolla de plástico según la presente invención. Para la ampolla de plástico mostrada en la FIG. 1, la FIG. 2 es una vista lateral izquierda, la FIG. 3 es una vista en planta, la FIG. 4 es una vista desde abajo, la FIG. 5 es una vista en sección lateral izquierda, la FIG. 6 es una vista en sección tomada a lo largo de la línea A-A y la FIG. 7 es una vista en sección tomada a lo largo de la línea B-B. Con la ampolla de plástico 10 mostrada en la FIG. 1, la vista trasera parece igual que la vista frontal, y la vista lateral

65

derecha parece igual que la vista lateral izquierda.

Como se muestra en las FIG. 1 y FIG. 2, la ampolla de plástico 10 incluye una parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11 conformada con una forma de fondo cilíndrico para almacenar una disolución de fármaco, un tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 en comunicación con un extremo abierto 11a de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11 y que se extiende hacia un lado, y una parte superior 13 que cierra un extremo por el otro lado del tubo de descarga de la disolución de fármaco 12, y el tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 incluye una parte frágil 14 conformada para tener un grosor fino a lo largo de una dirección circular.

La parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11 tiene el extremo abierto 11a conformado en un extremo del primer lado opuesto a la parte inferior 16 en dirección longitudinal que se extiende a lo largo de un eje central 15 de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11, y tiene una parte de hombro 17 que se reduce en diámetro desde el lado de la parte inferior 16 hacia el lado del extremo abierto 11a (hacia el primer lado) en las cercanías del extremo abierto 11a.

Aunque como se muestra en las FIG. 3 y FIG. 4, la forma de la sección transversal de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11 se conforma para ser circular en vista en planta o vista desde abajo, la forma de sección transversal de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11 no está limitada a ella y puede conformarse, por ejemplo, para ser elíptica.

Con referencia de nuevo a la FIG. 1 y FIG. 2, el tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 está conformado para continuar desde el extremo abierto 11a de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11 y extenderse a lo largo de la dirección axial del eje central 15 de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11 con el mismo eje que el eje central 15 como su eje central. Al extremo del primer lado del tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 (es decir, el extremo del tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 en el lado opuesto al extremo abierto 11a de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11) está conformada la parte superior 13 que continúa desde el extremo del primer lado y sella el tubo de descarga de la disolución de fármaco 12.

El tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 tiene preferiblemente un diámetro interior que se adapta a una boquilla de una jeringuilla para succionar la disolución de fármaco dentro de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11 cuando la boquilla se inserta de modo que la boquilla se fija en un estado estable, y preferiblemente tiene una longitud adecuada en la dirección axial del tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 entre la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11 y la parte superior 13.

La parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11, el tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 y la parte superior 13 son mutuamente continuos, integrales y forman una región cerrada para almacenar y sellar la disolución de fármaco.

También el tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 tiene la parte frágil 14, conformada para tener un grosor fino al largo de la dirección circular del tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 en una porción sustancialmente media entre el extremo abierto 11a de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11 y el extremo del primer lado del tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 (véase la FIG. 5).

La parte frágil 14 puede retorcerse o partirse así y abrirse rompiendo fácilmente sujetando la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11 y el lado de la parte superior 13 del tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 y retorciendo o doblando estas partes una con respecto a otra. La ampolla de plástico 10 puede abrirse así.

También el tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 se abre así y puede insertarse una boquilla de una jeringuilla no ilustrada en una abertura formada de esta manera para recoger la disolución de fármaco almacenada en la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11. La jeringuilla se usa, por ejemplo, insertando su boquilla, sin aguja de inyección unida a la punta de la boquilla, en la abertura del tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 y succionando la disolución de fármaco almacenada dentro de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11.

Con referencia a la FIG. 5, la parte de carcasa de la disolución de fármaco 11, el tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 y la parte superior 13 están compuestos por un material plástico multicapa que incluye, por ejemplo, una capa intermedia 18 que contiene un (co)polímero basado en olefina cíclico con una temperatura de transición vítrea de 60 a 80 °C, una capa interna 19 laminada por el lado interior de la ampolla de plástico 10 con respecto a la capa intermedia 18, una capa externa 20 laminada por el lado exterior de la ampolla de plástico 10, una capa adhesiva 21 dispuesta entre la capa intermedia 18 y la capa interna 19 y una capa adhesiva 22 dispuesta entre la capa intermedia 18 y la capa externa 20.

La capa adhesiva 21 dispuesta entre la capa intermedia 18 y la capa interna 19 y la capa adhesiva 22 dispuesta entre la capa intermedia 18 y la capa externa 20 son ambas capas arbitrarias, y las capas adhesivas 21 y 22 pueden omitirse para disponer la capa interna 19 y la capa externa 20 directamente sobre las superficies respectivas de una

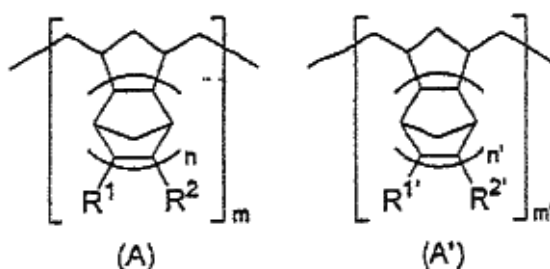
superficie del lado interior y una superficie del lado exterior de la ampolla de plástico 10, con respecto a la capa intermedia 18.

Como ejemplos de (co)polímero basado en olefina cíclica de temperatura de transición vítrea de 60 a 80 °C usado para formar la capa intermedia 18, pueden citarse un copolímero de etileno y dicitopentadieno, un copolímero de etileno y un compuesto basado en norborneno, un polímero de anillo abierto de un derivado de ciclopentadieno, un copolímero de anillo abierto de una pluralidad de derivados de ciclopentadieno, y un producto hidrogenado de cualquiera de los anteriores. Dicho (co)polímero basado en olefina cíclica de temperatura de transición vítrea de 60 a 80 °C puede usarse individualmente o dos o más tipos de (co)polímero pueden usarse tras mezclarse. Entre los anteriores, pueden citarse como ejemplos preferibles de (co)polímero basado en olefina cíclica un producto hidrogenado de un copolímero de etileno y un compuesto basado en norborneno y un producto hidrogenado de un (co)polímero de anillo abierto de uno o más derivados de ciclopentadieno.

Al usar el (co)polímero basado en olefina cíclica descrito anteriormente para conformar la capa intermedia 18, puede mejorarse adicionalmente la resistencia y capacidad de prevención de la permeación de agua de la ampolla de plástico 18, y además puede conferirse a la ampolla de plástico una capacidad de prevención de la permeación de gas.

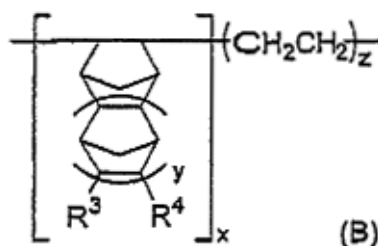
Pueden citarse como ejemplos específicos de (co)polímero basado en olefina cíclica, un copolímero que tiene unidades repetidas indicadas por la fórmula general (A) y unidades repetidas indicadas por la fórmula general (A'), y un polímero que tiene unidades repetidas indicadas por la fórmula general (B).

[Fórmula química 1]



25

[Fórmula química 2]



30

(En la fórmula (A), fórmula (A') y fórmula (B), R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R³ y R⁴ son iguales o diferentes, indicando cada uno hidrógeno, un residuo de hidrocarburo o un grupo polar. R¹ y R², R^{1'} y R^{2'} y R³ y R⁴ pueden estar mutuamente unidos respectivamente formando un anillo. m, m', x y z son iguales o diferentes, indicando cada uno un entero no menor de 1, y n, n' e y son iguales o diferentes, indicando cada uno 0 o un entero no menor de 1).

35

Como ejemplo de residuo de hidrocarburo, puede citarse un grupo alquilo, puede citarse como ejemplo preferible un grupo alquilo de 1 a 6 carbonos, y puede citarse como un ejemplo más preferible un grupo alquilo de 1 a 4 carbonos.

Como ejemplos de grupo polar, pueden citarse un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo, etc.), un éster, un nitrilo, un piridilo, etc.

Se obtiene un polímero que tiene las unidades repetidas indicadas por las fórmulas generales (A) y (A') polimerizando un tipo o dos o más tipos de monómero mediante una reacción de polimerización con apertura de anillo conocida o usando un procedimiento convencional para hidrogenar un polímero de anillo abierto obtenido de esta manera.

45

Dicho polímero puede obtenerse, por ejemplo, como producto de nombre comercial "Zeonoa™" fabricado por Zeon Corp., o un producto de nombre comercial "ARTON™" fabricado por JSR Corp.

Se obtiene un polímero que tiene las unidades repetidas indicadas por la fórmula general (B) efectuando cualquiera o ambas de una polimerización de adición mediante un procedimiento conocido de uno o más tipos de monómero basado en norborneno y etileno como monómeros y una hidrogenación mediante un procedimiento convencional de un producto de la polimerización por adición.

Dicho polímero puede obtenerse, por ejemplo, como producto de nombre comercial "APEL™" fabricado por Mitsui Chemicals, Inc., o producto de nombre comercial "Topas™" fabricado por Ticona GmbH.

10 Los productos hidrogenados de los polímeros que tienen las unidades repetidas indicadas por las fórmulas generales (A) y (A') son polímeros saturados en todos los casos y son por tanto excelentes en la propiedad de bloqueo de gas y propiedad de bloqueo de agua así como en resistencia térmica, transparencia y estabilidad.

La temperatura de transición vítrea (Tg) del (co)polímero de olefina cíclica es una temperatura de transición vítrea de punto medio (Tmg) medida mediante calorimetría de barrido diferencial con compensación de entrada (DSC con compensación de entrada) descrita en JIS K7121-1987 "Testing Methods for Transition Temperatures of Plastics", y la Tg del (co)polímero basado en olefina cíclica usado en la formación de la capa intermedia 18 se fija en el intervalo de 60 a 80 °C como se menciona anteriormente, y preferiblemente en el intervalo de 65 a 80 °C.

20 Cuando la Tg del (co)polímero basado en olefina cíclica supera los 80 °C, aparece el problema de que permanecen trozos finos de resina llamados "filamentos" en la abertura formada abriendo por rotura la parte frágil 14. También cuando la Tg del (co)polímero basado en olefina cíclica supera los 80 °C, la fuerza requerida para abrir por rotura la parte frágil 14 retorciendo o partiendo se vuelve alta y la ampolla de plástico 10 se vuelve difícil de abrir. A la inversa, cuando la Tg del (co)polímero basado en olefina cíclica cae por debajo de 60 °C, la propiedad de barrera de vapor de agua y el efecto de prevención de la transferencia de aditivos de resina, etc. a la disolución contenida, que son requisitos de la capa intermedia 18, se degradan y no pueden obtenerse los objetos deseados de la presente invención.

Aunque el índice de fluidez (MFR) del (co)polímero basado en olefina cíclica no está limitado en particular, es preferiblemente de 4 a 30 g/10 minutos (260 °C) desde el punto de vista de moldeabilidad, características mecánicas, etc. de la ampolla de plástico.

Aunque el peso molecular del (co)polímero basado en olefina cíclica no está limitado en particular, es un peso molecular medio numérico (Mn) preferiblemente de 10.000 a 100.000 y más preferiblemente de 20.000 a 50.000. El peso molecular medio se determina, por ejemplo, como el valor de equivalentes de estireno por análisis de cromatografía de exclusión por tamaño (GPC) usando ciclohexano como disolvente.

Aunque la capa intermedia 18 puede estar formada únicamente por (co)polímero basado en olefina cíclica de temperatura de transición vítrea (Tg) de 60 a 80 °C, puede estar formada también por una resina mixta que incluye el (co)polímero basado en olefina cíclica de temperatura de transición vítrea de 60 a 80 °C y polietileno.

Como ejemplo preferible de dicha resina mixta, puede citarse una resina mixta que incluye (co)polímero basado en olefina cíclica de temperatura de transición vítrea de 60 a 80 °C y un polietileno de alta presión con una densidad de 0,900 a 0,940 g/cm³ (más preferiblemente, una densidad de 0,920 a 0,930 g/cm³) o un polietileno de alta densidad con una densidad de 0,940 a 0,970 g/cm³.

El polietileno de alta presión es un polietileno de cadena ramificada fabricado mediante un procedimiento a alta presión. Por su parte, el polietileno de alta densidad es un polietileno de cadena lineal fabricado mediante un procedimiento de presión media o baja, y el polietileno de alta densidad puede ser, por ejemplo, un homopolímero de etileno o puede ser un copolímero de etileno y una α -olefina tal como propeno, 1-buteno, 1-penteno, 1,4-hexeno-1-metilpenteno, 1-octeno, 1-deceno, etc.

Al usar la resina mixta anteriormente descrita como resina que forma la capa intermedia 18, la fuerza requerida para abrir por rotura la parte frágil 14 retorciendo o partiendo puede fijarse fácilmente, y se mejora la propiedad adhesiva de la capa intermedia 18 con la capa interna 19 y la capa externa 20 que están adyacentes a la capa intermedia 18. Adicionalmente, el mezclado del polietileno de alta densidad con el (co)polímero basado en olefina cíclica es favorable porque puede mantenerse adecuadamente la transparencia de la resina mixta.

En la resina mixta, la proporción de contenido de polietileno de alta presión con una densidad de 0,900 a 0,940 g/cm³ (más preferiblemente, una densidad de 0,920 a 0,930 g/cm³) o de polietileno de alta densidad con una densidad de 0,940 a 0,970 g/cm³ es preferiblemente no mayor de un 30 % en peso, más preferiblemente de 5 a 30 % en peso, y con especial preferencia de 5 a 25 % en peso de la resina mixta completa. Cuando la proporción de mezcla del polietileno de alta presión o polietileno de alta densidad en la resina mixta supera el intervalo anterior, el rendimiento anteriormente descrito requerido del (co)polímero basado en olefina cíclica puede no ser adecuado.

Una poliolefina puede citarse como ejemplo de resina que forma la capa interna 19 y la capa externa 20.

La poliolefina no está limitada en particular, y diversas poliolefinas que se usan convencionalmente en envases de plástico médicos pueden citarse como ejemplos, y entre estos, pueden citarse como ejemplos preferibles resinas basadas en polietileno y resinas basadas en polipropileno. Se usa favorablemente una resina basada en polipropileno en el caso de que se subraye la resistencia térmica del envase de plástico médico.

Como ejemplos de resinas basadas en polietileno, pueden citarse homopolímeros tales como polietileno de alta presión y baja densidad (ramificado) (HP-LDPE), polietileno de cadena lineal de baja densidad (LLDPE), polietileno de densidad media (MDPE), polietileno de alta densidad (HDPE), etc., y copolímeros basados en polietileno. Las mismas α -olefinas citadas anteriormente pueden citarse como ejemplos de comonómero además de etileno en el copolímero basado en polietileno. También en el copolímero basado en polietileno, la proporción de contenido de comonómero además de etileno es preferiblemente de no más de un 20 % en moles, y más preferiblemente de 3 a 20 % en moles.

Aunque las propiedades de la resina basada en polietileno no están limitadas en particular, desde el punto de vista de la moldeabilidad con la capa intermedia 18 que contiene el (co)polímero basado en olefina cíclica, la facilidad de fijación de la fuerza requerida para abrir por rotura la parte frágil 14 retorciendo o partiendo, las características mecánicas de la ampolla de plástico, etc., se selecciona favorablemente una resina basada en polietileno de densidad comparativamente baja, específicamente un polietileno de alta presión con una densidad en el intervalo de 0,900 a 0,940 g/cm³ y más preferiblemente 0,920 a 0,930 g/cm³. Como ejemplo de polietileno de alta presión, puede citarse la misma resina que la citada para formar la capa intermedia 18.

Aunque el índice de fluidez (MFR) de la resina basada en polietileno no está limitado en particular, es preferiblemente de 0,2 a 20 g/10 minutos (190 °C) desde el punto de vista de la moldeabilidad con la capa intermedia 18 que contiene el (co)polímero basado en olefina cíclica, las características mecánicas de la ampolla de plástico, etc.

Por otro lado, pueden citarse como ejemplos de resina basada en polipropileno homopolímeros cristalinos tales como polipropileno isotáctico, polipropileno sindiotáctico, etc. y copolímeros cristalinos que contienen una pequeña cantidad de un comonómero.

Como ejemplos de comonómero además de propileno en el copolímero cristalino, pueden citarse α -olefinas tales como etileno, 1-buteno, 1-penteno, 1,4-hexeno-1-metilpenteno, 1-octeno, 1-deceno, etc. La proporción de contenido de comonómero además de propileno en el copolímero cristalino es preferiblemente de no más de un 30 % en moles, más preferiblemente de 2 a 30 % en moles y con especial preferencia de 3 a 25 % en moles.

También se usa favorablemente un elastómero termoplástico con el fin de conferir flexibilidad a la resina basada en polipropileno. En particular, un elastómero de polipropileno fabricado usando un catalizador de metaloceno y que tiene una densidad de 0,860 a 0,870 g/cm³ y una temperatura de transición vítrea (T_g) de no más de -10 °C tiene resistencia térmica, transparencia y flexibilidad, y es por tanto favorable para la presente invención. Por ejemplo, está disponible como dicho elastómero de polipropileno un producto de nombre comercial "NOTIO," elaborado por Mitsui Chemicals, Inc.

Como otros ejemplos de elastómero de polipropileno, pueden citarse copolímeros de polipropileno de baja cristalinidad (por ejemplo, un producto de nombre comercial "Toughmer™" X Series, etc., elaborado por Mitsui Chemicals, Inc.). La proporción de mezclado extensivo de dicho elastómero de polipropileno es preferiblemente de 10 a 40 % en peso, con respecto a la cantidad total de la resina que forma la capa interna 19 o la capa externa 20.

Aunque el índice de fluidez (MFR) de la resina basada en polipropileno no está limitado en particular, es preferiblemente de 0,2 a 20 g/10 minutos (230 °C) desde el punto de vista de la moldeabilidad con la capa intermedia 18 que contiene el (co)polímero basado en olefina cíclica, las características mecánicas de la ampolla de plástico, etc.

Aunque la capa interna 19 y la capa externa 20 pueden estar formadas, por ejemplo, por solo la resina basada en polietileno o la resina basada en polipropileno, estas pueden estar formadas también, por ejemplo, por una mezcla de polipropileno, elastómero de polipropileno y agente nucleante. En este caso, puede mejorar la transparencia de la capa interna 19 y la capa externa 20.

Como ejemplos de agente nucleante, pueden citarse agentes nucleantes basados en fosfato tales como 2,2'-metileno-bis-(4,6-di-*terc*-butilfenil)fosfato de sodio (NA-11), bis-[2,2'-metileno-bis-(4,6-di-*terc*-butilfenil)fosfato] de hidroxialuminio (NA-21), etc.

Ninguna de la capa interna 19 y la capa externa 20 está limitada a ser una monocapa y puede ser, por ejemplo, un laminado de capas formadas por resinas mutuamente diferentes seleccionadas de entre las resinas anteriormente mencionadas.

También las capas adhesivas 21 y 22 pueden disponerse respectivamente como una capa entre la capa intermedia 28 y la capa interna 19 y como una capa entre la capa intermedia 18 y la capa externa 20.

5 Como ejemplos de resina que forma las capas adhesivas 21 y 22, pueden citarse LLDPE (en particular, LLDPE polimerizado usando un catalizador de metalloceno u otro catalizador de un solo sitio), un elastómero basado en polietileno y una resina mixta de las anteriores. Como otros ejemplos de resina que forma capas adhesivas, pueden citarse un polietileno modificado con ácido carboxílico insaturado, un copolímero de etileno-ácido acrílico, un copolímero de etileno-acetato de vinilo, etc. que son conocidas como resinas adhesivas.

10 El grosor de cada una de las capas adhesivas 21 y 22 no está limitado en particular y basta que sea un grosor adecuado para la adhesión de las capas adyacentes (la capa intermedia 18 y la capa interna 19 o la capa intermedia 18 y la capa externa 20). Específicamente, el grosor es preferiblemente de aproximadamente 2 a 10 % del grosor de la capa adyacente.

15 Adicionalmente, por ejemplo, pueden mezclarse extensivamente un colorante, un absorbente de ultravioleta, etc. con la capa externa 20.

20 El colorante es un componente que se mezcla extensivamente con el fin de reducir la transmitancia de luz de la ampolla de plástico para prevenir la fotodegradación de la disolución de fármaco almacenada en la ampolla de plástico o con el fin de conferir calidad de diseño a la ampolla de plástico, y pueden citarse como ejemplos específicos un pigmento amarillo tal como pigmento amarillo de IC 95, pigmento amarillo de IC 147, pigmento amarillo de IC 180, pigmento amarillo de IC 181, etc., un pigmento rojo tal como pigmento rojo de IC 220, pigmento verde de IC 177, etc., un pigmento azul tal como pigmento azul de IC 60, etc. Dicho pigmento puede usarse individualmente o pueden usarse dos o más tipos tras mezclado.

25 Puede fijarse una cantidad de mezclado extensivo de colorante como sea adecuada según el grosor de la resina que forma la capa externa 20, el grado de propiedad de bloqueo de la luz requerido por la ampolla de plástico, etc., no está limitada en particular y es preferiblemente, por ejemplo, de 0,01 a 0,4 % en peso de la resina que forma de la capa externa 20.

30 El absorbente de ultravioleta es un componente que se mezcla extensivamente con el fin de reducir la transmitancia ultravioleta de la ampolla de plástico para prevenir la degradación de la disolución de fármaco contenido en la ampolla de plástico por rayos ultravioletas, y como ejemplos específicos, pueden citarse absorbentes de ultravioleta basados en benzotriazol tales como 2-(2'-hidroxi-5'-metilfenol)benzotriazol (producto de nombre comercial "Tinuvin™ P" elaborado por Ciba Specialty Chemicals Inc.), 2-(2'-hidroxi-3',5'-bis(metilbencil)fenol)benzotriazol (producto de nombre comercial "Tinuvin™ 234", elaborado por la misma compañía), 2-(2'-hidroxi-3'-*terc*-butil-5'-metilfenol)-5-clorobenzotriazol (producto de nombre comercial "Tinuvin™ 326", elaborado por la misma compañía), 2-(2'-hidroxi-3',5'-di-*terc*-butilfenol)-5-clorobenzotriazol (producto de nombre comercial "Tinuvin™ 327", elaborado por la misma compañía), 2-(2'-hidroxi-3',5'-di-*terc*-amilfenol)benzotriazol (producto de nombre comercial "Tinuvin™ 328", elaborado por la misma compañía), 2-(2'-hidroxi-5'-tetrametilbutilfenol)benzotriazol (producto de nombre comercial "Tinuvin™ 329", elaborado por la misma compañía), etc.

45 La cantidad de mezclado extensivo de absorbente de ultravioleta puede fijarse como sea adecuada según el grosor de la resina que forma la capa externa 20, del grado de propiedad de bloqueo ultravioleta requerido por la ampolla de plástico, etc. y no está limitada en particular, siendo por ejemplo preferiblemente de 0,01 a 0,4 % en peso de la resina que forma la capa externa 20.

50 En el caso en que un absorbente de ultravioleta esté mezclado extensivamente con la resina que forma la capa externa 20, es preferible adicionalmente mezclar extensivamente micropartículas de óxido metálico desde el punto de vista de mejorar la eficacia de la absorción de ultravioleta por el absorbente de ultravioleta y de reducir la cantidad de uso del absorbente de ultravioleta.

Como ejemplos de óxido metálico de las micropartículas de óxido metálico, pueden citarse óxido de titanio, óxido de cinc, óxido de hierro, óxido de cerio, óxido de magnesio, etc.

55 Aunque el diámetro medio de partícula de las micropartículas de óxido metálico no está limitado en particular, es preferiblemente de no más de 50 nm, y más preferiblemente de no más de 30 nm desde el punto de vista de mantener la transparencia de la ampolla de plástico.

60 La cantidad de mezclado extensivo de las micropartículas de óxido metálico puede fijarse como sea adecuada según el tipo y cantidad de mezclado extensivo del absorbente de ultravioleta usado, el grosor de la resina que forma la capa externa 20, la transparencia y el grado de propiedad de bloqueo de ultravioleta requerida por la ampolla de plástico, etc., y no está limitada en particular, siendo por ejemplo preferiblemente de 0,01 a 0,4 % en peso de la resina que forma la capa externa 20.

65 Aunque la combinación de absorbente de ultravioleta y micropartículas de óxido metálico no está limitada en

particular, puede citarse como ejemplo preferible una combinación de 2-(2'-hidroxi-3'-*terc*-butil-5'-*metilfenol*)-5-clorobenzotriazol (el producto anteriormente mencionado de nombre comercial "Tinuvin™ 326") y micropartículas de óxido de cinc.

- 5 Con cada una de la capa intermedia 18, la capa interna 19 y la capa externa 20, se fija el grosor en un intervalo de 10 a 50 % de la totalidad de las capas formadas por material de plástico multicapa, y las proporciones de grosor de las capas respectivas pueden fijarse como sea adecuado según el tipo y cantidad de almacenamiento de la disolución de fármaco almacenada en la ampolla de plástico, etc.
- 10 El grosor del material de plástico multicapa puede fijarse como sea adecuado según el uso de la ampolla de plástico 10, el tipo y cantidad de almacenamiento de la disolución de fármaco almacenada en la ampolla de plástico 10. etc., y no está limitado en particular, siendo por ejemplo preferiblemente de 300 a 1500 μm y más preferiblemente de 400 a 1200 μm en la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11. El grosor del material de plástico multicapa puede ser el mismo o puede diferir respectivamente en la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11, el tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 y la parte superior 13.

Con respecto al material de plástico multicapa, la fuerza requerida para abrir por rotura (abrir retorciendo o partiendo) la parte frágil 14, es decir, el par requerido para abrir por rotura toda la parte frágil 14, se fija preferiblemente en no más de 0,40 N·m y más preferiblemente de 0,05 a 0,40 N·m desde el punto de vista de la operatividad en el proceso de apertura de la ampolla de plástico 10.

También la fuerza requerida para abrir por rotura la parte frágil 14 es preferiblemente de no más de 0,65 N·m/mm y más preferiblemente de 0,05 a 0,65 N·m/mm con respecto al grosor del material de plástico multicapa en el tubo de descarga de la disolución de fármaco 12. Al fijar la fuerza requerida para abrir por rotura la parte frágil 14 (la fuerza por unidad de longitud de grosor del material plástico multicapa) dentro del intervalo anterior en una porción del tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 que es adyacente a la parte frágil 14 y en que el grosor del material de plástico multicapa es sustancialmente uniforme, la parte frágil 14 puede abrirse por rotura con buena operatividad.

La fuerza requerida para abrir por rotura la parte frágil 14 puede ajustarse como sea adecuada por los tipos de resinas de las capas respectivas que forman el material de plástico multicapa. En particular, desde el punto de vista de la fijación de la fuerza requerida para abrir por rotura la parte frágil 14 en un valor apropiado, el grosor de la capa intermedia compuesta por el (co)polímero de olefina cíclica se fija preferiblemente en 25 a 45 % y más preferiblemente en 30 a 40 % del grosor del material de plástico multicapa en conjunto.

Como se muestra en la FIG. 1 y la FIG. 2, la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11 tiene, sobre la superficie periférica exterior 23 de la misma, un saliente 24 que se extiende a lo largo de la dirección axial del eje central 15 y sobresale hacia fuera en dirección radial desde la superficie periférica exterior 23 de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11 en posiciones opuestas entre sí a través del eje central 15 de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11. También la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11 tiene, en la parte inferior 16 de la misma, un saliente 25 que sobresale hacia fuera desde la parte inferior 16, y el saliente 24 sobre la superficie periférica exterior 23 y el saliente 25 sobre la parte inferior son mutuamente continuos.

Los dos salientes 24 y 25 que son mutuamente continuos se forman debido al procedimiento de fabricación de la ampolla de plástico 10 que se describe a continuación. Al formarse los salientes 24 y 25 sobre la superficie periférica exterior 23 de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11, se confiere a la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11 rigidez y se consigue el mantenimiento de forma de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11.

Como se muestra en la FIG.1 y la FIG.2, sobre la superficie periférica exterior 26 del tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 se proporciona una lengüeta 28 que sobresale por el lado exterior del tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 como continuación de la porción de tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 por el lado de la parte superior 13 respecto a la parte frágil 14, y sobresale por el lado exterior de la parte superior 13 como continuación de la superficie exterior 27 de la parte superior 13.

La lengüeta 28 formada de esta manera continuamente entre el lado de la parte superior 13 respecto a la parte frágil 14 del tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 y la parte superior 13, la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11 y el tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 hace improbable que se deformen cuando la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11 y el lado de la parte superior 13 del tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 se sujetan y retuercen o doblan uno con respecto a otro. También la operación de apertura de la ampolla de plástico retorciendo o partiendo la parte frágil 14 del tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 puede efectuarse así fácil y sin embargo fiablemente.

La lengüeta 28 incluye una parte plana 29 y una parte biselada 30 formada en la periferia de la parte plana 29, y el interior de la lengüeta 28 forma una porción gruesa hueca (véase la FIG. 6). Se mantiene así la rigidez de la lengüeta 28 misma, y puede suprimirse la deformación de la lengüeta 28 cuando se sujeta la lengüeta 28 para abrir

la ampolla de plástico 10.

- También como se muestra en la FIG. 1 y la FIG. 2, se proporcionan los miembros de refuerzo 31, que sobresalen respectivamente de los lados exteriores del tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 y de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11 y están mutuamente conectados, en la superficie periférica exterior 23 de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11 en la parte de hombro 17 y en la superficie periférica exterior 26 del tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 por el lado de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11 respecto a la parte frágil 14.
- 10 Al estar conformados continuamente los miembros de refuerzo 31 extendiéndose por la porción del tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 por el lado de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11 respecto a la parte frágil 14 y la parte de hombro 17 de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11, mejora significativamente la rigidez entre la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11 y el tubo de descarga de la disolución de fármaco 12.
- 15 Se hace así improbable que se rompa el tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 que sobresale de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11, por ejemplo, durante el transporte y manejo de la ampolla de plástico 10.
- 20 También la operación de apertura de la ampolla de plástico 10 puede efectuarse fácil y sin embargo fiablemente, porque pueden fijarse fácilmente los dedos sobre los miembros de refuerzo 31 en el proceso de pinzamiento de la lengüeta 28 y retorcimiento o partimiento, y se proporciona también una acción preventiva de giro fiable.
- Cada miembro de refuerzo 31 incluye una parte plana 32 y una parte biselada 33 formada en la periferia de la parte plana 32, y el interior de la lengüeta 28 forma una porción gruesa hueca (véase la FIG. 7). La rigidez de cada miembro de refuerzo 31 mismo se mantiene así, mejorando adicionalmente el efecto reforzante, y puede suprimirse la deformación de los miembros de refuerzo 31 cuando se sujetan los miembros de refuerzo 31 para abrir la ampolla de plástico 10. Además, puede hacerse un buen contacto con los miembros de refuerzo 31 con los dedos cuando se retuerce la lengüeta 28.
- 30 Los miembros de refuerzo 31 se forman preferiblemente a lo largo del mismo plano que la lengüeta 28 como se muestra en la FIG. 2. En este caso, se obtiene una apariencia externa esbelta, la ampolla de plástico 10 se vuelve así fácil de almacenar y los dedos pueden fijarse fácilmente sobre los miembros de refuerzo 31 cuando se retuerce la lengüeta 28. Los miembros de refuerzo 31 pueden formarse en lugar de ello en direcciones ortogonales a la lengüeta 28.
- 35 La lengüeta 28 y los miembros de refuerzo 31 pueden moldearse junto con las partes respectivas de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11, el tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 y la parte superior 13 durante la fabricación de la ampolla de plástico 10.
- 40 La ampolla de plástico 10 puede fabricarse, por ejemplo, mediante un procedimiento de moldeo que combina el llamado procedimiento de soplado-llenado-sellado, descrito por ejemplo en el documento de patente 2, y un procedimiento de moldeo por soplado multicapa.
- 45 Específicamente, se moldea por extrusión en primer lugar el material de plástico multicapa para preparar un parisón de estructura multicapa en que la capa interna 19, la capa adhesiva 21, la capa intermedia 18, la capa adhesiva 22 y la capa externa 20 se funden mutuamente y se laminan en ese orden desde el lado interior. El parisón multicapa así obtenido se empareda entonces en un molde partido y se forman las partes respectivas de parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11, tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 y miembros de refuerzo 31 (etapa de soplado), se llena el interior de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11 con la disolución de fármaco (etapa de llenado) y se forman la parte superior 13 y la lengüeta 28 emparedando adicionalmente con un molde partido, formando una región cerrada compuesta por la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11, el tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 y la parte superior 13 (etapa de sellado) y se obtiene así la ampolla de plástico sellada 10 llenada con la disolución de fármaco.
- 50 Los dos salientes 24 y 25 se forman a lo largo de las superficies coincidentes del molde partido cuando el parisón se empareda por el molde partido.
- 55 Mediante el procedimiento anterior, el moldeo de la ampolla de plástico, el relleno con la disolución de fármaco y el sellado de la ampolla se efectúan todos de manera continua, y por tanto el producto moldeado (ampolla de plástico 10) llenado con una cantidad predeterminada de la disolución de fármaco (no mostrada) en estado sellado en la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11 (y el tubo de descarga de la disolución de fármaco 12) puede fabricarse a bajo coste en excelentes condiciones de seguridad y sanitarias.
- 60 El parisón de estructura multicapa puede prepararse según un procedimiento convencional para moldeo por soplado multicapa. El extrusor, forma del troquel y condiciones de moldeo del parisón de estructura multicapa, etc., no están
- 65

limitados en particular, y estos pueden fijarse como sea adecuado de acuerdo con el procedimiento convencional de moldeo por soplado multicapa.

Puede llevarse a cabo también la fabricación de la ampolla de plástico mediante el procedimiento de soplado-relleno-sellado, usando el parison de estructura multicapa, de la misma manera que en la fabricación de una ampolla de plástico por el procedimiento de BFS usando un parison con una estructura monocapa con excepción de la diferencia en la estructura de capas del parison (diferencias en el número de extrusores y las estructuras de los troqueles para formar el parison). Las capas respectivas de la película multicapa pueden fusionarse mutuamente y laminarse como se menciona anteriormente o pueden adherirse mutuamente por capas interpuestas compuestas por resina adhesiva entre las capas respectivas.

La ampolla de plástico según la presente invención puede usarse ampliamente, por ejemplo, en aplicaciones médicas.

15 Se describirá ahora con detalle un ejemplo de envase de plástico coloreado que no forma parte de la presente invención con referencias a los dibujos adjuntos.

El envase de plástico coloreado está compuesto por un material de plástico multicapa termoplástico que incluye una capa coloreada que contiene un pigmento un absorbente de ultravioleta, y una capa interior laminada directamente o a través de una capa intermedia sobre una superficie lateral de la capa coloreada.

La Fig. 8 es una vista en sección de un ejemplo de una disposición de capas de un material de plástico multicapa termoplástico que forma un envase de plástico coloreado, y la FIG. 9 y la FIG. 10 son respectivamente vistas en sección de otros ejemplos de una disposición de capas de un material de plástico multicapa termoplástico. En la descripción siguiente, las porciones que son iguales o del mismo tipo se proporcionarán con el mismo símbolo por toda la pluralidad de ejemplos de disposición de capas.

El material de plástico multicapa termoplástico mostrado en la FIG. 8 incluye una capa coloreada 101 que contiene un pigmento y un absorbente de ultravioleta, una capa de polímero de olefina cíclica 102 laminada sobre una superficie lateral de la capa coloreada 101 y una capa de poliolefina 103 laminada sobre la superficie de la capa de polímero de olefina cíclica 102 por el lado opuesto de la capa coloreada 101. En el material de plástico multicapa termoplástico, la capa coloreada 101 es una capa que forma la capa externa del envase de plástico coloreado, la capa de polímero de olefina cíclica 102 es una capa que forma una capa intermedia del envase de plástico coloreado y la capa de poliolefina 103 es una capa que forma la capa interna del envase de plástico coloreado.

La capa de polímero de olefina cíclica 102 es una capa dispuesta para prevenir que el pigmento y el absorbente de ultravioleta contenidos en la capa coloreada se transfieran al contenido almacenado en el envase de plástico coloreado, y es una capa arbitraria en el material de plástico multicapa termoplástico que forma el envase de plástico coloreado

El material de plástico multicapa termoplástico mostrado en la FIG. 9 incluye una capa coloreada 101 que contiene pigmento y absorbente de ultravioleta, una capa intermedia 104 con una estructura tricapa laminada sobre una superficie lateral de la capa coloreada 101 y la capa de poliolefina 103 laminada sobre la superficie de la capa intermedia 104 por el lado opuesto de la capa coloreada 101. La capa intermedia 104 incluye la capa de polímero de olefina cíclica 102 y un total de dos capas de poliolefina 105 y 106 laminadas respectivamente una capa cada una sobre una superficie lateral y la otra superficie lateral de la capa de polímero de olefina cíclica 102. En el material de plástico multicapa termoplástico, la capa coloreada 101 es la capa que forma la capa externa del envase de plástico coloreado, y la capa de poliolefina 103 es la capa que forma la capa interna del envase de plástico coloreado.

El material de plástico multicapa termoplástico mostrado en la FIG. 10 incluye la capa de poliolefina 103, la capa coloreada 101 que contiene pigmento y absorbente de ultravioleta y laminada sobre una superficial lateral de la capa de poliolefina 103 y la capa de polímero de olefina cíclica 102 laminada sobre la superficie de la capa coloreada 101 por el lado opuesto de la capa de poliolefina 103. En el material de plástico multicapa termoplástico, la capa de poliolefina 103 es la capa que forma la capa externa del envase de plástico coloreado, y la capa de polímero de olefina cíclica 102 es la capa que forma la capa interna del envase de plástico coloreado. También la capa coloreada 101 es la capa que forma la capa intermedia del envase de plástico coloreado.

Cada uno de los materiales de plástico multicapa termoplásticos mostrados en las FIG. 8 a FIG. 10 puede tener capas adhesivas dispuestas entre las capas respectivas. En este caso, por ejemplo, puede mejorarse por ejemplo la propiedad adhesiva de la capa coloreada 101 y la capa de polímero de olefina cíclica 102, la propiedad adhesiva de la capa de polímero de olefina cíclica 102 y la capa de poliolefina 103, la propiedad adhesiva de la capa coloreada 101 y la capa intermedia 104, la propiedad adhesiva de la capa de polímero de olefina cíclica 102 y las capas respectivas de poliolefina 105 y 106 en la capa intermedia 104, la propiedad adhesiva de la capa coloreada 101 y la capa de poliolefina 103, etc.

Aunque la disposición de capas del material de plástico multicapa termoplástico no está limitada en particular, por

ejemplo, la capa coloreada 101 se dispone preferiblemente lo más posible por el lado exterior del envase de plástico coloreado para conferir eficazmente al envase de plástico coloreado una propiedad de bloqueo de luz. Esta medida es especialmente eficaz en el caso en que el envase de plástico coloreado sea una ampolla u otro envase comparativamente pequeño.

5

El material de plástico que forma la capa coloreada no está limitado en particular, además de ser un material de plástico con termoplaticidad, y puede citarse como ejemplo específico una poliolefina.

La poliolefina no está limitada en particular, y pueden citarse como ejemplos preferibles resinas basadas en polietileno y resinas basadas en polipropileno. Se usa favorablemente una resina basada en polipropileno en el caso de requerir una resistencia térmica del envase de plástico coloreado.

Como ejemplos de resinas basadas en polietileno, pueden citarse homopolímeros tales como polietileno de alta presión y baja densidad (ramificado) (HP-LDPE), polietileno de cadena lineal de baja densidad (LLDPE), polietileno de media densidad (MDPE) y polietileno de alta densidad (HDPE), etc., y copolímeros basados en polietileno.

Pueden citarse como ejemplos de comonómero además de etileno en el copolímero basado en polietileno α -olefinas tales como propileno, 1-buteno, 1-penteno, 1,4-hexeno-1-metilpenteno, 1-octeno, 1-deceno, etc. También, en el copolímero basado en polietileno, la proporción de contenido de comonómero además de etileno es preferiblemente de no más de 20 % en moles, y más preferiblemente de 3 a 20 % en moles.

Aunque las propiedades de la resina basada en polietileno no están limitadas en particular, es preferiblemente una densidad comparativamente baja, por ejemplo y específicamente, la densidad está preferiblemente en el intervalo de 0,910 a 0,930 g/cm³. También el índice de fluidez (MFR) es preferiblemente de 0,2 a 20 g/10 minutos (a 190 °C). Estas propiedades de la resina basada en polietileno son favorables para mejorar las características mecánicas del envase de plástico coloreado y son especialmente favorables en el caso en que la capa de polímero de olefina cíclica se disponga entre la capa coloreada y la capa interna.

Como ejemplos de resina basada en polipropileno, pueden citarse homopolímeros tales como polipropileno isotáctico, polipropileno sindiotáctico, etc., y copolímeros basados en polipropileno. Como ejemplos de comonómero además de propileno en el copolímero basado en polipropileno, pueden citarse α -olefinas tales como 1-buteno, 1-penteno, 1,4-hexeno-1-metilpenteno, 1-octeno, 1-deceno, etc. La proporción de contenido de comonómero además de propileno en el copolímero es preferiblemente de no más de un 30 % en moles, más preferiblemente de 2 a 30 % en moles y aún más preferiblemente de 3 a 25 % en moles.

35

Aunque las propiedades de la resina basada en polipropileno no están limitadas en particular, por ejemplo el MFR es preferiblemente de 0,2 a 20 g/10 minutos (a 230 °C). Una resina basada en polipropileno con el MFR dentro del intervalo anterior es favorable para mejorar las características mecánicas del envase de plástico coloreado y es especialmente favorable en el caso de que la capa de polímero de olefina cíclica esté dispuesta entre la capa coloreada y la capa interna.

40

También la capa coloreada puede estar formada, por ejemplo, por una mezcla de polipropileno, un elastómero de polipropileno y un agente nucleante. En este caso, puede mejorarse la transparencia de la capa coloreada.

Como ejemplos de agente nucleante, pueden citarse agentes nucleantes basados en fosfato tales como 2,2'-metileno-bis-(4,6-di-*terc*-butilfenil)fosfato de sodio (NA-11), bis-[2,2'-metileno-bis-(4,6-di-*terc*-butilfenil)fosfato] de hidroxialuminio (NA-21), etc.

El pigmento es un componente que se mezcla extensivamente con el fin de reducir la transmitancia de luz del envase de plástico coloreado para prevenir la alteración debida a los rayos de luz (especialmente rayos ultravioleta) de los contenidos (por ejemplo, una disolución de fármaco, etc.) almacenados en el envase de plástico coloreado. Además del fin anterior, el pigmento puede mezclarse extensivamente con el fin de conferir calidad de diseño al envase de plástico coloreado.

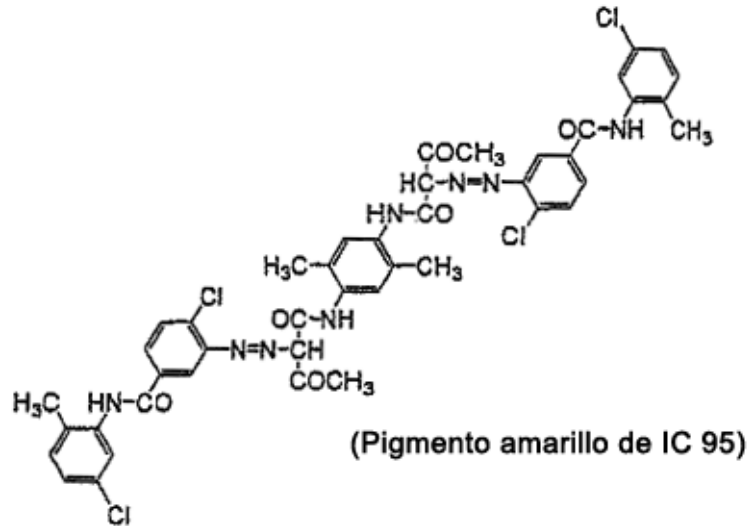
El pigmento contenido en la capa coloreada se selecciona como sea adecuado según el tipo de contenidos que contiene el envase de plástico coloreado, es decir, según el intervalo de longitud de onda de los rayos de luz para bloquear, para mejorar la propiedad de conservación de los contenidos.

Específicamente, en el caso en que los contenidos almacenados en el envase de plástico coloreado sean principalmente aquellos con los que deberían bloquearse los rayos de la región ultravioleta, pueden citarse como ejemplos de pigmento pigmentos orgánicos, incluyendo pigmentos de condensación azoicos (tales como el pigmento amarillo de IC 95 indicado por la fórmula siguiente, el pigmento amarillo de IC 93 indicado por la fórmula siguiente, el pigmento amarillo de IC 128 indicado por la fórmula siguiente, el pigmento rojo de IC 144, el pigmento rojo de IC 220, el pigmento rojo de IC 221, el pigmento rojo de IC 242, etc.), pigmentos de isoindol (tales como el pigmento amarillo de IC 110 indicado por la fórmula siguiente, el pigmento amarillo de IC 109, el pigmento amarillo de IC 139, el pigmento amarillo de IC 173, el pigmento naranja de IC 61, el pigmento naranja de IC 68, etc.), pigmentos

65

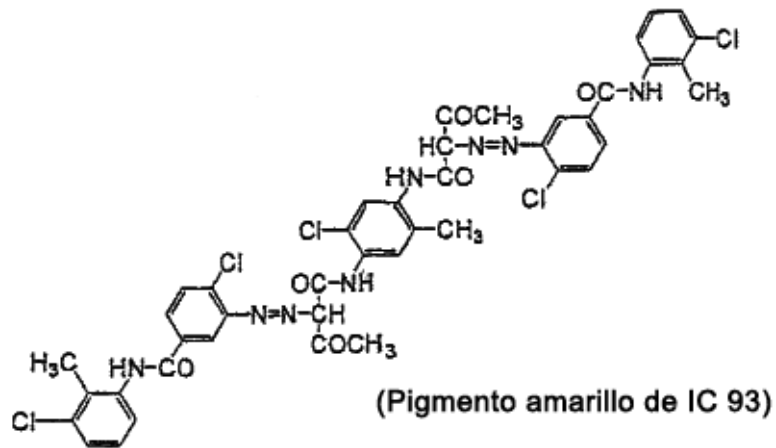
monoazoicos (tales como el pigmento amarillo de IC 181, etc.), pigmentos diazoicos (tales como el pigmento amarillo de IC 180, etc.), pigmentos basados en antraquinona (tales como el pigmento amarillo de IC 147, etc.), pigmentos basados en dioxazina, pigmentos basados en quinacridona, etc., y pigmentos inorgánicos, incluyendo óxido de hierro, pigmento azul de IC 28 (azul cobalto, aluminato de cobalto), pigmento amarillo de IC 53 (amarillo de titanio, 5 amarillo de níquel), etc.

[Fórmula química 3]

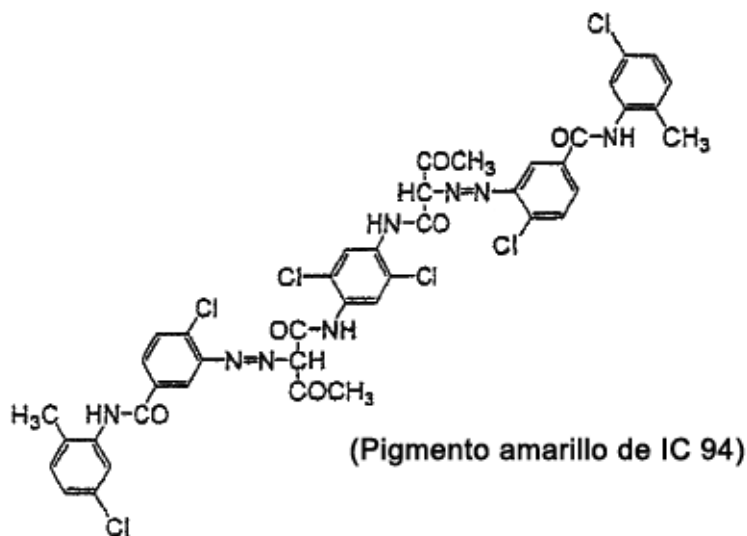


10

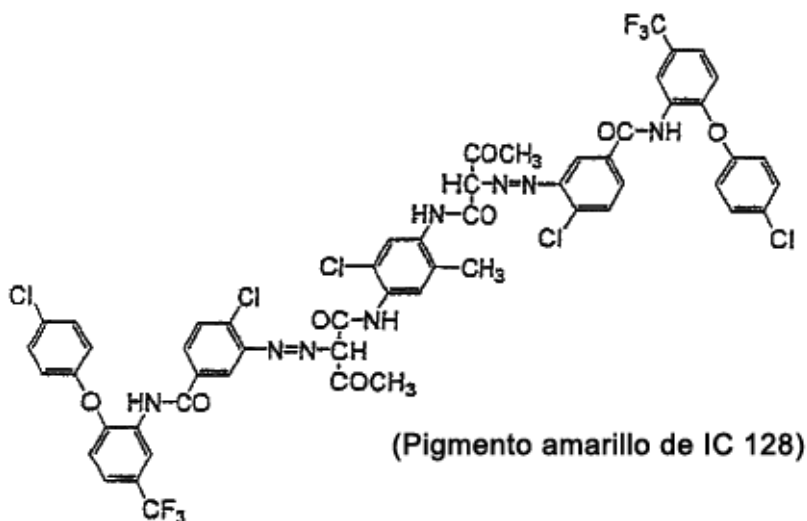
[Fórmula química 4]



15 [Fórmula química 5]



[Fórmula química 6]



5

[Fórmula química 7]



10

Entre los anteriores, un pigmento amarillo de condensación azoico es favorable como pigmento desde el punto de vista de bloqueo eficaz de los rayos de luz de la región ultravioleta. O, por ejemplo, en el caso en que la disolución de fármaco almacenada en el envase de plástico coloreado sea una disolución acuosa de ozagrel de sodio, es favorable un pigmento amarillo de condensación azoico como pigmento desde el punto de vista de mejorar el efecto de supresión de la alteración del ozagrel de sodio, y el pigmento amarillo de IC 95 es especialmente favorable.

15

El absorbente de ultravioleta es un componente que se mezcla extensivamente con el fin de reducir la transmitancia ultravioleta del envase de plástico coloreado para prevenir la alteración de los contenidos (por ejemplo, una

disolución de fármaco tal como una disolución acuosa de ozagrel de sodio, etc.) que contiene el envase de plástico coloreado por rayos ultravioletas.

5 Como ejemplos de absorbente de ultravioleta contenido en la capa coloreada, pueden citarse absorbentes de ultravioleta que están basados en benzofenona, basados en benzotriazol, basados en triazina, basados en oxalato de anilida, basados en cianoacrilato, etc. Los absorbentes de ultravioleta basados en benzotriazol son especialmente favorables.

10 Con respecto a los absorbentes de ultravioleta basados en benzotriazol, pueden citarse como ejemplos aquellos absorbentes de ultravioleta basados en benzotriazol como 2-(2'-hidroxi-3'-*terc*-butil-5'-metilfenol)-5-clorobenzotriazol (producto de nombre comercial "Tinuvin™ 326", elaborado por Ciba Specialty Chemicals Inc.), 2-(2'-hidroxi-5'-metilfenol)benzotriazol (producto de nombre comercial "Tinuvin™ P", elaborado por la misma compañía), 2-(2'-hidroxi-3',5'-bis(metilbencil)fenol)benzotriazol (producto de nombre comercial "Tinuvin™ 234", fabricado por la misma compañía), 2-(2'-hidroxi-3',5'-di-*terc*-butilfenol)-5-clorobenzotriazol (producto de nombre comercial "Tinuvin™ 327", elaborado por la misma compañía), 2-(2'-hidroxi-3',5'-di-*terc*-amilfenol)benzotriazol (producto de nombre comercial "Tinuvin™ 328", elaborado por la misma compañía), 2-(2'-hidroxi-5'-tetrametilbutilfenol)benzotriazol (producto de nombre comercial "Tinuvin™ 329", elaborado por la misma compañía), etc.

20 También, por ejemplo, en el caso en que la disolución de fármaco almacenada en el envase de plástico coloreado sea ozagrel de sodio (específicamente, una disolución acuosa del mismo o la sustancia sola, etc.), es favorable un absorbente de ultravioleta basado en benzotriazol y es especialmente favorable el producto de nombre comercial "Tinuvin™ 326".

25 La capa coloreada puede tener adicionalmente diversos aditivos además de pigmento y absorbente de ultravioleta mezclados extensivamente con la misma como sea necesario.

Por ejemplo, desde el punto de vista de mejorar la eficacia de absorción ultravioleta del absorbente de ultravioleta y reducir la cantidad de uso del absorbente de ultravioleta, pueden estar contenidas además micropartículas de óxido metálico junto con el absorbente de ultravioleta.

30 Pueden citarse como ejemplos de óxido metálico de las micropartículas de óxido metálico óxido de titanio, óxido de cinc, óxido de hierro, óxido de cerio, óxido de magnesio, etc. Aunque la combinación de absorbente de ultravioleta y micropartículas de óxido metálico no está limitada en partícula, puede citarse como ejemplo preferible la combinación del producto de nombre comercial "Tinuvin™ 326" y micropartículas de óxido de cinc.

35 La capa interna es una capa compuesta por material plástico con termoplasticidad, y pueden citarse una capa de poliolefina, una capa de polímero de olefina cíclica, etc. como ejemplos específicos como se mencionan anteriormente.

40 Como ejemplos de poliolefina que forma la capa de poliolefina, pueden citarse los mismos tipos que aquellos del material de plástico que forman la capa coloreada.

45 Pueden citarse como ejemplos de polímero basado en olefina cíclica que forma la capa de polímero de olefina cíclica un copolímero de olefina cíclica y olefina, un polímero de anillo abierto de una olefina cíclica y un producto hidrogenado de cualquiera de los anteriores. Como ejemplos específicos, pueden citarse un copolímero de etileno y un dicitopentadieno, un copolímero de etileno y un compuesto basado en norborneno, un polímero de anillo abierto de un derivado de ciclopentadieno, un copolímero de anillo abierto de dos o más tipos de ciclopentadieno y un producto hidrogenado de cualquiera de los anteriores. Entre los anteriores, pueden citarse como ejemplos preferibles un producto hidrogenado de un copolímero de etileno y un compuesto basado en norborneno y un producto hidrogenado de un (co)polímero de anillo abierto de un tipo o dos o más tipos de derivados de ciclopentadieno.

55 Al disponer la capa de polímero de olefina cíclica como capa interna, puede prevenirse la transferencia de pigmento y absorbente de ultravioleta en la capa coloreada a los contenidos del envase de plástico coloreado. Adicionalmente, pueden mejorarse la resistencia mecánica y la capacidad de prevención de la permeación de agua del envase de plástico coloreado, y puede conferirse una capacidad de prevención de la permeación de gas al envase de plástico coloreado.

60 Aunque la temperatura de transición vítrea (Tg) del polímero basado en olefina cíclica no está limitada en particular, es preferiblemente de 60 a 80 °C y más preferiblemente de 65 a 80 °C como temperatura de transición vítrea de punto medio (Tmg), medida mediante calorimetría de barrido diferencial con compensación de entrada (DSC con compensación de entrada) descrita en JIS K7121-1987 "Testing Methods for Transition Temperatures of Plastics".

65 Cuando la Tg del polímero basado en olefina cíclica supera los 80 °C, por ejemplo en el caso en que el envase de plástico coloreado sea una ampolla que se describe a continuación, aparecen problemas tales como la permanencia de trozos finos de resina llamados "filamentos" en la abertura formada al abrir por rotura la ampolla y que la fuerza

requerida para abrir por rotura es demasiado grande. A la inversa, cuando la Tg del copolímero basado en olefina cíclica cae por debajo de 60 °C, el efecto de prevención de la transferencia de pigmento y absorbente de ultravioleta en la capa coloreada y las capacidades de prevención de la permeación de gas y agua pueden degradarse.

- 5 Aunque el índice de fluidez (MFR) del polímero de olefina cíclica no está limitado en particular, es preferiblemente de 4 a 30 g/10 minutos (a 260 °C) desde el punto de vista de la moldeabilidad, características mecánicas, etc. del envase de plástico coloreado.

- 10 Aunque el peso molecular del polímero basado en olefina cíclica no está limitado en particular, el peso molecular medio numérico (Mn) es preferiblemente de 10.000 a 100.000 y más preferiblemente de 20.000 a 50.000. El peso molecular medio se determina, por ejemplo, como un valor de equivalentes de poliestireno patrón mediante análisis de cromatografía de exclusión por tamaño (GPC) usando ciclohexano como disolvente.

- 15 La capa intermedia es una capa compuesta por un material plástico con termoplaticidad. Los ejemplos específicos de capa intermedia incluyen los siguientes:

(a) una capa de polímero de olefina cíclica;

- 20 (b) un laminado de estructura tricapa que incluye una capa de polímero de olefina cíclica y un total de dos capas de poliolefina respectivamente laminadas una capa cada una sobre una superficie lateral y la otra superficie lateral de la capa de polímero de olefina cíclica;

(c) una capa coloreada; etc.

- 25 Como ejemplos de poliolefina que forma la capa de poliolefina y polímero basado en olefina cíclica que forma la capa de polímero de olefina cíclica, pueden citarse los mismos ejemplos que los dados anteriormente.

- 30 También, incluso en caso en que la capa de polímero de olefina cíclica vaya a constituir la capa intermedia como en (a) y (b) anteriormente, se obtienen las mismas acciones y efectos que aquellos en el caso de estar constituida la capa interna por la capa de polímero de olefina cíclica. Es decir, el efecto de prevención de la transferencia de pigmento y absorbente de ultravioleta en la capa coloreada al interior del envase de plástico coloreado, el efecto de mejorar la resistencia del envase de plástico coloreado y el efecto de mejorar las capacidades de prevención de permeación de agua y gas.

- 35 En la capa de polímero de olefina cíclica formada como capa intermedia, el polietileno puede mezclarse extensivamente de forma adecuada con el fin de mejorar la propiedad de adhesión entre capas y reducir la dureza del envase de plástico coloreado.

- 40 Como polietileno para mezclar extensivamente con la capa de polímero de olefina cíclica formada como capa intermedia, es preferible aquel de densidad comparativamente alta desde el punto de vista de mantener la transparencia del material de plástico multicapa termoplástico. Específicamente, por ejemplo, es favorable un polietileno con una densidad de 0,935 a 0,970 g/cm³. También la proporción de contenido de polietileno es preferiblemente de 5 a 20 partes en peso con respecto al total de 100 partes en peso de capa de polímero de olefina cíclica.

- 45 Pueden citarse también como ejemplos de material de plástico que forma la capa coloreada y de pigmento, absorbente de ultravioleta y otros aditivos contenidos en la capa coloreada, en el caso en que la capa coloreada sea la capa que forma la capa intermedia del envase de plástico coloreado, los mismos ejemplos que los dados anteriormente.

- 50 Puede laminarse según sea necesario una capa tal como una capa adhesiva, una capa de barrera de gas, una capa de absorción de oxígeno, una capa sellante, etc. sobre el material de plástico multicapa termoplástico.

- 55 Como ejemplo de capa adhesiva, puede citarse una capa formada por una resina adhesiva, tal como un polietileno modificado con ácido carboxílico insaturado, un copolímero de etileno-ácido acrílico, un copolímero de etileno-acetato de vinilo, etc. Como otro ejemplo de capa adhesiva, puede citarse una capa formada por un polietileno de baja densidad, en particular un polietileno polimerizado usando un catalizador de metaloceno u otro catalizador de sitio único y que tiene una densidad de 0,890 a 0,920 g/cm³.

- 60 En el envase de plástico coloreado, el grosor T de la capa coloreada se fija en 50 a 1000 µm.

- 65 Cuando el grosor T de la capa coloreada cae por debajo de 50 µm, se vuelve difícil mezclar extensivamente el pigmento y el absorbente de ultravioleta con la capa coloreada en cantidades adecuadas para exhibir las acciones y efectos de la presente invención. A la inversa, cuando el grosor T de la capa coloreada supera 1000 µm, el grosor del material de plástico multicapa termoplástico se vuelve demasiado grande en conjunto y se degradan la moldeabilidad y propiedades de manejo del envase de plástico coloreado.

Especialmente dentro del intervalo anterior, el grosor T de la capa coloreada es preferiblemente de 50 a 400 μm , y más preferiblemente de 50 a 300 μm . En particular, es preferible que el grosor T de la capa coloreada sea de 50 a 300 μm en el caso en que el envase de plástico coloreado sea una ampolla de plástico coloreado.

5 En el envase de plástico coloreado, el producto PT de proporción de contenido P (% en peso) de pigmento en la capa coloreada y grosor T (μm) de la capa coloreada se fija para satisfacer la fórmula (1) siguiente:

$$1 \leq PT \leq 150 \quad (1)$$

10 Al fijar el producto UT de proporción de contenido U (% en peso) de absorbente de ultravioleta en la capa coloreada y grosor T (μm) de la capa coloreada en el intervalo descrito a continuación, fijando el valor del producto PT en el intervalo de la fórmula (1), las longitudes de onda de la región ultravioleta pueden bloquearse eficazmente manteniendo una visibilidad apropiada del interior del envase. Por otro lado, cuando el valor del producto PT cae por debajo del intervalo anterior, el efecto de bloqueo de longitudes de onda de la región ultravioleta se vuelve inadecuado. A la inversa, cuando el valor de PT supera el intervalo anterior, se vuelve difícil comprobar las condiciones del interior del envase de plástico coloreado.

15 Especialmente en el intervalo anterior, el valor del producto PT es preferiblemente de 5 a 120, y más preferiblemente de 5 a 60.

Aunque la cantidad de mezclado extensivo de colorante en la capa coloreada no está limitada en particular, además de fijarse para satisfacer el intervalo de fórmula (1) en relación con el grosor T de la capa coloreada, es preferible desde el punto de vista de la dispersabilidad en la capa coloreada, etc. que la proporción de contenido en la capa coloreada sea, por ejemplo, de 0,01 a 0,4 % en peso.

25 En el envase de plástico coloreado, el producto UT de proporción de contenido U (% en peso) del absorbente de ultravioleta en la capa coloreada y grosor T (μm) de la capa coloreada se fija para satisfacer la fórmula (2) siguiente cuando el producto PT de proporción de contenido P (% en peso) del pigmento en la capa coloreada y grosor T (μm) de la capa coloreada supera 20 y, para satisfacer la fórmula (3) siguiente cuando el producto PT no es de más de 20.

$$5 \leq UT \leq 160 \quad (2)$$

$$20 \leq UT \leq 160 \quad (3)$$

35 Al fijar que el valor del producto PT esté dentro del intervalo de la fórmula (1), fijando el valor del producto UT para estar dentro del intervalo de la fórmula (2) o fórmula (3), pueden bloquearse eficazmente las longitudes de onda de la región ultravioleta, manteniendo una visibilidad apropiada del interior del envase.

40 Por otra parte, cuando el valor del producto UT cae por debajo del intervalo de la fórmula (2), cuando el producto PT supera 20 o cae por debajo del intervalo de la fórmula (3) o cuando el producto PT no es de más de 20, el efecto de bloqueo de longitudes de onda de la región ultravioleta se vuelve inadecuado. A la inversa, cuando el valor de UT supera el intervalo anterior, la dispersabilidad del absorbente de ultravioleta en la capa coloreada puede degradarse.

45 Especialmente dentro del intervalo anterior, el valor del producto UT, en el caso en que el producto PT supere 20, es preferiblemente de 5 a 120, y más preferiblemente de 10 a 100.

Por otro lado, especialmente dentro del intervalo anterior, el valor del producto UT en el caso en que el producto PT sea de no más de 20, es preferiblemente de 30 a 160 y más preferiblemente de 35 a 160.

50 Aunque la cantidad de mezclado extensivo del absorbente de ultravioleta en la capa coloreada no está limitada en particular, además de fijarse para satisfacer el intervalo de la fórmula (2) con relación al grosor T de la capa coloreada, es preferible desde el punto de vista de la dispersabilidad en la capa coloreada, etc. que la proporción de contenido en la capa coloreada sea, por ejemplo, de 0,01 a 0,4 % en peso.

55 En el caso de que la superficie del otro lado de la capa coloreada sea una superficie lateral exterior del material de plástico multicapa termoplástico, es decir, cuando la capa coloreada forma la capa externa del envase de plástico coloreado, el cociente U/T de proporción de contenido U (% en peso) del absorbente de ultravioleta en la capa coloreada dividida entre el grosor T (μm) de la capa coloreada satisface preferiblemente la fórmula (4) anterior.

$$U/T \leq 0,004 \quad (4)$$

60 Cuando el cociente U/T supera el intervalo anterior, el absorbente de ultravioleta puede exudar (resudar) de la capa coloreada al exterior del envase de plástico coloreado.

65 Especialmente, dentro del intervalo anterior, el cociente U/T es preferiblemente de no más de 0,0038 y más

preferiblemente de 0,0001 a 0,0038.

Preferiblemente, en el envase de plástico coloreado, los grosores de las capas respectivas además de la capa coloreada se fijan cada uno en el intervalo de 10 a 50 % con respecto a la totalidad de las capas formadas por el material de plástico multicapa termoplástico. Las proporciones de los grosores de las capas respectivas pueden fijarse como sea adecuado según el tipo y la cantidad de almacenamiento de los contenidos almacenados en el envase de plástico multicapa, etc.

El grosor del material de plástico multicapa termoplástico en conjunto se fija como sea adecuado según el uso del envase de plástico multicapa, el tipo y cantidad de almacenamiento de los contenidos almacenados, etc., y aunque no está limitado en particular, es preferiblemente por ejemplo de 300 a 1500 μm , y más preferiblemente de 400 a 1200 μm .

El fármaco contenido en el envase de plástico coloreado no está limitado en particular, y puede citarse como ejemplo preferible una disolución acuosa de ozagrel de sodio.

La forma del envase de plástico coloreado no está limitada en particular, y pueden citarse como ejemplos ampollas, envases de bolsa flexibles, frascos. etc.

La FIG. 11 es una vista frontal de un ejemplo de una ampolla de plástico coloreado, la FIG. 12 es una vista lateral de la misma, la FIG. 13 es una vista en plano de la misma, la FIG. 14 es una vista desde debajo de la misma y la FIG. 15 es una vista en sección lateral de la misma.

Como se muestra en la FIG. 11 y la FIG. 12, la ampolla de plástico coloreado incluye una parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 111 conformada con forma de fondo cilíndrico y que es para almacenar una disolución de fármaco, un tubo de descarga de la disolución de fármaco 112 en comunicación con un extremo abierto 111a de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 111 y que se extiende hacia un lado, y una parte superior 113 que cierra un extremo de un lado del tubo de descarga de la disolución de fármaco 112, y el tubo de descarga de la disolución de fármaco 112 incluye una parte frágil 114 conformada para tener un grosor fino a lo largo de la dirección circular.

La parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 111 tiene el extremo abierto 111a conformado en un extremo del lado opuesto a la parte inferior 116 en dirección longitudinal que se extiende a lo largo del eje central 115 de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 111, y tiene una parte de hombro 117 que se reduce en diámetro desde el lado de la parte inferior 116 hacia el lado del extremo abierto 111a (hacia el primer lado), en las cercanías del extremo abierto 111a.

Aunque, como se muestra en la FIG. 13 y FIG. 14, la forma de sección transversal de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 111 se conforma para ser circular en una vista en planta o vista desde abajo, la forma de sección transversal de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 111 no está limitada a la misma, y puede conformarse, por ejemplo, para ser elíptica.

Con referencia de nuevo a las FIG. 11 y FIG. 12, el tubo de descarga de la disolución de fármaco 112 está conformado para continuar desde el extremo abierto 111a de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 111 y extenderse a lo largo de la dirección axial del eje central 115 de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 111, con el mismo eje que el eje central 115 como su eje central. En el extremo del primer lado del tubo de descarga de la disolución de fármaco 112 (es decir, el extremo del tubo de descarga de la disolución de fármaco 112 en el lado opuesto al lado de extremo abierto 111a de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 111), se conforma la parte superior 113 que continúa desde el extremo del primer lado y sella el tubo de descarga de la disolución de fármaco 112.

El tubo de descarga de la disolución de fármaco 112 tiene preferiblemente un diámetro interior que se adapta a una boquilla de una jeringuilla para succionar la disolución de fármaco dentro de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 111 cuando la boquilla se inserta de modo que la boquilla se fija en un estado estable, y preferiblemente tiene una longitud adecuada en la dirección axial del tubo de descarga de la disolución de fármaco 112 entre la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 111 y la parte superior 113.

La parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 111, el tubo de descarga de la disolución de fármaco 112 y la parte superior 113 son mutuamente continuos, integrales y forman una región cerrada para almacenar y sellar la disolución de fármaco.

También el tubo de descarga de la disolución de fármaco 112 tiene la parte frágil 114, conformada para tener un grosor fino a lo largo de la dirección circular del tubo de descarga de la disolución de fármaco 112 en una porción sustancialmente media entre el extremo abierto 111a y la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 111 y el extremo del primer lado del tubo de descarga de la disolución de fármaco 112 (véase la FIG. 15).

La parte frágil 114 puede retorcerse o partirse así y abrirse por rotura fácilmente sujetando la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 111 y el lado de la parte superior 113 del tubo de descarga de la disolución de fármaco 112 y retorciendo o doblando estas partes una con respecto a otra. La ampolla de plástico 110 puede abrirse así.

5

También el tubo de descarga de la disolución de fármaco 112 se abre así y puede insertarse una boquilla de una jeringuilla no ilustrada en una abertura formada de esta manera para recoger la disolución de fármaco almacenada en la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 111. La jeringuilla se usa, por ejemplo, insertando su boquilla, sin aguja de inyección unida a la punta de la boquilla, en la abertura del tubo de descarga de la disolución de fármaco 112 y succionando la disolución de fármaco almacenada dentro de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 111.

Como se muestra en la FIG. 11 y la FIG. 12, la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 111 tiene, sobre la superficie periférica exterior 123 de la misma, un saliente 124 que se extiende a lo largo de la dirección axial del eje central 115 y sobresale hacia fuera en dirección radial desde la superficie periférica exterior 123 de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 111 en posiciones opuestas entre sí a través del eje central 115 de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 111. También la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 111 tiene, en la parte inferior 116 de la misma, un saliente 125 que sobresale hacia fuera desde la parte inferior 116, y el saliente 124 sobre la superficie periférica exterior 123 y el saliente 125 sobre la parte inferior son mutuamente continuos.

Al formarse los salientes 124 y 125 mutuamente continuos sobre la superficie periférica exterior 123 de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 111, se confiere a la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 111 rigidez y se consigue el mantenimiento de forma de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 111.

Como se muestra en la FIG. 11 y la FIG. 12, sobre la superficie periférica exterior 126 del tubo de descarga de la disolución de fármaco 112 se proporciona una lengüeta 128 que sobresale por el lado exterior del tubo de descarga de la disolución de fármaco 112 como continuación de la porción de tubo de descarga de la disolución de fármaco 112 en la parte superior 113 respecto a la parte frágil 114 y que sobresale por el lado exterior de la parte superior 113 como continuación de la superficie exterior 127 de la parte superior 113.

La lengüeta 128 formada de esta manera continuamente entre el lado de la parte superior 113 respecto a la parte frágil 114 del tubo de descarga de la disolución de fármaco 112 y la parte superior 113, la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 111 y el tubo de descarga de la disolución de fármaco 112, hace improbable que se deformen cuando la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 111 y el lado de la parte superior 113 del tubo de descarga de la disolución de fármaco 112 se sujetan y retuercen o doblan uno con respecto a otro. También la operación de apertura de la ampolla de plástico coloreado 110 por retorcimiento o partimiento de la parte frágil 114 del tubo de descarga de la disolución de fármaco 112 puede efectuarse así fácil y sin embargo fiablemente.

35

La lengüeta 128 incluye una parte plana 129 y una parte biselada 130 formada en la periferia de la parte plana 129, y el interior de la lengüeta 128 forma una porción gruesa hueca. Se mantiene así la rigidez de la lengüeta 128 misma, y puede suprimirse la deformación de la lengüeta 128 cuando se sujeta la lengüeta 128 para abrir la ampolla de plástico 110.

40

También como se muestra en la FIG. 11 y la FIG. 12, se proporcionan los miembros de refuerzo 131, que sobresalen respectivamente de los lados exteriores del tubo de descarga de la disolución de fármaco 112 y la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 111 y están mutuamente conectados, en la superficie periférica exterior de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 111 en la parte de hombro 117 y en la superficie periférica exterior 126 del tubo de descarga de la disolución de fármaco 112, en el lado de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 111 respecto a la parte frágil 114.

Al estar conformados continuamente los miembros de refuerzo 131 extendiéndose por la porción del tubo de descarga de la disolución de fármaco 112 por el lado de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 111 respecto a la parte frágil 114 y la parte de hombro 117 de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 111, mejora significativamente la rigidez entre la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 111 y el tubo de descarga de la disolución de fármaco 112.

Se hace así improbable que se rompa el tubo de descarga de la disolución de fármaco 112 que sobresale de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 111, por ejemplo, durante el transporte y manejo de la ampolla de plástico coloreado 110.

También la operación de apertura de la ampolla de plástico coloreado 110 puede efectuarse fácil y sin embargo fiablemente, porque pueden fijarse fácilmente los dedos sobre los miembros de refuerzo 131 en el proceso de pinzamiento de la lengüeta 128 y retorcimiento o partimiento, y se proporciona también una acción preventiva de giro fiable.

65

Cada miembro de refuerzo 131 incluye una parte plana 132 y una parte biselada 133 formada en la periferia de la parte plana 132, y el interior de la lengüeta 128 forma una porción gruesa hueca. La rigidez de cada miembro de refuerzo 131 mismo se mantiene así, mejorando adicionalmente el efecto reforzante, y puede suprimirse la deformación de los miembros de refuerzo 131 cuando se sujetan los miembros de refuerzo 131 para abrir la ampolla de plástico coloreado 110. Además, puede hacerse un buen contacto con los miembros de refuerzo 131 con los dedos cuando se retuerce la lengüeta 128.

La lengüeta 128 y los miembros de refuerzo 131 pueden moldearse junto con las partes respectivas de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 111, el tubo de descarga de la disolución de fármaco 112 y la parte superior 113 durante la fabricación de la ampolla de plástico coloreado 110.

La ampolla de plástico coloreado 110 puede fabricarse, por ejemplo, mediante un procedimiento de moldeo que combina el llamado procedimiento de soplado-llenado-sellado y un procedimiento de moldeo por soplado multicapa.

Específicamente, se moldea por extrusión en primer lugar el material de plástico multicapa para preparar un parisón de estructura multicapa en que las capas respectivas se funden mutuamente y se laminan.

Es decir, el material de plástico multicapa termoplástico que incluye la capa coloreada que contiene el pigmento y el absorbente de ultravioleta y la capa interna laminada directamente o a través de una capa intermedia sobre la primera superficie lateral de la capa coloreada, y en que el grosor T de la capa coloreada se fija en el intervalo de 50 a 1000 μm , el producto PT de la proporción de contenido P (% en peso) del pigmento en la capa coloreada y el grosor T (μm) de la capa coloreada satisface la fórmula (1) siguiente, y el producto UT de la proporción de contenido U (% en peso) del absorbente de ultravioleta en la capa coloreada y el grosor T (μm) de la capa coloreada satisface la fórmula (2) siguiente cuando el producto P supera 20 y satisface la fórmula (3) siguiente cuando el producto PT no es más de 20, se moldea por extrusión para preparar el parisón de estructura multicapa en que las capas respectivas se fusionan e integran mutuamente.

$$1 \leq PT \leq 150 \quad (1)$$

$$5 \leq UT \leq 160 \quad (2)$$

$$20 \leq UT \leq 160 \quad (3)$$

El parisón multicapa así obtenido se empareda entonces en un molde partido y se forman las partes respectivas de parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 111, tubo de descarga de la disolución de fármaco 112 y miembros de refuerzo 131 (etapa de soplado), se llena el interior de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 111 con la disolución de fármaco (etapa de llenado) y se forman la parte superior 113 y la lengüeta 128 emparedando adicionalmente con un molde partido, formando una región cerrada compuesta por la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 111, el tubo de descarga de la disolución de fármaco 112 y la parte superior 113 (etapa de sellado), y se obtiene así la ampolla de plástico coloreado sellada 110 llenada con la disolución de fármaco.

El parisón de estructura multicapa puede prepararse según un procedimiento convencional para moldeo por soplado multicapa. El extrusor, forma del troquel y condiciones de moldeo del parisón de estructura multicapa, etc., no están limitados en particular, y estos pueden fijarse como sea adecuado de acuerdo con el procedimiento convencional de moldeo por soplado multicapa.

Puede llevarse a cabo también la fabricación de la ampolla de plástico mediante el procedimiento de soplado-relleno-sellado, usando el parisón de estructura multicapa, de la misma manera que en la fabricación de una ampolla de plástico por el procedimiento de BFS usando un parisón con una estructura monocapa con excepción de la diferencia en la estructura de capas del parisón (diferencias en el número de extrusores y las estructuras de los troqueles para formar el parisón). Las capas respectivas de la película multicapa pueden fusionarse mutuamente y laminarse como se menciona anteriormente o pueden adherirse mutuamente por capas interpuestas compuestas por resina adhesiva entre las capas respectivas

El grosor de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco de la ampolla de plástico coloreado 110 es preferiblemente de 300 a 1500 μm desde el punto de vista de bloquear eficazmente la entrada de rayos de luz de la región ultravioleta al interior desde el exterior de la ampolla de plástico coloreado 110.

La ampolla de plástico coloreado (envase de plástico coloreado) 110 puede moldearse mediante cualquiera de diversos procedimientos. Entre estos, puede citarse como procedimiento preferible el procedimiento de soplado-llenado-sellado.

Con el envase de plástico coloreado, al mezclar extensivamente el pigmento y el absorbente de ultravioleta en intervalos específicos, puede conferirse un rendimiento tal que la transmitancia de rayos de luz de 200 a 380 nm de longitud de onda no sea de más de un 5 % y la transmitancia de rayos de luz de 600 nm de longitud de onda no sea de más de un 40 % sin causar problemas tales como resudación, etc. La ampolla de plástico según la presente

invención puede usarse por tanto ampliamente, por ejemplo, en aplicaciones médicas y es especialmente adecuada para el almacenamiento de agentes farmacológicos fotodegradables, específicamente una disolución acuosa de ozagrel de sodio, etc.

- 5 Aunque se han descrito anteriormente realizaciones de la presente invención, las realizaciones de la presente invención no están limitadas a las mismas y pueden hacerse cambios de diseño como sea adecuado dentro del alcance de la presente invención como se reivindica.

EJEMPLOS

10

Aunque la presente invención se describirá ahora basándose en ejemplos y ejemplos comparativos, la presente invención no está limitada a los ejemplos.

Fabricación y evaluación de la propiedad de apertura de ampollas de plástico

15

Ejemplos 1-1 a 1-6 y ejemplos comparativos 1-1 a 1-2

(1) Fabricación de ampollas de plástico

- 20 Los materiales de formación de películas multicapa son los siguientes.

COC1: Copolímero de olefina cíclica (copolímero basado en etileno-tetraciclododeceno), temperatura de transición vítrea (Tg): 70 °C, elaborado por Mitsui Chemicals, Inc., nombre comercial: "APEL™ APL8008T".

- 25 COC2: Copolímero de olefina cíclica (copolímero basado en etileno-tetraciclododeceno), Tg: 80 °C, elaborado por Mitsui Chemicals, Inc., nombre comercial: "APEL™ APL6509T".

COC3: Copolímero de olefina cíclica (copolímero basado en etileno-tetraciclododeceno), Tg: 105 °C, elaborado por Mitsui Chemicals, Inc., nombre comercial: "APEL™ APL6011T".

30

COP1: Polímero basado en olefina cíclica (producto hidrogenado de un polímero basado en norborneno de anillo abierto), Tg: 70 °C, elaborado por Zeon Corp., nombre comercial: "Zeonoa™ 750R".

- 35 COP2: Polímero basado en olefina cíclica (producto hidrogenado de un polímero basado en norborneno de anillo abierto), Tg: 102 °C, elaborado por Zeon Corp., nombre comercial: "Zeonoa™ 1020R".

PE1: Polietileno de alta presión y baja densidad, densidad: 0,928g/cm³, elaborado por Ube-Maruzen Polyethylene Co., Ltd., nombre comercial: "polietileno DBE™ B128H".

- 40 PE2: PEI con el absorbente de ultravioleta (2-(2'-hidroxi-3'-*terc*-butil-5'-metilfenol)-5-clorobenzotriazol, elaborado por Ciba Specialty Chemicals Inc., nombre comercial: "Tinuvin™ 326") y micropartículas de óxido de cinc (diámetro medio de partícula: 30 μm) mezcladas extensivamente con el mismo, ajustando la proporción de contenido del absorbente de ultravioleta a 0,218 % en peso y ajustando la proporción de contenido de las micropartículas de óxido de cinc a 0,182 % en peso.

45

PE3: PEI con el absorbente de ultravioleta (nombre comercial: "Ciba Tinuvin™ 326"), mezclado extensivamente con el mismo, ajustando la proporción de contenido del absorbente de ultravioleta a 0,24 % en peso.

- 50 PE4: Polietileno de alta densidad, densidad: 0,940 g/cm³, preparado por Prime Polymer Co., Ltd., nombre comercial: "Ultzex™ Uz4020B".

PE5: Polietileno de alta densidad, densidad: 0,965 g/cm³, preparado por Prime Polymer Co., Ltd., nombre comercial: "Neozex™ Nz6S150B".

- 55 PE6: Polietileno de cadena lineal de baja densidad polimerizado por un catalizador basado en metalloceno, densidad: 0.903 g/cm³, elaborado por Prime Polymer Co., Ltd., nombre comercial: "Evolue™ SP5010B".

Ejemplo 1-1

- 60 Se fabricó una ampolla de plástico para una cantidad de almacenamiento de 2,5 ml y que tenía la forma mostrada en las FIG. 1 a FIG. 7 mediante el procedimiento de soplado-llenado-sellado. Se llenó con 2,5 ml de disolución salina fisiológica y se selló dentro de la ampolla de plástico.

- 65 También para formar la ampolla de plástico, se usó un material de plástico multicapa (grosor total: 640 μm) con una estructura de cinco capas que incluye una capa externa 20 (grosor: 200 μm) compuesta por PE2, una capa adhesiva 22 (grosor: 20 μm) compuesta por PE6 y conformada sobre una superficie lateral de la capa externa 20, una capa

intermedia 18 (grosor: 200 μm) compuesta por COC1 (Tg: 70 °C) y laminada sobre el lado de la capa adhesiva 22 de la capa externa 20, una capa adhesiva 21 (grosor: 20 μm) compuesta por PE6 y conformada sobre la superficie de la capa intermedia 18 por el lado opuesto a la superficie de laminación de la capa externa 20, y una capa interna 19 (grosor: 200 μm) compuesta por PE1 y laminada sobre el lado de la capa adhesiva 21 de la capa intermedia 18. Los grosores de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11 de la ampolla de plástico 10 se indican como grosor total del material de plástico multicapa y los grosores de las capas respectivas (capa intermedia 18, capa interna 19, capa externa 20 y capas adhesivas respectivas 21 y 22) (se aplica lo mismo de aquí en adelante).

Ejemplo 1-2

10 Además de usar una capa (grosor: 200 μm) formada por COC2 (Tg: 80 °C) en lugar de la capa formada por COC1 como capa intermedia 18, se fabricó una ampolla de plástico llenada con disolución salina fisiológica y sellada en la misma de la misma manera que en el ejemplo 1-1.

15 Ejemplo 1-3

Además de usar una capa (grosor: 200 μm) formada por PE3 en lugar de la capa formada por PE2 como capa externa 20 y de usar una capa (grosor: 200 μm) formada por COP1 (Tg: 70 °C) en lugar de la capa formada por COC1 como capa intermedia 18, se fabricó una ampolla de plástico llenada con disolución salina fisiológica y sellada en la misma de la misma manera que en el ejemplo 1-1.

Ejemplo 1-4

25 Además de usar una capa (grosor: 200 μm) formada por una resina mixta en que se mezclan COC1 (Tg: 70 °C) y PE4 a una relación de 3:1 (relación en peso), en lugar de la capa formada por COC1 como capa intermedia 18, se fabricó una ampolla de plástico llenada con disolución salina fisiológica y sellada en la misma de la misma manera que en el ejemplo 1-1.

Ejemplo 1-5

30 Además de usar una capa (grosor: 200 μm) formada por una resina mixta en que se mezclan COP1 (Tg: 70 °C) y PE5 a una relación de 3:1 (relación en peso), en lugar de la capa formada por COC1 como capa intermedia 18, se fabricó una ampolla de plástico llenada con disolución salina fisiológica y sellada en la misma de la misma manera que en el ejemplo 1-1.

35 Ejemplo 1-6

40 Además de usar una capa (grosor: 200 μm) formada por una resina mixta en que se mezclan COP1 (Tg: 70 °C) y PE1 a una relación de 19:1 (relación en peso), en lugar de la capa formada por COC1 como capa intermedia 18, se fabricó una ampolla de plástico llenada con disolución salina fisiológica y sellada en la misma de la misma manera que en el ejemplo 1-1.

Ejemplo comparativo 1-1

45 Además de usar una capa (grosor: 200 μm) formada por COC3 (Tg: 105 °C) en lugar de la capa formada por COC1 como capa intermedia 18, se fabricó una ampolla de plástico llenada con disolución salina fisiológica y sellada en la misma de la misma manera que en el ejemplo 1-1.

Ejemplo comparativo 1-2

50 Además de usar una capa (grosor: 200 μm) formada por COP2 (Tg: 102 °C) en lugar de la capa formada por COC1 como capa intermedia 18, se fabricó una ampolla de plástico llenada con disolución salina fisiológica y sellada en la misma de la misma manera que en el ejemplo 1-1.

55 Se muestran en la Tabla 1 las disposiciones de capa de las ampollas de plástico fabricadas en los ejemplos 1-1 a 1-6 y los ejemplos comparativos 1-1 a 1-2.

[Tabla 1]

	Capa externa 20	Capa adhesiva 22	Capa intermedia 18	Capa adhesiva 21	Capa interna 19	Grosor total (μm)
Ejemplo 1-1	PE2 200 μm	PE6 20 μm	COC1 200 μm	PE6 20 μm	PE1 200 μm	640
Ejemplo 1-2	PE2 200 μm	PE6 20 μm	COC2 200 μm	PE6 20 μm	PE1 200 μm	640
Ejemplo 1-3	PE3 200 μm	PE6 20 μm	COP1 200 μm	PE6 20 μm	PE1 200 μm	640
Ejemplo 1-4	PE2 200 μm	PE6 20 μm	COC1 + PE4 (3:1) 200 μm	PE6 20 μm	PE1 200 μm	640
Ejemplo 1-5	PE2 200 μm	PE6 20 μm	COP1 + PE5 (3:1) 200 μm	PE6 20 μm	PE1 200 μm	640
Ejemplo 1-6	PE2 200 μm	PE6 20 μm	COP1 + PE1 (19:1) 200 μm	PE6 20 μm	PE1 200 μm	640
Ejemplo comparativo 1-1	PE2 200 μm	PE6 20 μm	COC3 200 μm	PE6 20 μm	PE1 200 μm	640
Ejemplo comparativo 1-2	PE2 200 μm	PE6 20 μm	COP2 200 μm	PE6 20 μm	PE1 200 μm	640

5 (2) Evaluación de la propiedad de apertura de ampollas de plástico

Con cada una de las ampollas de plástico 10 fabricadas en los ejemplos 1-1 a 1-6 y los ejemplos comparativos 1-1 a 1-2, rellenas con disolución salina fisiológica y selladas con la misma, después de fijar el par de miembros de refuerzo 31 de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11 con una plantilla y sujetar la lengüeta 28 del tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 con una plantilla, se giró la lengüeta 28 alrededor del eje central 15 de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11 y el tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 como eje de rotación y se retorció el lado de la parte superior 13 del tubo de descarga de la disolución de fármaco 12, incluyendo la lengüeta 28, para abrir la ampolla de plástico 10.

15 Se midió aquí la fuerza (Nm) requerida para retorcer el lado de la parte superior 13 del tubo de descarga de la disolución de fármaco 12, incluyendo la lengüeta 28, usando un torsiómetro giratorio. Se muestran los resultados de medida en la Tabla 2.

Se insertó también, después de abrir, una boquilla de una jeringuilla para succionar la disolución salina fisiológica dentro de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11 en la abertura del tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 en el lado continuo con la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11, se dejó entonces la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco 11 con la abertura del tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 hacia abajo y se comprobó la aparición de derrame líquido de la abertura. Se muestran los resultados en la Tabla 2.

25

[Tabla 2]

	Fuerza requerida para abrir (N.m)	Fuerza requerida para abrir por unidad de grosor (N.m/mm)	Derrame líquido
Ejemplo 1-1	0,37	0,58	Sin derrame
Ejemplo 1-2	0,40	0,63	Sin derrame
Ejemplo 1-3	0,35	0,55	Sin derrame
Ejemplo 1-4	0,28	0,44	Sin derrame
Ejemplo 1-5	0,25	0,39	Sin derrame
Ejemplo 1-6	0,32	0,50	Sin derrame
Ejemplo comparativo 1-1	0,44	0,69	Derrames
Ejemplo comparativo 1-2	0,47	0,73	Derrames

5 Como resulta evidente por la Tabla 2, aunque en todas las ampollas de plástico obtenidas en los ejemplos 1-1 a 1-6 el grosor de la capa intermedia 18 es comparativamente grande, la fuerza necesaria para abrir la ampolla de plástico 10 (es decir, para abrir por rotura la parte frágil 14) podía fijarse a un valor pequeño de no más de 0,65 N·m/mm con respecto al grosor del material de plástico multicapa en el tubo de descarga de la disolución de fármaco 12. Tampoco después de abrir, se observó derrame líquido entre la abertura del tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 y la boquilla de la jeringuilla.

Por otra parte, con las ampollas de plástico de los ejemplos comparativos 1-1 y 1-2, en que la temperatura de transición vítrea del (co)polímero basado en olefina cíclica usado para formar la capa intermedia 18 cae fuera del intervalo de 60 a 80 °C, la fuerza necesaria para abrir la ampolla de plástico 10 superaba los 0,65 N·m/mm con respecto al grosor del material de plástico multicapa en el tubo de descarga de la disolución de fármaco 12, y se observó derrame de líquido de la abertura.

Ejemplos 1-7 a 1-9

20 (1) Fabricación de ampollas de plástico

Los materiales que forman las ampollas de plástico (películas multicapa) son los siguientes. Se omiten los materiales que son los mismos que los indicados para los ejemplos 1-1 a 1-6.

25 PP1: Polipropileno, elaborado por Prime Polymer Co., Ltd., nombre comercial: "B205".

TPE1: Elastómero termoplástico (copolímero de polipropileno- α -olefina), elaborado por Mitsui Chemicals, Inc., nombre comercial: "Toughmer™ XM7070".

30 TPE2: Elastómero termoplástico (elastómero de polipropileno de estructura nanocristalina controlada), elaborado por Mitsui Chemicals, Inc., nombre comercial: "NOTIO™ PN-3050".

TPE3: Elastómero termoplástico (elastómero de polipropileno de estructura nanocristalina controlada), elaborado por Mitsui Chemicals, Inc., nombre comercial: "NOTIO™ PN-2070"

35 TPE4 : Elastómero termoplástico (elastómero basado en polietileno), elaborado por Mitsui Chemicals, Inc., nombre comercial: "Toughmer™ A0585X"

Ejemplos 1-7

40 Se fabricó una ampolla de plástico para una cantidad de almacenamiento de 2,5 ml y que tenía la forma mostrada en las FIG. 1 a FIG. 7 mediante el procedimiento de soplado-llenado-sellado, se llenó con 2,5 ml de disolución salina fisiológica y se selló dentro de la ampolla de plástico.

45 Para formar la ampolla de plástico, se usó un material de plástico multicapa (grosor total: 520 μ m) con una estructura de cinco capas que incluye una capa externa 20 (grosor: 150 μ m) compuesta por una resina mixta en que se mezclan PP1 y TPE2 a una relación de 3:2 (relación en peso), una capa adhesiva 22 (grosor: 10 μ m) compuesta por una resina mixta en que se mezclan PE6 y TPE4 a una relación 1:1 (relación en peso) y conformada sobre una superficie lateral de la capa externa 20, una capa intermedia 18 (grosor: 200 μ m) compuesta por COP1 (Tg: 70 °C) y laminada sobre el lado de la capa adhesiva 22 de la capa externa 20, una capa adhesiva 21 (grosor: 10 μ m) compuesta por una resina mixta en que se mezclan PE6 y TPE4 a una relación de 1:1 (relación en peso) y conformada sobre la superficie de la capa intermedia 18 en el lado opuesto a la superficie de laminación de la capa externa 20, y una capa interna 19 (grosor: 150 μ m) compuesta por una resina mixta en que se mezclan PP1 y TPE2

a una relación de 3:2 (relación en peso) y laminada sobre el lado de la capa adhesiva 21 de la capa intermedia 18. En las resinas mixtas, se combinó un agente nucleante (2,2'-metileno-bis-(4,6-di-*terc*-butilfenil)fosfato de sodio, preparado por by ADEKA Corp., nombre de producto: "Adekastab NA-11") a una proporción de 0,2 % en peso con respecto a la totalidad de la resina mixta.

5

Ejemplo 1-8

Además de usar respectivamente capas (grosor: 150 µm) formadas por una resina mixta en que PP1 y TPE3 se mezclan a una relación de 4:1 (relación en peso), en lugar de las capas formadas por la resina mixta que contiene PP1 y TPE2 como capa externa 20 y capa interna 19, se fabricó una ampolla de plástico llenada con disolución salina fisiológica y sellada en la misma de la misma manera que en el ejemplo 1-7.

Ejemplo 1-9

15 Además de usar respectivamente capas (grosor: 150 µm) formadas por una resina mixta en que PP1 y TPE1 se mezclan a una relación de 9:1 (relación en peso), en lugar de las capas formadas por la resina mixta que contiene PP1 y TPE2 como capa externa 20 y capa interna 19, se fabricó una ampolla de plástico llenada con disolución salina fisiológica y sellada con la misma de la misma manera que en el ejemplo 1-7.

20 Se muestran en la Tabla 3 las disposiciones de capas de las ampollas de plástico fabricadas en los ejemplos 1-7 a 1-9.

[Tabla 3]

	Capa externa 20	Capa adhesiva 22	Capa intermedia 18	Capa adhesiva 21	Capa interna 19	Grosor total (µm)
Ejemplo 1-7	PP1 + TPE2 (3:2) 150 µm	PE6 + TPE4 (1:1) 10 µm	COP1 200 µm	PE6 + TPE4 (1:1) 10 µm	PP1 + TPE2 (3:2) 150 µm	520
Ejemplo 1-8	PP1 + TPE3 (4:1) 150 µm	PE6 + TPE4 (1:1) 10 µm	COP1 200 µm	PE6 + TPE4 (1:1) 10 µm	PP1 + TPE3 (4:1) 150 µm	520
Ejemplo 1-9	PP1 + TPE1 (9:1) 150 µm	PE6 + TPE4 (1:1) 10 µm	COP1 200 µm	PE6 + TPE4 (1:1) 10 µm	PP1 + TPE1 (9:1) 150 µm	520

25

(2) Evaluación de la propiedad de apertura de ampollas de plástico

Se efectuó con cada una de las ampollas de plástico fabricadas en los ejemplos 1-7 a 1-9 y llenadas con disolución salina fisiológica y selladas con la misma, la misma evaluación de la propiedad de apertura que se describe anteriormente. Como resultado, con todos los ejemplos 1-7 a 1-9, la fuerza necesaria para abrir la ampolla de plástico 10 (para abrir por rotura la parte frágil 14) podía fijarse a un valor pequeño de no más de 0,40 N·m (no más de 0,65 N·m/mm con respecto al grosor del material de plástico multicapa en el tubo de descarga de la disolución de fármaco 12). Tampoco después de abrir, se observó derrame de líquido entre la abertura del tubo de descarga de la disolución de fármaco 12 y la boquilla de la jeringuilla.

35

Fabricación de ampollas de plástico coloreado y evaluación de las propiedades físicas

Los materiales de resina, pigmento y absorbente de ultravioleta usados en los ejemplos 2-1 a 2-54 y los ejemplos comparativos 2-1 a 2-19 descritos a continuación son los siguientes.

40

PE1: Polietileno de alta presión y baja densidad, densidad: 0,928 g/cm³, elaborado por Ube-Maruzen Polyethylene Co., Ltd., nombre comercial: "polietileno UBE™ B128H".

45

PE4: Polietileno de alta densidad, densidad: 0,940 g/cm³, elaborado por Prime Polymer Co., Ltd., nombre comercial: "Ultzex™ Uz4020B".

PE5: Polietileno de alta densidad, densidad: 0,965 g/cm³, elaborado por Prime Polymer Co., Ltd., nombre comercial: "Neozex™ Nz65150B".

50

PE7: Polietileno de baja densidad adhesivo, densidad: 0,903 g/cm³, elaborado por Prime Polymer Co., Ltd., nombre comercial: "Evolue™ SP0510B".

PP1: Polipropileno elaborado por Prime Polymer Co., Ltd., nombre comercial: "B205".

55

PP2: Elastómero termoplástico basado en poliolefina, elaborado por Mitsui Chemicals, Inc., nombre comercial:

"NOTIO™ PN-3050", igual que TPE2.

PP3: Elastómero termoplástico basado en poliolefina, elaborado por Mitsui Chemicals, Inc., nombre comercial: "Toughmer™ XM7070", igual que TPE1.

5

COC1: Copolímero de olefina cíclica (copolímero basado en etileno-tetraciclododeceno), Tg: 70 °C, elaborado por Mitsui Chemicals, Inc., nombre comercial: "APEL™ APL8008T2.

10 COP1: Polímero basado en olefina cíclica (producto hidrogenado de un polímero basado en norborneno de anillo abierto), Tg: 70 °C, preparado por Zeon Corp., nombre comercial: "Zeonoa™ 750R".

Pigmento: Pigmento amarillo, pigmento amarillo de IC 95.

Absorbente de ultravioleta: elaborado por Ciba Specialty Chemicals Inc., nombre comercial: "Tinuvin™ 326".

15

Ejemplos 2-1 a 2-8 y ejemplos comparativos 2-1 a 2-4

(1) Fabricación de ampollas

20 Se fabricaron ampollas (para un volumen interno de 2,5 ml) que tenían la forma mostrada en la FIG. 8 mediante el procedimiento de soplado-llenado-sellado de materiales de plástico multicapa termoplástico con las disposiciones de capas mostradas en la Tabla 4 o la Tabla 5. Se rellenaron con 2,5 ml de disolución acuosa de ozagrel de sodio al 0,8 % (p/v) y se sellaron dentro de cada ampolla.

25 Los grosores de las capas respectivas de los materiales de plástico multicapa termoplástico mostrados en la Tabla 4 son los grosores en la parte del cuerpo principal (porción de almacenamiento de la disolución de fármaco) de la ampolla. También, con todos los ejemplos 2-1 a 2-8 y ejemplos comparativos 2-1 a 2-4, se dispusieron las capas de polietileno, formada cada una por PE7 y que tienen un grosor de 20 µm, como capas adhesivas respectivamente entre la capa externa y la capa intermedia y entre la capa intermedia y la capa interna.

30

[Tabla 4]

	Capa externa (capa coloreada)	Capa intermedia	Capa interna	Grosor total
Ejemplo 2-1	PE1 T= 100 µm P= 0,63 %, PT= 63 U= 0,4 %, UT= 40 U/T= 0,004	COC1 200 µm	PE1 300 µm	640 µm
Ejemplo 2-2	PE1 T= 200 µm P= 0,06 %, PT= 12 U= 0,24 %, UT= 48 U/T= 0,0012	COP1 200 µm	PE1 200 µm	640 µm
Ejemplo 2-3	PE1 T= 300 µm P= 0,04 %, PT= 12 U= 0,12 %, UT= 36 U/T= 0,0004	COC1 + PE4 (9:1) 200 µm	PE1 100 µm	640 µm
Ejemplo 2-4	PE1 T= 50 µm P= 2,5 %, PT= 125 U= 0,1 %, UT= 5 U/T= 0,002	COP1 + PE4 (3:1) 200 µm	PE1 300 µm	590 µm
Ejemplo 2-5	PE1 T= 300 µm P= 0,04 %, PT= 12 U= 0,4 %, UT= 120 U/T= 0,0013	COP1 + PE4 (4:1) 200 µm	PE1 100 µm	640 µm
Ejemplo 2-6	PE1 T= 100 µm P= 0,04 %, PT= 4 U= 0,38 %, UT= 38 U/T= 0,0038	COC1 200 µm	PE1 200 µm	540 µm
Ejemplo 2-7	PP1 + PP2 (8:2) T= 200 µm	COC1 200 µm	PP1 + PP2 (8:2) 200 µm	640 µm

	P= 0,13 %, PT= 26 U= 0,4 %, UT= 80 U/T= 0,002			
Ejemplo 2-8	PP1 + PP3 (8:2) T= 100 µm P= 0,13 %, PT= 13 U= 0,4 %, UT= 40 U/T= 0,004	COP1 + PE4 (4:1) 250 µm	PP1 + PP3 (8:2) 250 µm	640 µm

[Tabla 5]

	Capa externa (capa coloreada)	Capa intermedia	Capa interna	Grosor total
Ejemplo comparativo 2-1	PE1 T= 40 µm P= 0,13 %, PT= 5,2 U= 0,1 %, UT= 4 U/T= 0,0025	COC1 200 µm	PE1 360 µm	640 µm
Ejemplo comparativo 2-2	PE1 T= 100 µm P= 0,1 %, PT= 10 U= 0,5 %, UT= 50 U/T= 0,005	COC1 200 µm	PE1 300 µm	640 µm
Ejemplo comparativo 2-3	PE1 T= 100 µm P= 2,6 %, PT= 260 U= 0,2 %, UT= 20 U/T= 0,002	COC1 200 µm	PE1 300 µm	640 µm
Ejemplo comparativo 2-4	PE1 T= 100 µm P= 0,0035 %, PT= 0,35 U= 0,13 %, UT= 13 U/T= 0,0013	COC1 200 µm	PE1 300 µm	640 µm

- 5 En la Tabla 4, Tabla 5 y tablas mostradas a continuación, se usan las abreviaturas dadas anteriormente para indicar los materiales de resina que forman las capas respectivas. Para capas compuestas por resinas mixtas, las abreviaturas de los materiales de resina se unen mediante "+", por ejemplo como en "COC1 + PE4". La relación entre paréntesis indicada junto a las abreviaturas que indican la resina mixta es la relación de mezcla (relación en peso) de la resina mixta. Por ejemplo, "COC1+PE4 (9:1)" indica que se usa la resina mixta en que se mezclan COC1 y PE4 a una relación en peso de 9:1.

También después del material de resina (relación de mezcla de la resina mixta) que forma cada capa, se indica el grosor (µm) de la correspondiente capa. Por ejemplo, "PE1 100 µm" indica que la correspondiente capa es una capa de 100 µm de grosor formada por "PE1".

- 15 También en la Tabla 4, Tabla 5 y tablas mostradas a continuación, "P" y "PT" indican respectivamente la proporción de contenido P (% en peso) del pigmento y el producto de la proporción de contenido P (% en peso) del pigmento y el grosor T (µm) de la correspondiente capa coloreada. "U", "UT" y "U/T" indican respectivamente la proporción de contenido U (% en peso) del absorbente de ultravioleta, el producto de la proporción de contenido U (% en peso) del absorbente de ultravioleta y el grosor T (µm), y el cociente de la proporción de contenido U (% en peso) del absorbente de ultravioleta dividido entre el grosor T (µm) de la correspondiente capa coloreada.

(2) Observación de cambios en la apariencia externa de la ampolla

- 25 Con cada una de las ampollas de los ejemplos 2-1 a 2-8 y ejemplos comparativos 2-1 a 2-4 mostrados en la Tabla 4 y la Tabla 5, se comprobó la apariencia externa de la ampolla después de dejar a temperatura ambiente durante 14 días (comprobación de resudación).

Se muestran los resultados en la Tabla 6 siguiente. Con la ampolla del ejemplo comparativo 2, el absorbente de ultravioleta resudó del cuerpo de envase principal y se observó un polvo fino de color blanco en la superficie del envase.

(3) Medida de la proporción de contenido de isómero cis

- 35 Con cada una de las ampollas de los ejemplos y ejemplos comparativos (con la excepción del ejemplo comparativo 2-2, con el que apareció resudación del absorbente de ultravioleta), se midió la proporción de contenido de isómero

cis, que es una sustancia relacionada con ozagrel de sodio, usando cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) después de dejar la ampolla durante 25 días bajo una fuente de luz con una iluminancia de 200 lx (lámpara D65).

Se realizó la medida como sigue. En primer lugar, se recogieron 2,5 ml de la muestra, se diluyeron hasta un volumen total de 40 ml con la fase móvil y se uso esto como disolución de muestra. Se muestrearon 5 µl de la disolución de muestra y se analizaron por el procedimiento de HPLC en las condiciones indicadas a continuación. Se determinaron las áreas de pico respectivas de cada disolución de muestra mediante un procedimiento de integración automatizado y se determinó la cantidad de isómero cis, que es la sustancia relacionada con ozagrel de sodio, mediante un procedimiento de porcentaje del área.

10 Las condiciones de medida de HPLC son las siguientes:

Longitud de onda de medida: 220 nm

Columna: YMC-Pack ODS-A A-302, 150x4,6 mm de DI., S- 5 µm

15 Temperatura de columna: aprox. 25 °C

Fase móvil: disolución mixta de disolución de acetato de amonio al 0,3 %/metanol (4:1)

Caudal: 1,0 ml/minuto

Tiempo de medida: 20 minutos

20 Se muestran en la Tabla 6 los resultados de medida. Como resultado de los análisis, se juzgó fallida una ampolla para la que la proporción de contenido del isómero cis superara el 0,3 %.

(4) Medida de la transmitancia de luz

25 A partir de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco de cada una de las ampollas de los ejemplos y ejemplos comparativos (con la excepción del ejemplo comparativo 2-2 con el que aparecía resudación del absorbente de ultravioleta), se cortó una muestra para transmitancia de luz y, usando esta mezcla, se midieron la transmitancia de rayos de luz de 200 a 380 nm de longitud de onda y la transmitancia de rayos de luz de 600 nm con un espectrofotómetro.

30 Se dejó también como control durante 14 días a temperatura ambiente una ampolla de vidrio de color marrón (para un volumen interno de 2,5 ml) llenada con 2,5 ml de disolución acuosa de ozagrel de sodio al 0,8 % (p/v), y se midió la proporción de contenido de isómero cis después de dejarla de la misma manera que anteriormente.

35 Se muestran en la Tabla 6 siguiente los resultados de medida.

[Tabla 6]

	Apariencia externa de la ampolla (observación resudación)	Proporción de contenido de isómero cis	Transmitancia de luz	
			200-380 nm	600 nm
Ejemplo 2-1	No observada	0,02 %	0,1 máx.	% 49 %
Ejemplo 2-2	No observada	0,12 %	2,5 máx.	% 62 %
Ejemplo 2-3	No observada	0,16 %	3,8 máx.	% 63 %
Ejemplo 2-4	No observada	0,05 %	0,9 máx.	% 41 %
Ejemplo 2-5	No observada	0,05 %	0,2 máx.	% 56 %
Ejemplo 2-6	No observada	0,1 %	3,8 máx.	% 64 %
Ejemplo 2-7	No observada	0,02 %	0,5 máx.	53 %
Ejemplo 2-8	No observada	0,06 %	1,8 máx.	% 63 %
Ejemplo comparativo 2-1	No observada	1,3 %	19 % máx.	74 %
Ejemplo comparativo 2-2	Observada	-	-	-
Ejemplo comparativo 2-3	No observada	0,02 %	0,1 máx.	% 26 %
Ejemplo comparativo 2-4	No observada	0,60 %	7,5 máx.	% 69 %

Control	0,15 %	-	-
---------	--------	---	---

Como se muestra en la Tabla 6, mientras que se obtuvieron resultados equivalentes o mejores a aquellos de la ampolla de vidrio marrón usada como control con respecto a la cantidad de aumento del isómero cis con las ampollas de los ejemplos 2-1 a 2-8, con las ampollas de los ejemplos comparativos 2-1 a 2-4, el contenido de 5 isómero cis se volvió no menos de tres veces mayor que el que la ampolla de vidrio marrón usada como control.

Por otro lado, con la ampolla del ejemplo comparativo 2-3, la transmitancia de rayos de luz de 600 nm era baja y fue difícil observar visualmente la disolución contenida.

10 Ejemplos 2-9 a 2-16

De la misma manera que en el ejemplo 2-1, se fabricaron ampollas de almacenamiento de 2,5 ml de la forma mostrada en la FIG. 8 mediante el procedimiento de soplado-llenado-sellado de materiales de plástico multicapa 15 2,5 ml de la disolución acuosa de ozagrel de sodio al 0,8 % (p/v).

[Tabla 7]

	Capa externa (capa coloreada)	Capa intermedia	Capa interna	Grosor total
Ejemplo 2-9	PE1 T= 100 µm P= 0,63 %, PT= 63 U= 0,4 %, UT= 40 U/T= 0,004	COC1+PE5 (4:1) 200 µm	PE1 300 µm	640 µm
Ejemplo 2-10	PE1 T= 200 µm P= 0,06 %, PT= 12 U= 0,24 %, UT= 48 U/T= 0,0012	COP1+PE5 (4:1) 200 µm	PE1 200 µm	640 µm
Ejemplo 2-11	PE1 T= 300 µm P= 0,04 %, PT= 12 U= 0,12 %, UT= 36 U/T= 0,0004	COC1+PE5 (4:1) 200 µm	PE1 100 µm	640 µm
Ejemplo 2-12	PE1 T= 50 µm P= 2,5 %, PT= 125 U= 0,1 %, UT= 5 U/T= 0,002	COP1+PE5 (4:1) 200 µm	PE1 300 µm	590 µm
Ejemplo 2-13	PE1 T= 300 µm P= 0,04 %, PT= 12 U= 0,4 %, UT= 120 U/T= 0,0013	COP1+PE5 (4:1) 200 µm	PE1 100 µm	640 µm
Ejemplo 2-14	PE1 T= 100 µm P= 0,04 %, PT= 4 U= 0,38 %, UT= 38 U/T= 0,0038	COC1+PE5 (4:1) 200 µm	PE1 200 µm	540 µm
Ejemplo 2-15	PP1+PP2 (8:2) T= 200 µm P= 0,13 %, PT= 26 U= 0,4 %, UT= 80 U/T= 0,002	COP1+PE5 (4:1) 200 µm	PP1+PP2 (8:2) 200 µm	640 µm
Ejemplo 2-16	PP1+PP3 (8:2) T= 100 µm P= 0,13 %, PT= 13 U= 0,4 %, UT= 40 U/T= 0,004	COP1+PE5 (4:1) 250 µm	PP1+PP3 (8:2) 250 µm	640 µm

20 Con los ejemplos 2-9 a 2-16, el material que forma la capa intermedia en los ejemplos 2-1 a 2-8 se cambia a una resina mixta de COC1 o COP1 y PES (relación en peso: 4:1).

Como resultado de la observación de cambios en las apariencias externas de las ampollas de los ejemplos 2-9 a 2-

16 de la misma manera que se describen en (2), no se observó resudado del absorbente de ultravioleta del cuerpo de envase principal en ninguno de los ejemplos.

Ejemplos 2-17 y 2-18

5 De la misma manera que en el ejemplo 2-1, se fabricaron ampollas de almacenamiento de 2,5 ml de la forma mostrada en la FIG. 8 mediante el procedimiento de soplado-llenado-sellado de materiales de plástico multicapa termoplásticos con las disposiciones de capas mostradas en la tabla 8. Se rellenó el interior de cada ampolla con 2,5 ml de disolución acuosa de ozagrel de sodio al 0,8 % (p/v).

10 Se efectuó entonces con las ampollas de los ejemplos 2-17 y 2-18 la observación de los cambios de apariencia externa de la ampolla, la medida de la proporción de contenido de isómero cis y la medida de la transmitancia de luz de la misma manera que se describe en (2) a (4). Se muestran los resultados en la Tabla 9.

15 [Tabla 8]

	Capa externa	Capa intermedia (capa coloreada)	Capa interna	Grosor total
Ejemplo 2-17	PE1 300 µm	PE1 T= 100 µm P= 0,25 %, PT= 25 U= 0,4 %, UT= 40 U/T= 0,004	COP1 200 µm	640 µm
Ejemplo 2-18	PE1 50 µm	PE1 T= 400 µm P= 0,01 %, PT= 4 U= 0,15 %, UT= 60 U/T= 0,000375	COP1 200 µm	690 µm

[Tabla 9]

	Apariencia externa de la ampolla (observación de resudado)	Proporción de contenido de isómero cis	Transmitancia de luz	
			200-380 nm	600 nm
Ejemplo 2-17	No observado	0,04 %	0,8 % máx.	58 %
Ejemplo 2-18	No observado	0,02 %	0,1 % máx.	65 %
Control	-	0,15 %	-	-

20 Como se muestra en la tabla 9, se encontró que los ejemplos 2-17 y 2-18 exhiben el mismo rendimiento que los ejemplos 2-1 a 2-8.

Ejemplos 2-19 a 2-24 y ejemplos comparativos 2-5 a 2-10

25 De la misma manera que en el ejemplo 2,1, se fabricaron ampollas de almacenamiento de 2,5 ml de la forma mostrada en la FIG. 8 mediante el procedimiento de soplado-llenado-sellado de materiales de plástico multicapa termoplásticos con las disposiciones de capas mostradas en la tabla 10 u 11. Se rellenó el interior de cada ampolla con 2,5 ml de disolución acuosa de ozagrel de sodio al 0,8 % (p/v).

30 Se efectuó entonces con las ampollas de los ejemplos 2-19 a 2-24 la observación de los cambios de apariencia externa de la ampolla, la medida de la proporción de contenido de isómero cis y la medida de la transmitancia de luz de la misma manera que se describe en (2) a (4). Se muestran los resultados en la Tabla 12.

35 [Tabla 10]

	Capa externa (capa coloreada)	Capa intermedia	Capa interna	Grosor total
Ejemplo 2-19	PE1 T= 400 µm P= 0,06 %, PT= 24 U= 0,05 %, UT= 20 U/T= 0,000125	COC1 150 µm	PE1 50 µm	640 µm
Ejemplo comparativo 2-5	PE1 T= 400 µm P= 0,0375 %, PT= 15 U= 0,05 %, UT= 20 U/T= 0,000125	COC1 150 µm	PE1 50 µm	640 µm

ES 2 436 022 T3

Ejemplo 2-20	PE1 T= 400 µm P= 0,35 %, PT= 140 U= 0,05 %, UT= 20 U/T= 0,000125	COC1+PE4 (9:1) 150 µm	PE1 50 µm	640 µm
Ejemplo comparativo 2-6	PE1 T= 400 µm P= 0,45 %, PT= 180 U= 0,05 %, UT= 20 U/T= 0,000125	COC1+PE4 (9:1) 150 µm	PE1 50 µm	640 µm
Ejemplo 2-21	PE1 T= 200 µm P= 0,11 %, PT= 22 U= 0,1 %, UT= 20 U/T= 0,0005	COC1 200 µm	PE1 200 µm	640 µm
Ejemplo comparativo 2-7	PE1 T= 200 µm P= 0,075 %, PT= 15 U= 0,1 %, UT= 20 U/T= 0,0005	COC1 200 µm	PE1 200 µm	640 µm

[Tabla 11]

	Capa externa (capa coloreada)	Capa intermedia	Capa interna	Grosor total
Ejemplo 2-22	PE1 T= 200 µm P= 0,7 %, PT= 140 U= 0,1 %, UT= 20 U/T= 0,005	COC1+PE4 (9:1) 200 µm	PE1 200 µm	640 µm
Ejemplo comparativo 2-8	PE1 T= 200 µm P= 1,0 %, PT= 200 U= 0,1 %, UT= 20 U/T= 0,0005	COC1+PE4 (9:1) 200 µm	PE1 200 µm	640 µm
Ejemplo 2-23	PE1 T= 100 µm P= 0,25 %, PT= 25 U= 0,2 %, UT= 20 U/T= 0,002	COC1 200 µm	PE1 300 µm	640 µm
Ejemplo comparativo 2-9	PE1 T= 100 µm P= 0,15 %, PT= 15 U= 0,2 %, UT= 20 U/T= 0,002	COC1 200 µm	PE1 300 µm	640 µm
Ejemplo 2-24	PE1 T= 100 µm P= 1,5 %, PT= 150 U= 0,2 %, UT= 20 U/T= 0,002	COC1+PE4 (9:1) 200 µm	PE1 300 µm	640 µm
Ejemplo comparativo 2-10	PE1 T= 100 µm P= 1,8 %, PT= 180 U= 0,2 %, UT= 20 U/T= 0,002	COC1+PE4 (9:1) 200 µm	PE1 300 µm	640 µm

[Tabla 12]

	Apariencia externa de la ampolla (observación de residuo)	Proporción de contenido de isómero cis	Transmitancia de luz	
			200-380 nm	600 nm
Ejemplo 2-19	No observado	0,28 %	4,3 % máx.	66 %
Ejemplo comparativo 2-5	No observado	0,38 %	5,3 % máx.	66 %
Ejemplo 2-20	No observado	0,02 %	Menos de 0,1 % máx.	42 %
Ejemplo comparativo 2-6	No observado	-	Menos de 0,1 % máx.	27 %
Ejemplo 2-21	No observado	0,29 %	4,3 % máx.	69 %
Ejemplo comparativo 2-7	No observado	0,40 %	5,5 % máx.	66 %
Ejemplo 2-22	No observado	0,03 %	0,3 % máx.	43 %
Ejemplo comparativo 2-8	No observado	-	Menos de 0,1 % máx.	24 %
Ejemplo 2-23	No observado	0,29 %	4,5 % máx.	68 %
Ejemplo comparativo 2-9	No observado	0,41 %	5,7 % máx.	66 %
Ejemplo 2-24	No observado	0,03 %	Menos de 0,1 % máx.	40 %
Ejemplo comparativo 2-10	No observado	-	Menos de 0,1 % máx.	28 %
Control	-	0,15 %	-	-

Como se muestra en la tabla 12, mientras que los ejemplos 2-19 a 2-23, que satisfacen la fórmula (1) y la fórmula (3), exhibían el mismo rendimiento que los ejemplos 2-1 a 2-8, con los ejemplos comparativos 2-5 a 2-10, que no satisfacen la fórmula (3), apareció el problema de que la proporción de contenido de isómero cis aumentaba o el problema de que la transmitancia de luz visible se reducía y hacía difícil la observación visual de la disolución contenida.

10 Ejemplos 2-25 a 2-30

De la misma manera que en el ejemplo 2-1, se fabricaron ampollas de almacenamiento de 2,5 ml de la forma mostrada en la FIG. 8 mediante el procedimiento de soplado-llenado-sellado de materiales de plástico multicapa termoplásticos con las disposiciones de capas mostradas en la tabla 13. Se rellenó el interior de cada ampolla con 2,5 ml de disolución acuosa de ozagrel de sodio al 0,8 % (p/v).

[Tabla 13]

	Capa externa (capa coloreada)	Capa intermedia	Capa interna	Grosor total
Ejemplo 2-25	PE1 T= 400 µm P= 0,06 %, PT= 24 U= 0,05 %, UT= 20 U/T= 0,000125	COC1+PE5 (4:1) 150 µm	PE1 50 µm	640 µm
Ejemplo 2-26	PE1 T= 400 µm P= 0,35 %, PT= 140 U= 0,05 %, UT= 20 U/T= 0,000125	COC1+PE5 (4:1) 150 µm	PE1 50 µm	640 µm
Ejemplo 2-27	PE1 T= 200 µm P= 0,11 %, PT= 22 U= 0,1 %, UT= 20 U/T= 0,0005	COC1+PE5 (4:1) 200 µm	PE1 200 µm	640 µm
Ejemplo 2-28	PE1 T= 200 µm P= 0,7 %, PT= 140 U= 0,1 %, UT= 20 U/T= 0,0005	COC1+PE5 (4:1) 200 µm	PE1 200 µm	640 µm

Ejemplo 2-29	PE1 T= 100 µm P= 0,25 %, PT= 25 U= 0,2 %, UT= 20 U/T= 0,002	COC1+PE5 (4:1) 200 µm	PE1 300 µm	640 µm
Ejemplo 2-30	PE1 T= 100 µm P= 1,5 %, PT= 150 U= 0,2 %, UT= 20 U/T= 0,002	COC1+PE5 (4:1) 200 µm	PE1 300 µm	640 µm

Con los ejemplos 2-25 a 2-30, se cambia el material que forma la capa intermedia en los ejemplos 2-19 a 2-24 a una resina mixta de COC1 y PES (relación en peso: 4:1).

- 5 Como resultado de los cambios observados en las apariencias externas de las ampollas de los ejemplos 2-25 a 2-30 de la misma manera que se describe en (2), no se observó resudado del absorbente de ultravioleta del cuerpo de envase principal en ninguno de los ejemplos.

Ejemplos 2-31 a 2-33 y ejemplos comparativos 2-11 a 2-13

- 10 De la misma manera que en el ejemplo 2-1, se fabricaron ampollas de almacenamiento de 2,5 ml de la forma mostrada en la FIG. 8 mediante el procedimiento de soplado-llenado-sellado de materiales de plástico multicapa termoplásticos con las disposiciones de capas mostradas en la tabla 14. Se rellenó el interior de cada ampolla con 2,5 ml de disolución acuosa de ozagrel de sodio al 0,8 % (p/v).

- 15 Se efectuó entonces con las ampollas de los ejemplos 2-31 a 2-33 la observación de los cambios de apariencia externa de la ampolla, la medida de la proporción de contenido de isómero cis y la medida de la transmitancia de luz de la misma manera que se describe en (2) a (4). Se muestran los resultados en la Tabla 15.

20 [Tabla 14]

	Capa externa (capa coloreada)	Capa intermedia	Capa interna	Grosor total
Ejemplo 2-31	PE1 T= 400 µm P= 0,003 %, PT= 1,2 U= 0,075 %, UT= 30 U/T= 0,0001875	COC1+PE4 (9:1) 150 µm	PE1 50 µm	640 µm
Ejemplo comparativo 2-11	PE1 T= 400 µm P= 0,001 %, PT= 0,4 U= 0,075 %, UT= 30 U/T= 0,0001875	COC1+PE4 (9:1) 150 µm	PE1 50 µm	640 µm
Ejemplo 2-32	PE1 T= 200 µm P= 0,005 %, PT= 1,0 U= 0,15 %, UT= 30 U/T= 0,00075	COC1+PE4 (9:1) 200 µm	PE1 200 µm	640 µm
Ejemplo comparativo 2-12	PE1 T= 200 µm P= 0,002 %, PT= 0,4 U= 0,15 %, UT= 30 U/T= 0,00075	COC1+PE4 (9:1) 200 µm	PE1 200 µm	640 µm
Ejemplo 2-33	PE1 T= 100 µm P= 0,015 %, PT= 1,5 U= 0,3 %, UT= 30 U/T= 0,003	COC1+PE4 (9:1) 200 µm	PE1 200 µm	640 µm
Ejemplo comparativo 2-13	PE1 T= 100 µm P= 0,005 %, PT= 0,5 U= 0,3 %, UT= 30 U/T= 0,003	COC1+PE4 (9:1) 200 µm	PE1 300 µm	640 µm

[Tabla 15]

	Apariencia externa de la ampolla (observación de resudado)	Proporción de contenido de isómero cis	Transmitancia de luz	
			200-380 nm	600 nm
Ejemplo 2-31	No observado	0,27 %	4,8 máx.	% 60 %
Ejemplo comparativo 2-11	No observado	0,45 %	6,8 máx.	% 63 %
Ejemplo 2-32	No observado	0,29 %	4,8 máx.	% 60 %
Ejemplo comparativo 2-12	No observado	0,5 %	6,8 máx.	% 61 %
Ejemplo 2-33	No observado	0,28 %	4,8 máx.	% 58 %
Ejemplo comparativo 2-13	No observado	0,51 %	7,0 máx.	% 60 %
Control	-	0,15 %	-	-

Como se muestra en la Tabla 15, mientras que los ejemplos 2-31 a 2-33, que satisfacen la fórmula (1) y la fórmula (2), exhibían el mismo rendimiento que los ejemplos 2-1 a 2-8, con los ejemplos comparativos 2-11 a 2-13, que no satisfacen la fórmula (1), aparecía el problema de que aumentaba la proporción de contenido de isómero cis o el problema de que se reducía la transmitancia de luz visible, haciendo difícil la observación visual de la disolución contenida.

Ejemplos 2-34 a 2-36

10 De la misma manera que en el ejemplo 2-1, se fabricaron ampollas de almacenamiento de 2,5 ml de la forma mostrada en la FIG. 8 mediante el procedimiento de soplado-llenado-sellado de materiales de plástico multicapa termoplásticos con las disposiciones de capas mostradas en la tabla 16. Se rellenó el interior de cada ampolla con 2,5 ml de disolución acuosa de ozagrel de sodio al 0,8 % (p/v).

15 [Tabla 16]

	Capa externa (capa coloreada)	Capa intermedia	Capa interna	Grosor total
Ejemplo 2-34	PE1 T= 400 µm P= 0,003 %, PT= 1,2 U= 0,075 %, UT= 30 U/T= 0,0001875	COC1+PE5 (4:1) 150 µm	PE1 50 µm	640 µm
Ejemplo 2-35	PE1 T= 200 µm P= 0,005 %, PT= 1,0 U= 0,15 %, UT= 30 U/T= 0,00075	COC1+PE5 (4:1) 200 µm	PE1 200 µm	640 µm
Ejemplo 2-36	PE1 T= 100 µm P= 0,015 %, PT= 1,5 U= 0,3 %, UT= 30 U/T= 0,003	COC1+PE5 (4:1) 200 µm	PE1 300 µm	640 µm

Con los ejemplos 2-34 a 2-36, el material que forma la capa intermedia en los ejemplos 2-31 a 2-33 se cambia a una resina mixta de COC1 y PE5 (relación en peso: 4:1).

20 Como resultado de los cambios observados en las apariencias externas de las ampollas de los ejemplos 2-34 a 2-36 de la misma manera que se describe en (2), no se observó resudado del absorbente de ultravioleta del cuerpo de envase principal en ninguno de los ejemplos.

25 Ejemplos 2-37 a 2-42 y ejemplos comparativos 2-14 a 2-19

De la misma manera que en el ejemplo 2-1, se fabricaron ampollas de almacenamiento de 2,5 ml de la forma mostrada en la FIG. 8 mediante el procedimiento de soplado-llenado-sellado de materiales de plástico multicapa termoplásticos con las disposiciones de capas mostradas en la tabla 17 o la tabla 18. Se rellenó el interior de cada ampolla con 2,5 ml de disolución acuosa de ozagrel de sodio al 0,8 % (p/v).

30 Se efectuó entonces con las ampollas de los ejemplos 2-37 a 2-42 la observación de los cambios de apariencia

externa de la ampolla, la medida de la proporción de contenido de isómero cis y la medida de la transmitancia de luz de la misma manera que se describe en (2) a (4). Se muestran los resultados en la Tabla 19.

[Tabla 17]

5

	Capa externa (capa coloreada)	Capa intermedia	Capa interna	Grosor total
Ejemplo 2-37	PE1 T= 400 µm P= 0,1 %, PT= 40 U= 0,013 %, UT= 5,2 U/T= 0,0000325	COC1+PE4 (9:1) 150 µm	PE1 50 µm	640 µm
Ejemplo comparativo 2-14	PE1 T= 400 µm P= 0,1 %, PT= 40 U= 0,005 %, UT= 2 U/T= 0,0000125	COC1+PE4 (9:1) 150 µm	PE1 50 µm	640 µm
Ejemplo 2-38	PE1 T= 400 µm P= 0,1 %, PT= 40 U= 0,4 %, UT= 160 U/T= 0,001	COC1+PE4 (9:1) 150 µm	PE1 50 µm	640 µm
Ejemplo comparativo 2-15	PE1 T= 400 µm P= 0,1 %, PT= 40 U= 0,5 %, UT= 200 U/T= 0,00125	COC1+PE4 (9:1) 150 µm	PE1 50 µm	640 µm
Ejemplo 2-39	PE1 T= 250 µm P= 0,16 %, PT= 40 U= 0,02 %, UT= 5 U/T= 0,00008	COC1+PE4 (9:1) 200 µm	PE1 150 µm	640 µm
Ejemplo comparativo 2-16	PE1 T= 250 µm P= 0,16 %, PT= 40 U= 0,01 %, UT= 2,5 U/T= 0,00004	COC1+PE4 (9:1) 200 µm	PE1 150 µm	640 µm

[Tabla 18]

	Capa externa (capa coloreada)	Capa intermedia	Capa interna	Grosor total
Ejemplo 2-40	PE1 T= 250 µm P= 0,16 %, PT= 40 U= 0,6 %, UT= 150 U/T= 0,0024	COC1+PE4 (9:1) 200 µm	PE1 150 µm	640 µm
Ejemplo comparativo 2-17	PE1 T= 250 µm P= 0,16 %, PT= 40 U= 0,8 %, UT= 200 U/T= 0,0032	COC1+PE4 (9:1) 200 µm	PE1 150 µm	640 µm
Ejemplo 2-41	PE1 T= 200 µm P= 0,2 %, PT= 40 U= 0,03 %, UT= 6 U/T= 0,00015	COC1+PE4 (9:1) 200 µm	PE1 200 µm	640 µm
Ejemplo comparativo 2-18	PE1 T= 200 µm P= 0,2 %, PT= 40 U= 0,01 %, UT= 2 U/T= 0,00005	COC1+PE4 (9:1) 200 µm	PE1 200 µm	640 µm
Ejemplo 2-42	PE1 T= 200 µm P= 0,2 %, PT= 40 U= 0,7 %, UT= 140 U/T= 0,0035	COC1+PE4 (9:1) 200 µm	PE1 200 µm	640 µm

Ejemplo comparativo 2-19	PE1 T= 200 µm P= 0,2 %, PT= 40 U= 1 %, UT= 200 U/T= 0,005	COC1+PE4 (9:1) 200 µm	PE1 200 µm	640 µm
--------------------------	---	--------------------------	---------------	--------

[Tabla 19]

	Apariencia externa de la ampolla (observación de residado)	Proporción de contenido de isómero cis	Transmitancia de luz	
			200-380 nm	600 nm
Ejemplo 2-37	No observado	0,25 %	4,7 % máx.	58 %
Ejemplo comparativo 2-14	No observado	0,32 %	5,5 % máx.	56 %
Ejemplo 2-38	No observado	0,02 %	Menos de 0,1 % máx.	57 %
Ejemplo comparativo 2-15	No observado	0,02 %	Menos de 0,1 % máx.	57 %
Ejemplo 2-39	No observado	0,27 %	4,8 % máx.	56 %
Ejemplo comparativo 2-16	No observado	0,33 %	5,4 % máx.	53 %
Ejemplo 2-40	No observado	0,02 %	Menos de 0,1 % máx.	56 %
Ejemplo comparativo 2-17	No observado	0,02 %	Menos de 0,1 % máx.	53 %
Ejemplo 2-41	No observado	0,26 %	4,8 % máx.	53 %
Ejemplo comparativo 2-18	No observado	0,5 %	7,9 % máx.	54 %
Ejemplo 2-42	No observado	0,02 %	Menos de 0,1 % máx.	52 %
Ejemplo comparativo 2-19	Observado	-	-	-
Control	-	0,15 %	-	-

5 Como se muestra en la Tabla 19, mientras que los ejemplos 2-37 a 2-42, que satisfacen la fórmula (1) y la fórmula (2), exhibían el mismo rendimiento que los ejemplos 2-1 a 2-18, con los ejemplos comparativos 2-14 a 2-19, que no satisfacen la fórmula (2) apareció el problema de que la proporción de contenido del isómero cis aumentaba o el problema de que la transmitancia de luz visible se reducía, haciendo difícil la observación visual de la disolución contenida.

10

Ejemplos 2-43 a 2-48

De la misma manera que en el ejemplo 2-1, se fabricaron ampollas de almacenamiento de 2,5 ml de la forma mostrada en la FIG. 8 mediante el procedimiento de soplado-llenado-sellado de materiales de plástico multicapa termoplásticos con las disposiciones de capas mostradas en la tabla 20. Se rellenó el interior de cada ampolla con 2,5 ml de disolución acuosa de ozagrel de sodio al 0,8 % (p/v).

15

[Tabla 20]

	Capa externa (capa coloreada)	Capa intermedia	Capa interna	Grosor total
Ejemplo 2-43	PE1 T= 400 µm P= 0,1 %, PT= 40 U= 0,013 %, UT= 5,2 U/T= 0,0000325	COC1+PE5 (4:1) 150 µm	PE1 50 µm	640 µm
Ejemplo 2-44	PE1 T= 400 µm P= 0,1 %, PT= 40 U= 0,4 %, UT= 160	COC1+PE5 (4:1) 150 µm	PE1 50 µm	640 µm

	U/T= 0,001			
Ejemplo 2-45	PE1 T= 250 µm P= 0,16 %, PT= 40 U= 0,02 %, UT= 5 U/T= 0,00008	COC1+PE5 (4:1) 200 µm	PE1 150 µm	640 µm
Ejemplo 2-46	PE1 T= 250 µm P= 0,16 %, PT= 40 U= 0,6 %, UT= 150 U/T= 0,0024	COC1+PE5 (4:1) 200 µm	PE1 150 µm	640 µm
Ejemplo 2-47	PE1 T= 200 µm P= 0,2 %, PT= 40 U= 0,03 %, UT= 6 U/T= 0,00015	COC1+PE5 (4:1) 200 µm	PE1 200 µm	640 µm
Ejemplo 2-48	PE1 T= 200 µm P= 0,2 %, PT= 40 U= 0,7 %, UT= 140 U/T= 0,0035	COC1+PE5 (4:1) 200 µm	PE1 200 µm	640 µm

Con los ejemplos 2-43 a 2-48, el material que forma la capa intermedia de los ejemplos 2-37 a 2-42 cambia a una resina mixta de COC1 y PES (relación en peso: 4:1).

- 5 Como resultado de los cambios observados en las apariencias externas de las ampollas de los ejemplos 2-43 a 2-48 de la misma manera que se describe en (2), no se observó resudado del absorbente de ultravioleta del cuerpo de envase principal en ninguno de los ejemplos.

Ejemplos 2-49 a 2-51

- 10 De la misma manera que en el ejemplo 2-1, se fabricaron ampollas de almacenamiento de 2,5 ml de la forma mostrada en la FIG. 8 mediante el procedimiento de soplado-llenado-sellado de materiales de plástico multicapa termoplásticos con las disposiciones de capas mostradas en la tabla 21. Se rellenó el interior de cada ampolla con 2,5 ml de disolución acuosa de ozagrel de sodio al 0,8 % (p/v).

- 15 Se efectuaron entonces con las ampollas de los ejemplos 2-49 a 2-51 la observación de los cambios de apariencia externa de la ampolla, la medida de la proporción de contenido de isómero cis y la medida de la transmitancia de luz de la misma manera que se describe en (2) a (4). Se muestran los resultados en la Tabla 22.

- 20 [Tabla 21]

	Capa externa (capa coloreada)	Capa intermedia	Capa interna	Grosor total
Ejemplo 2-49	PE1 T= 50 µm P= 3 %, PT= 150 U= 0,2 %, UT= 10 U/T= 0,004	COP1 250 µm	PE1 300 µm	640 µm
Ejemplo 2-50	PE1 T= 100 µm P= 1,5 %, PT= 150 U= 0,4 %, UT= 40 U/T= 0,004	COP1 200 µm	PE1 300 µm	640 µm
Ejemplo 2-51	PE1 T= 200 µm P= 0,75 %, PT= 150 U= 0,7 %, UT= 140 U/T= 0,0035	COP1 200 µm	PE1 200 µm	640 µm

[Tabla 22]

	Apariencia externa de la ampolla (observación de resudado)	Proporción de contenido de isómero cis	Transmitancia de luz	
			200-380 nm	600 nm
Ejemplo 2-	No observado	0,05 %	0,9 % máx.	41 %

49				
Ejemplo 50	2-	No observado	0,03 %	0,1 % máx. 42 %
Ejemplo 51	2-	No observado	0,02 %	Menos de 0,1 % máx. 43 %
Control	-		0,15 %	- -

Como se muestra en la tabla 22, los ejemplos 2-49 a 2-51, que satisfacen la fórmula (1) y fórmula (2), exhibían el mismo rendimiento que los ejemplos 2-1 a 2-8.

5 **Ejemplos 2-52 a 2-54**

De la misma manera que en el ejemplo 2-1, se fabricaron ampollas de almacenamiento de 2,5 ml de la forma mostrada en la FIG. 8 mediante el procedimiento de soplado-llenado-sellado de materiales de plástico multicapa termoplásticos con las disposiciones de capas mostradas en la tabla 23. Se rellenó el interior de cada ampolla con 10 2,5 ml de disolución acuosa de ozagrel de sodio al 0,8 % (p/v).

[Tabla 23]

	Capa externa (capa coloreada)	Capa intermedia	Capa interna	Grosor total
Ejemplo 2-52	PE1 T= 50 µm P= 3 %, PT= 150 U= 0,2 %, UT= 10 U/T= 0,004	COP1+PE5 (4:1) 250 µm	PE1 300 µm	640 µm
Ejemplo 2-53	PE1 T= 100 µm P= 1,5 %, PT= 150 U= 0,4 %, UT= 40 U/T= 0,004	COP1+PE5 (4:1) 200 µm	PE1 300 µm	640 µm
Ejemplo 2-54	PE1 T= 200 µm P= 0,75 %, PT= 150 U= 0,7 %, UT= 140 U/T= 0,0035	COP1+PE5 (4:1) 200 µm	PE1 200 µm	640 µm

15 Con los ejemplos 2-52 a 2-54, el material que forma la capa intermedia de los ejemplos 2-49 a 2-51 se cambia a una resina mixta de COP1 y PE5 (relación en peso 4:1).

Como resultado de los cambios observados en las apariencias externas de las ampollas de los ejemplos 2-52 a 2-54, de la misma manera que se describe en (2), no se observó resudado del absorbente de ultravioleta del cuerpo 20 de envase principal en ninguno de los ejemplos.

Aunque la presente invención se ha presentado anteriormente a modo de realizaciones ilustrativas de la presente invención, estas son simplemente ejemplos y no deben interpretarse restrictivamente. Los ejemplos de modificación de la presente invención que son obvios para los especialistas en el campo de la materia de la invención están 25 incluidos dentro del alcance de las reivindicaciones dadas a continuación.

Aplicabilidad industrial

La ampolla de plástico según la presente invención es favorable, por ejemplo, como ampolla de plástico para 30 almacenar y sellar una disolución de fármaco de manera estéril, y es especialmente favorable como ampolla de plástico formada mediante el procedimiento de soplado-llenado-sellado.

También el envase de plástico coloreado es favorable como envase de plástico para bloquear eficazmente la entrada de rayos de luz de la región ultravioleta del exterior al interior del envase, manteniendo la visibilidad con 35 respecto al interior del envase, y es especialmente favorable como envase de plástico para almacenar un agente farmacológico que se descompone o degrada fácilmente por rayos ultravioletas.

REIVINDICACIONES

1. Una ampolla de plástico que comprende:
- 5 una parte de almacenamiento de la disolución de fármaco (11, 111) para almacenar una disolución de fármaco;
- un tubo de descarga de la disolución de fármaco (12, 112) en comunicación con la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco y que se extiende hacia un lado; y
- 10 una parte superior (13, 113) que cierra el extremo del primer lado del tubo de descarga de la disolución de fármaco;
- en la que el tubo de descarga de la disolución de fármaco (12, 112) comprende una parte frágil (14, 114) conformada para tener un grosor menor a lo largo de la dirección circular que las partes del tubo de descarga de la disolución de fármaco (12, 112) por encima y por debajo de la parte frágil (14, 114), y
- 15 en la que la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco (11, 111), el tubo de descarga de la disolución de fármaco (12, 112) y la parte superior (13, 113) están compuestos por un material de plástico multicapa que comprende una capa intermedia (18), una capa interna (19) laminada por el lado interior de la capa intermedia y una capa externa (20) laminada por el lado exterior de la capa intermedia,
- 20 **caracterizada porque**
- la capa intermedia (18) contiene un (co)polímero basado en olefina cíclica con una temperatura de transición vítrea de 60 a 80 °C,
- 25 la fuerza requerida para abrir por rotura la parte frágil (14, 114) no es de más de 0,65 N·m/mm con respecto al grosor del material de plástico multicapa en el tubo de descarga de la disolución de fármaco (12, 112),
- el grosor del material de plástico multicapa es de 400 a 1200 µm,
- 30 la capa interna (19) y la capa externa (20) están compuestas por poliolefina,
- el grosor de la capa intermedia (18) se fija dentro del intervalo de 25 a 45 % del grosor del material plástico en conjunto, y
- 35 cada uno de los grosores de la capa interna (19) y la capa externa (20) se fija dentro del intervalo de 10 a 50 % del grosor del material de plástico multicapa en conjunto.
2. La ampolla de plástico según la reivindicación 1, en la que el material de plástico multicapa comprende
- 40 capas adhesivas (21, 22) dispuestas respectivamente entre la capa intermedia y la capa interna y entre la capa intermedia y la capa externa.
3. La ampolla de plástico según la reivindicación 1, que comprende adicionalmente una lengüeta (28, 128) que continúa desde la superficie periférica exterior del tubo de descarga de la disolución de fármaco por el lado
- 45 de la parte superior respecto a la parte frágil y sobresale por el lado exterior del tubo de descarga de la disolución de fármaco, o una lengüeta (28, 128) que continúa desde la superficie exterior de la parte superior y sobresale por la parte exterior de la parte superior.
4. La ampolla de plástico según la reivindicación 1, que comprende adicionalmente: miembros de
- 50 refuerzo (31, 131) que sobresalen respectivamente de forma continua de la superficie periférica exterior del tubo de descarga de la disolución de fármaco por el lado de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco respecto a la parte frágil y de la superficie exterior de la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco a los lados exteriores del tubo de descarga de la disolución de fármaco y la parte de almacenamiento de la disolución de fármaco y están mutuamente conectados.
- 55
5. La ampolla de plástico según la reivindicación 1, en la que cada una de la capa interna y la capa
- externa del material de plástico multicapa contiene un polietileno de alta presión con una densidad de 0,900 a 0,940 g/cm³.
- 60 6. La ampolla de plástico según la reivindicación 1, en la que cada una de la capa interna y la capa externa del material de plástico multicapa contiene una resina basada en polipropileno.
7. La ampolla de plástico según la reivindicación 6, en la que la resina basada en polipropileno es una
- mezcla de polipropileno, un elastómero de polipropileno y un agente nucleante.
- 65
8. La ampolla de plástico según la reivindicación 1, en la que la capa intermedia del material de plástico

multicapa está compuesta por una resina mixta de (co)polímero basado en una olefina cíclica con una temperatura de transición vítrea de 60 a 80 °C y un polietileno de alta presión de una densidad de 0,900 a 0,940 g/cm³ o un polietileno de alta densidad con una densidad de 0,940 a 0,970 g/cm³,

5 y la proporción de contenido de polietileno de alta presión con una densidad de 0,900 a 0,940 g/cm³ o un polietileno de alta densidad con una densidad de 0,940 a 0,970 g/cm³ en la resina mixta no es de más de un 30 % en peso.

9. La ampolla de plástico según la reivindicación 1, en la que la capa externa del material de plástico multicapa contiene un colorante.

10

10. La ampolla de plástico según la reivindicación 1, en la que la capa externa del material de plástico multicapa contiene un absorbente de ultravioleta.

11. La ampolla de plástico según la reivindicación 10, en la que el absorbente de ultravioleta es un
15 absorbente de ultravioleta basado en benzotriazol.

12. La ampolla de plástico según la reivindicación 10, en la que la capa externa del material de plástico multicapa contiene adicionalmente micropartículas de óxido de metálico.

20 13. La ampolla de plástico según la reivindicación 1,

en la que la capa externa es una capa coloreada que contiene un pigmento y un absorbente de ultravioleta,

el grosor T de la capa coloreada es de 50 a 1000 μm,

25

el producto PT de la proporción de contenido P (% en peso) del pigmento en la capa coloreada y del grosor T (μm) de la capa coloreada satisface la fórmula (1) siguiente, y

30 el producto UT de la proporción de contenido U (% en peso) del absorbente de UV en la capa coloreada y el grosor T (μm) de la capa coloreada satisface la fórmula (2) siguiente cuando el producto PT supera 20 y satisface la fórmula (3) siguiente cuando el producto PT no es mayor de 20:

35	$1 \leq PT \leq 150$	(1)
	$5 \leq UT \leq 160$	(2)
	$20 \leq UT \leq 160$	(3)

14. La ampolla de plástico según la reivindicación 13, en la que el cociente U/T de la proporción de contenido U (% en peso) del absorbente de ultravioleta en la capa coloreada dividida entre el grosor T (μm) de la capa coloreada satisface la fórmula (4) siguiente:

40

$$U/T \leq 0,004 \quad (4)$$

FIG. 1

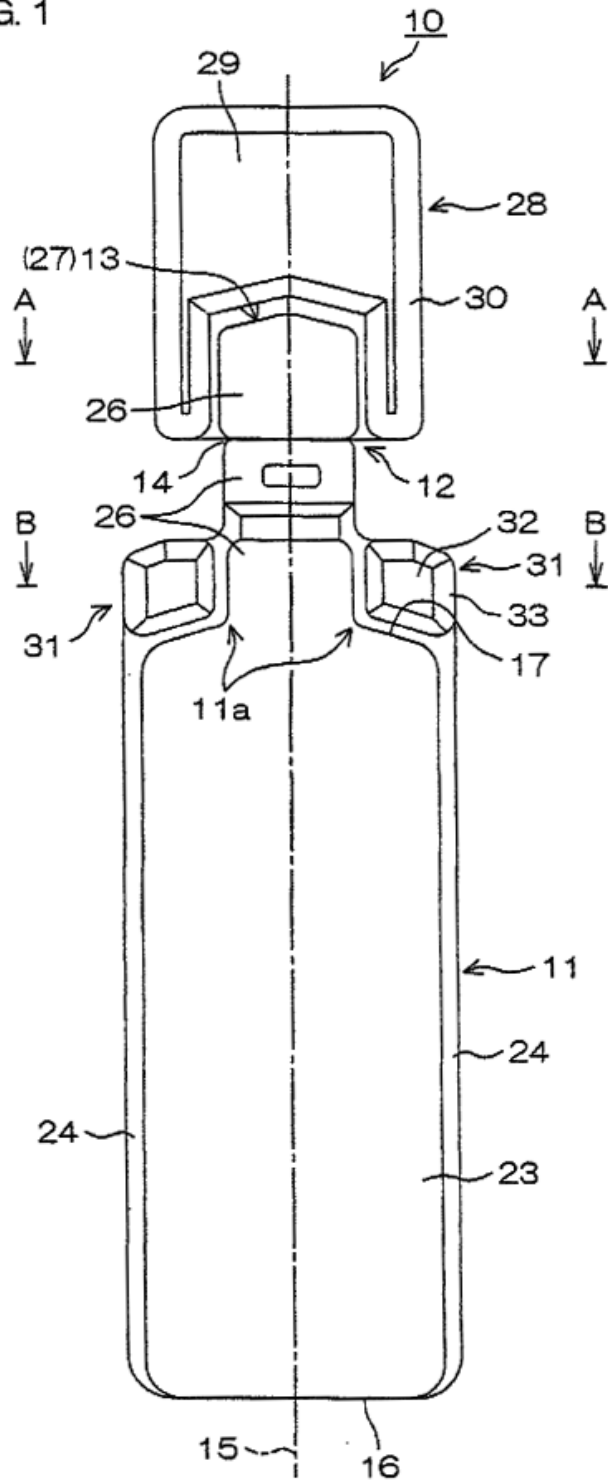


FIG. 2

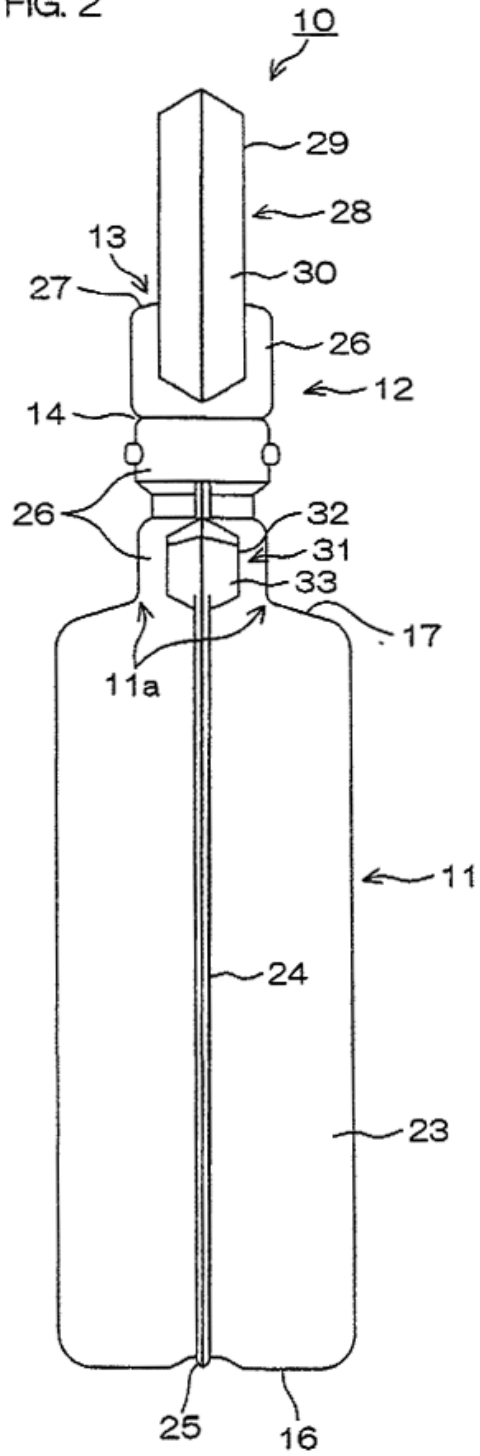


FIG. 3

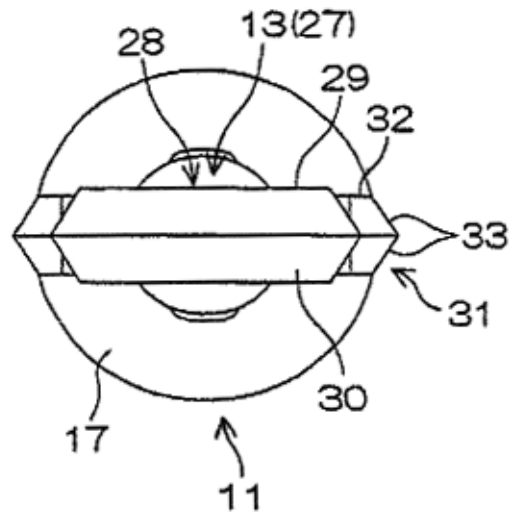
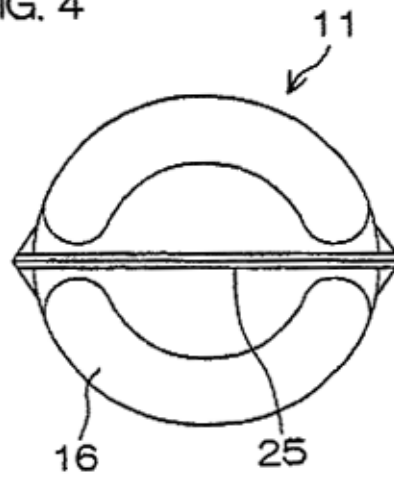


FIG. 4



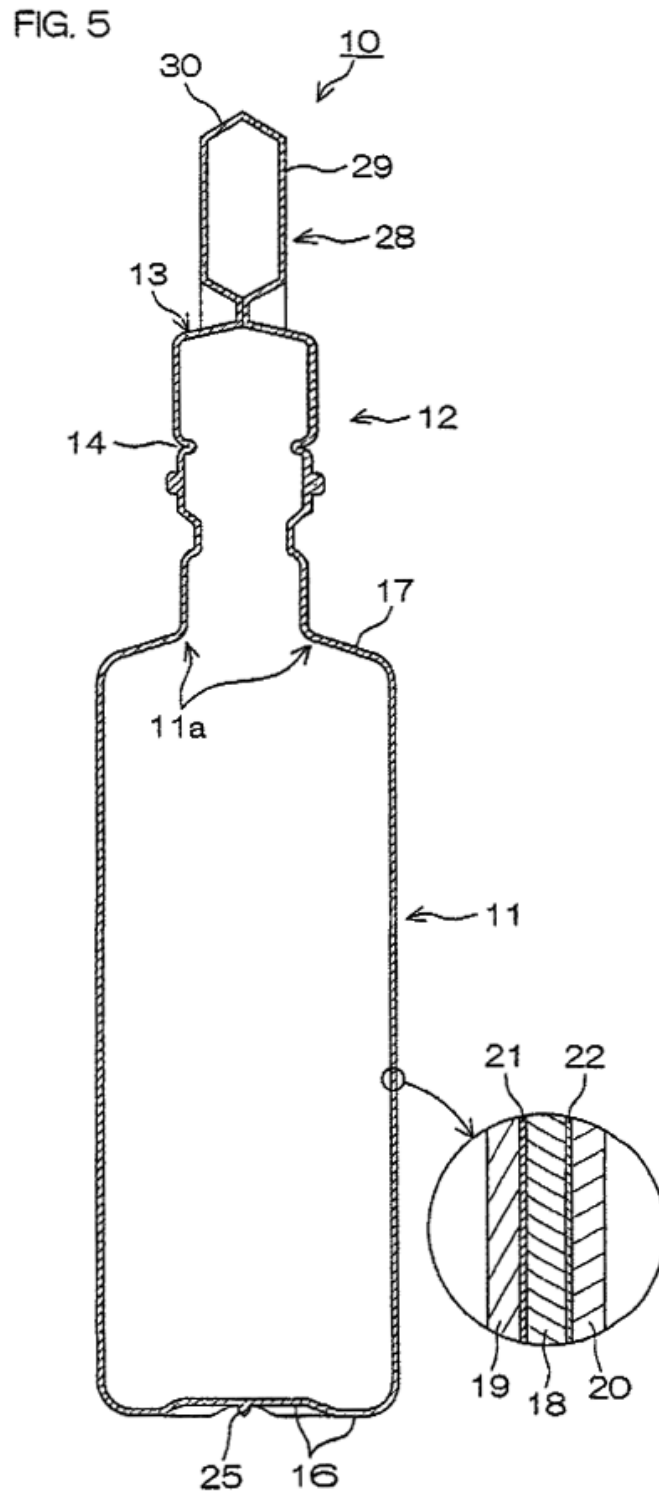


FIG. 6
A-A

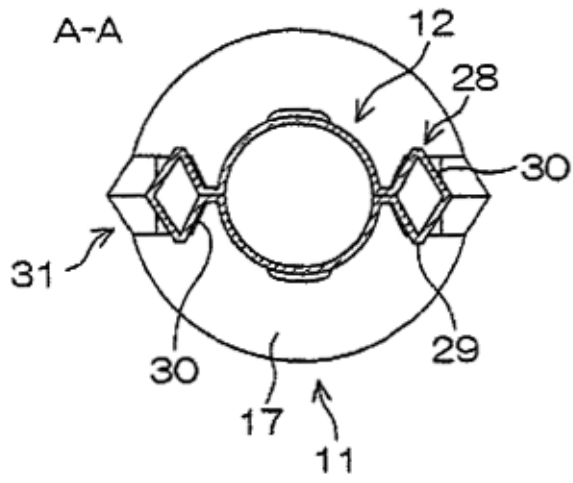


FIG. 7
B-B

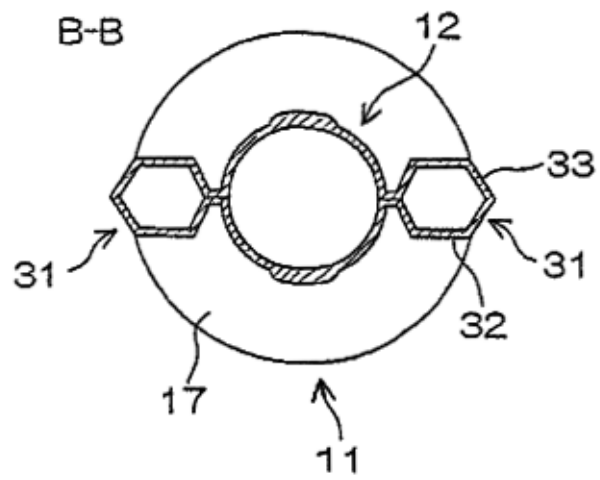


FIG. 8

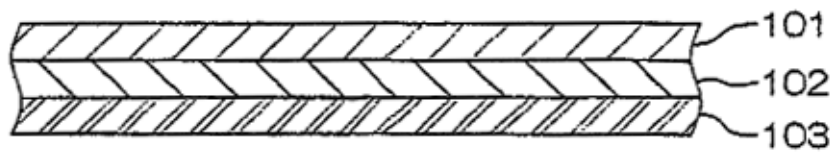


FIG. 9

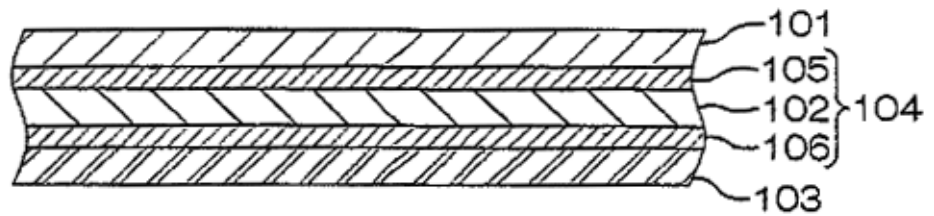


FIG. 10

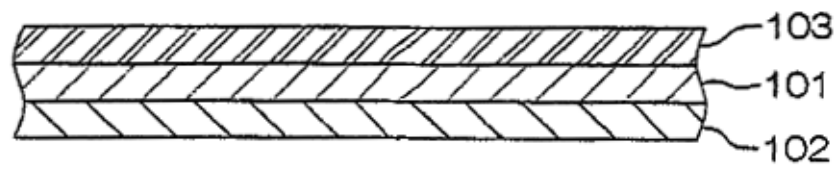


FIG. 11

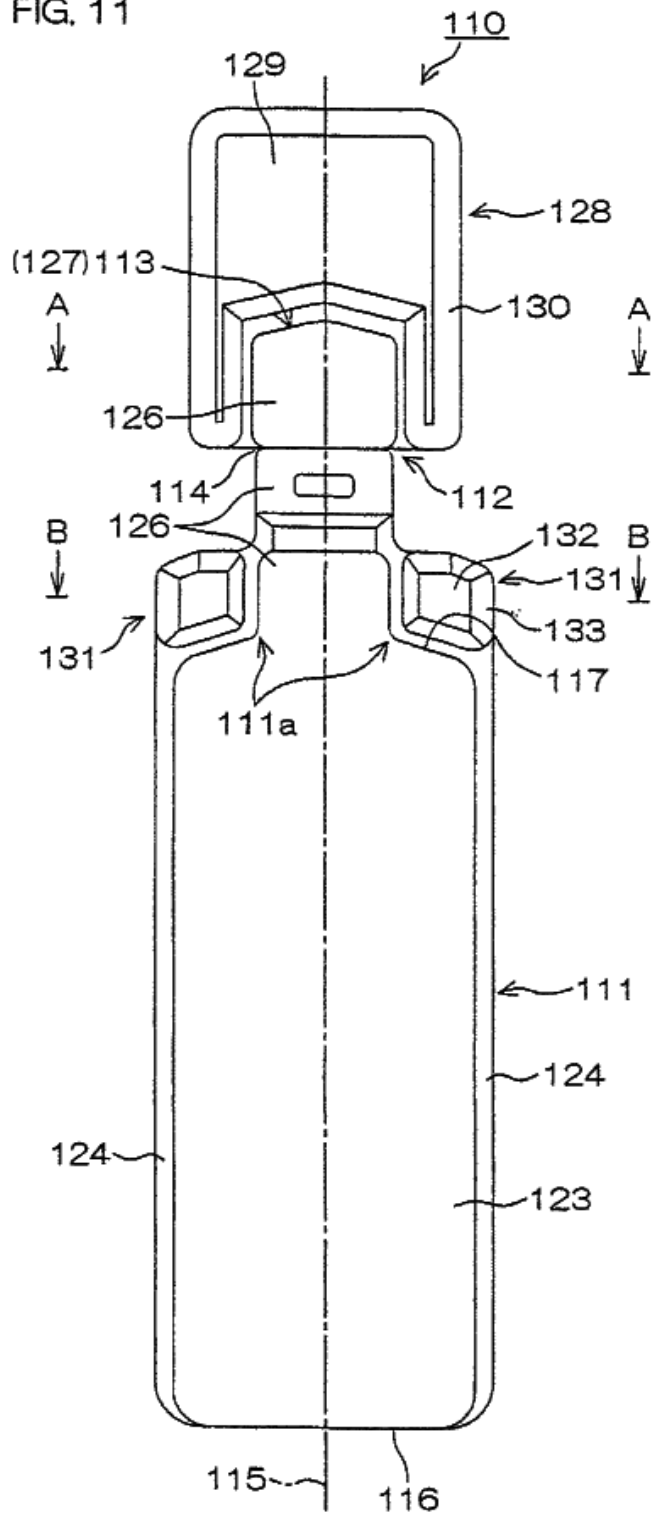


FIG. 13

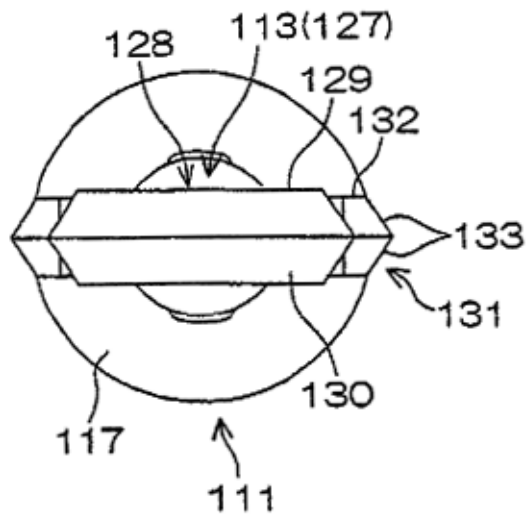


FIG. 14

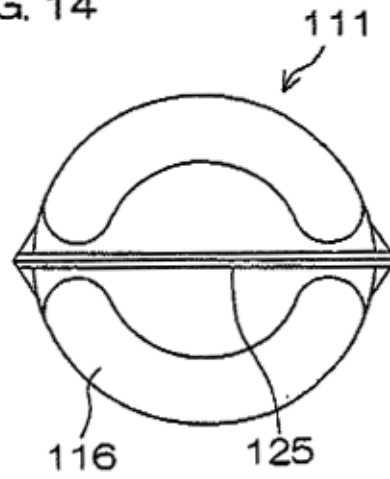


FIG. 15

