

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 379**

51 Int. Cl.:

**B65D 81/24** (2006.01)

**B05B 11/04** (2006.01)

**B65D 1/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2011 E 11169358 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014 EP 2394931**

54 Título: **Recipiente y cierre para productos esterilizados o con baja carga bacteriana sin conservantes**

30 Prioridad:

**10.06.2010 IT MI20101048**

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

**25.11.2014**

73 Titular/es:

**S.M.P. S.R.L. (100.0%)  
Via del Donatore 4  
23881 Airuno (LC), IT**

72 Inventor/es:

**STUCCHI, DIEGO y  
MONTANI, FIORENZO**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 523 379 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

Recipiente y cierre para productos esterilizados o con baja carga bacteriana sin conservantes

La presente invención está relacionada con un recipiente y un elemento de cierre relativo para productos esterilizados o productos con baja carga bacteriana sin conservantes.

- 5 En particular, la presente invención está relacionada con un recipiente y un elemento de cierre relativo adecuado para limitar y/o reducir el crecimiento de bacterias dentro de un producto estéril y/o con baja carga bacteriana sin conservantes, durante el uso.

10 La presente invención está relacionada además con un dispositivo de envasado primario de los productos mencionados, así como con el uso del dispositivo mencionado para limitar y/o reducir el crecimiento de bacterias dentro de estos productos durante el uso. Unos ejemplos de productos que pueden almacenarse en los recipientes de la presente invención son los productos farmacéuticos, los dispositivos médicos, los productos cosméticos, los productos dietéticos y alimenticios. Tales productos pueden ser en forma de líquido, gel, suspensión, pasta, polvo o gránulos.

15 Los microorganismos, presentes naturalmente en cantidades grandes y diversas especies, pueden contaminar los productos envasados en condiciones estériles o con baja carga bacteriana (por ejemplo los productos farmacéuticos) una vez que el consumidor abre el recipiente y pueden multiplicarse muy rápidamente, especialmente si las condiciones ambientales no son tales como para favorecer el crecimiento y la proliferación de los mismos.

20 La presencia de tales microorganismos (por ejemplo, bacterias, hongos, levaduras, mohos, etc.) afecta negativamente a las condiciones higiénicas, de vida y de calidad del producto envasado, lo que lleva a la degradación del producto, a la proliferación de agentes patógenos y por consiguiente a graves riesgos para la salud del usuario final del producto.

25 Por estas razones, el envasado de productos farmacéuticos, cosméticos, dietéticos y alimenticios debe prevenir la contaminación de producto por los microorganismos presentes en el ambiente fuera del recipiente tanto como sea posible una vez que se ha abierto por primera vez, esto es, después de que el usuario haya utilizado la primera dosis de producto y haya cerrado de nuevo el recipiente para almacenar el producto restante del mismo para administraciones subsiguientes. Los recipientes que se pueden volver a cerrar adecuados para contener productos destinados a ser utilizados por partes (dosis) en momentos subsiguientes se denominan recipientes pluridosis o multidosis.

30 Con el fin de reducir los riesgos asociados con la contaminación de producto por microorganismos, las formulaciones de los productos del tipo mencionado en la técnica anterior generalmente se mezclan con sustancias conservantes, adecuadas para limitar o prevenir el crecimiento microbiano que puede desarrollarse dentro de los mismos productos durante el uso de los mismos. Unos conservantes adecuados para tal finalidad son, por ejemplo, cloruro de benzalconio, tiomersal de sodio, clorexidina, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, fenol, polihexametilenebiguanida (PHMB), N-hidroximetilglicinato, clorbutanol.

35 Sin embargo, no es deseable el uso de conservantes en las formulaciones de los productos estériles o con una baja carga bacteriana dado que su presencia también puede afectar a la salud del consumidor de una manera inesperada, generando reacciones no deseadas.

40 Con el fin de obviar el uso de conservantes, en la técnica anterior se ha propuesto el uso de recipientes provistos de filtros u otros dispositivos mecánicos que impiden el paso de microorganismos. Cuando se utiliza el producto, por ejemplo un colirio, los filtros u otros dispositivos mecánicos presentes en el recipiente permiten la salida al exterior del producto y al mismo tiempo impiden la entrada de microorganismos adentro del recipiente.

45 Si bien esta solución técnica previene la contaminación de producto dentro del recipiente y de este modo favorece el almacenamiento del mismo en condiciones óptimas, tiene el inconveniente de no impedir que el usuario use el producto contaminado. A partir del segundo uso, de hecho, se fuerza al producto a cruzar un filtro o zona subsiguiente de dispensación (por ejemplo, la punta dispensadora de gota en el caso de un recipiente de colirio) contaminado por microorganismos, que a su vez se contamina.

50 Una solución alternativa a la adición de los conservantes propuestos en la técnica anterior es la descrita en la solicitud de patente WO0026100. Este documento describe el uso de un elemento de cierre para recipientes destinados a contener bebidas para bebés, tal como por ejemplo un biberón, hecho de material plástico mezclado con un agente inorgánico antibacteriano, tal como una ceolita antibacteriana.

Los recipientes que tienen elementos de cierre del tipo descrito en el documento WO0026100 aseguran unas condiciones higiénicas mejores que los recipientes que tienen elementos de cierre convencionales; sin embargo, sólo son adecuados para contener productos que no requieren esterilidad ni condiciones con carga bacteriana

particularmente baja (por ejemplo líquidos alimenticios), como por otro lado lo son las condiciones necesarias para los productos farmacéuticos o cosméticos.

5 De hecho, se sabe que los plásticos utilizados generalmente para hacer recipientes de alimentos tienen el inconveniente de permitir la proliferación bacteriana. Por lo tanto, al utilizar un dispositivo de cierre de un material antibacteriano en recipientes hechos de plástico del tipo convencional no se asegura adecuadamente la conservación de producto en las condiciones deseadas de baja carga bacteriana.

10 Aparte de los inconvenientes específicos descritos antes, es importante que los agentes antibacterianos descritos en la técnica anterior no siempre son capaces de asegurar la acción deseada bactericida y/o bacteriostática hacia todo tipo de microorganismos. En particular, el solicitante no conoce ningún recipiente para productos estériles o con una baja carga bacteriana, hecho de un material plástico, capaz de reducir y/o impedir la proliferación concurrente de bacterias y hongos, tal como *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* y *Aspergillus niger* según los requisitos expuestos por la farmacopea europea, la farmacopea de Estados Unidos y la farmacopea japonesa.

El documento US 6179141 B1 describe un recipiente según el preámbulo de la reivindicación 1.

15 El objeto de la presente invención es vencer los inconvenientes destacados por la técnica anterior.

Por lo tanto, el objeto de la presente invención es un recipiente que se pueda volver a cerrar según la reivindicación 1.

20 Un objeto adicional de la presente invención es el uso de dicho dispositivo de envasado primario para envasar productos estériles o con baja carga bacteriana sin conservantes, según la reivindicación 14, y su uso en combinación con líquido oftálmico según la reivindicación 15.

25 En particular, el dispositivo de envasado primario según la presente invención es un dispositivo dispensador de tipo multidosis que comprende un recipiente, que contiene un producto estéril y/o con baja carga bacteriana sin conservantes, y del elemento de cierre relativo. El dispositivo puede ser abierto por el usuario para tomar una dosis del contenido y luego ser cerrado de nuevo para almacenar el producto hasta el siguiente uso. El dispositivo previene la contaminación de producto por microorganismos externos al coger una dosis y entre una cogida y la siguiente.

Para entender mejor las características de la presente invención, se hará referencia a las figuras siguientes en la descripción:

30 - la figura 1 muestra una vista esquemática de un recipiente y de un elemento de cierre relativo según una primera realización de la invención;

- la figura 2 muestra una vista esquemática de un recipiente y de un elemento de cierre relativo según una segunda realización de la invención.

35 El solicitante ha percibido sorprendentemente que el uso de un material termoplástico en donde se dispersa una composición antibacteriana para hacer un recipiente que se puede volver a cerrar y el elemento de cierre relativo permiten hacer un dispositivo de envasado adecuado para contener productos estériles o con baja carga bacteriana que se conservan en el tiempo y también durante las diferentes etapas de uso (administración) del producto, evitando la adición de conservantes de ningún tipo a la formulación del producto a conservar.

40 Según la presente invención, el recipiente es un recinto en donde por lo menos la superficie interior se hace de un material que consiste en una resina termoplástica que comprende una composición antibacteriana. Más adelante en la descripción presente, los términos "resina" y "material termoplástico" se utilizan como sinónimos.

Por superficie interior del recipiente se entiende la superficie que puede entrar en contacto con el producto durante las etapas de envasado de producto y el uso subsiguiente por parte del usuario final. Típicamente, el recinto que compone el recipiente se hace enteramente de dicha resina termoplástica que comprende una composición antibacteriana.

45 El material termoplástico adecuado para hacer el recipiente de la presente invención y el elemento de cierre relativo es un material termoplástico que comprende, o consiste en, una resina polimérica por ejemplo seleccionada de: polietileno (PE), polipropileno (PP), tereftalato de polietileno (PET), el poli(cloruro de vinilo) (PVC), policarbonato (PC) y caucho termoplástico (por ejemplo, poli(butadienestireno) (PBS)).

50 La composición antibacteriana es una composición química capaz de ejercer una acción de prevención en la proliferación de microorganismos y/o de reducción del número de los mismos donde estén presentes. Más adelante en la presente descripción, tal acción se indicará como "acción antibacteriana". Para la finalidad de la presente invención, el término microorganismos se refiere a organismos unicelulares clasificados como bacterias, hongos, levaduras, mohos y esporas.

La presente composición antibacteriana en la resina termoplástica comprende iones metálicos con acción antibacteriana. Los iones metálicos con acción antibacteriana se seleccionan del grupo que consiste en plata, cobre, zinc, oro y mezclas de los mismos. Preferiblemente se utilizan iones de plata debido a su mayor eficacia antibacteriana. Aún más preferiblemente, se utilizan mezclas de iones de plata e iones de zinc.

5 Los iones metálicos se soportan en unos soportes sólidos, tales como unas estructuras cerámicas basadas en fosfato de circonio y/o en unos soportes del tipo silicato de aluminio (ceolitas).

Unos ejemplos de silicatos de aluminio que pueden utilizarse para este fin son los siguientes: ceolita A, ceolita X, ceolita Y, ceolita T, sodalita, mordenita, analcita, clinoptilolita, cabazita, erionita y mezclas de los mismos. Preferiblemente se utilizan ceolitas A debido a su mayor capacidad de intercambio iónico. Especialmente se prefieren las ceolitas A que contienen iones de plata, aún más preferiblemente las que contienen iones de plata y zinc al mismo tiempo debido a la eficacia antibacteriana contra un mayor número de microorganismos.

10

En el documento US 5296238 se describen unos ejemplos de composiciones que contienen iones metálicos soportados en estructuras a base de fosfato de circonio.

15 Los iones con acción antibacteriana se depositan en dichos soportes a base de fosfato de circonio o de tipo silicato de aluminio mediante deposición y/o reacciones de intercambio iónico según las técnicas conocidas de la técnica anterior.

Generalmente, el contenido de iones metálicos con acción antibacteriana presentes en las ceolitas es menor que la capacidad de saturación de intercambio iónico de las ceolitas. Por lo tanto, aparte de contener los iones metálicos que tienen una acción antibacteriana específica, las ceolitas utilizadas para la finalidad de la presente invención también pueden contener otros iones (metal y no metal), tal como por ejemplo los metales alcalinos, metales alcalinotérreos, protones e iones amónicos.

20

El contenido total de iones metálicos con acción antibacteriana en la ceolita es generalmente variable en el intervalo del 2-25% en peso referido al peso de la ceolita secada, preferiblemente en el intervalo del 5-20% en peso. Como se sabe, la temperatura de secado de las ceolitas puede variar según la estabilidad térmica de las diferentes ceolitas y del tipo de contraiones presentes; en el caso de ceolita A, la temperatura de secado de referencia está en el intervalo de 400-800 °C.

25

En el mercado hay disponibles ceolitas que contienen iones metálicos.

Cuando se desea preparar una resina que incorpora dos o más iones metálicos diferentes, éstos pueden soportarse en el mismo soporte (ceolita o estructura a base de fosfato de circonio) o en diferentes soportes.

30 El solicitante ha observado inesperadamente que la acción antibacteriana ejercida por el material termoplástico que comprende las composiciones antibacterianas descritas antes puede intensificarse mediante una selección adecuada de los iones metálicos y el soporte relativo.

En particular, los estudios realizados por el solicitante han mostrado que los mejores resultados desde el punto de vista de eficacia para prevenir, limitar y/o reducir la proliferación de microorganismos que entran en contacto con el producto almacenado en los recipientes objeto de la presente invención se obtienen para las resinas termoplásticas en donde se ha dispersado una composición antibacteriana que comprende iones de plata e iones de zinc.

35

Preferiblemente, la proporción de peso entre iones de plata e iones de zinc (Ag/Zn) en la composición antibacteriana varía en el intervalo  $0,04 < Ag/Zn < 20$ , preferiblemente en el intervalo  $0,15 < Ag/Zn < 10$ , más preferiblemente en el intervalo  $0,31 < Ag/Zn < 1$ .

40 Esta combinación de iones se soporta preferiblemente en estructuras ceolíticas, en particular en ceolitas del tipo A.

Cuando se añaden a las resinas termoplásticas descritas antes, las composiciones antibacterianas que comprenden iones de plata y zinc permiten obtener un envase que cumple los requisitos de eficacia antibacteriana expuestos por la farmacopea europea, por la farmacopea de Estados Unidos y por la farmacopea japonesa.

En particular, las composiciones antibacterianas que comprenden iones de plata y zinc, preferiblemente soportadas en ceolitas A, son capaces de asegurar una acción efectiva para limitar la proliferación y reducir el número de microorganismos de *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* y *Aspergillus niger*.

45

Las composiciones antibacterianas pueden contener una o más ceolitas y/o soportes a base de fosfato de circonio intercambiado con iones metálicos que tienen una acción antibacteriana.

Una composición antibacteriana que tiene una concentración dada de uno o más iones metálicos puede prepararse mezclando diferentes soportes que tienen diferentes concentraciones de los iones metálicos, hasta obtener la concentración deseada de iones con acción antibacteriana en la composición. Como una alternativa, es posible utilizar un solo soporte que comprende dos o más iones metálicos con acción antibacteriana.

50

Cuando se utilizan dos o más ceolitas y/o soportes a base de fosfato de circonio, la composición antibacteriana puede prepararse mezclando los respectivos soportes intercambiados con los iones metálicos (por ejemplo un tipo de ion por cada soporte) en forma sólida (gránulos o polvos).

5 Las composiciones antibacterianas descritas antes pueden incorporarse en las resinas termoplásticas utilizando las técnicas y el equipo conocidos en el campo del procesamiento de material termoplástico.

La incorporación de la composición antibacteriana en la resina antes de formar el recipiente y el elemento de cierre relativo reduce la cantidad de posible cesión de los iones metálicos hacia el producto contenido en la misma.

Los recipientes y los elementos de cierre relativo pueden obtenerse en varias formas y dimensiones.

10 La composición antibacteriana se añade generalmente al material termoplástico en tal cantidad como para que tenga una concentración total de iones metálicos con acción antibacteriana variable en el intervalo 0,01-10,0% en peso referido al peso del material termoplástico que compone el recipiente (y el elemento de cierre relativo), preferiblemente en el intervalo 0,01-7,0% en peso, aún más preferiblemente en el intervalo 0,1-5,0% en peso.

15 Las composiciones antibacterianas, las que se basan en fosfato de circonio y las que se basan en ceolitas, pueden dispersarse como un sólido (granular o polvo) en la resina termoplástica, también en el estado sólido (gránulos) mediante mezcla mecánica. La mezcla de gránulos termoplásticos y composición antibacteriana se transforma luego en el producto final (recipiente y/o elemento de cierre) con las técnicas usuales para el procesamiento de materiales termoplásticos.

Como una alternativa, las composiciones antibacterianas pueden combinarse con la resina termoplástica durante la operación de fundido.

20 Las técnicas usuales de procesamiento de materiales termoplásticos comprenden estirado (extrusión), moldeo, inyección, inyección con soplado, extrusión con soplado y soplar-llenar-sellar (*Blow-Fill-Seal*).

La resina termoplástica que contiene la composición antibacteriana también puede extruirse con forma de pequeños "pellets" (gránulos), utilizables subsiguientemente como material de partida para producir los recipientes y los elementos de cierre relativo con las susodichas técnicas.

25 Si bien en esta memoria no hay intención a referirse a ninguna teoría específica, se cree que el mecanismo que es la base de la acción antibacteriana en los recipientes objeto de la presente invención está relacionado esencialmente con el contacto entre la presente composición antibacteriana en la superficie del material termoplástico del que están hechos el recipiente y el producto contenido en el mismo. En este caso, la eficacia antibacteriana depende en particular de la extensión de la superficie de recipiente en contacto con el producto y de la duración de tal contacto.

30 Si bien las concentraciones indicadas antes para la composición antibacteriana dentro del material termoplástico del que se hacen los recipientes y los elementos de cierre relativo son generalmente suficientes para asegurar la acción antibacteriana deseada para un espacio de tiempo compatible con el tiempo de uso de producto, en algunos casos particulares, sin embargo, las prestaciones antibacterianas del recipiente pueden no ser suficientes para el uso pretendido. Esto puede suceder, por ejemplo, si el recipiente tiene unas paredes con un grosor reducido y de este modo exhibe cantidades reducidas de iones de composición antibacteriana en la superficie interior en contacto con el producto.

35 En estos casos es posible obviar la menor eficacia del material termoplástico que comprende la composición antibacteriana que hace recipientes con una forma adecuada, como los ejemplificados en las figuras 1 y 2.

40 La figura 1 muestra esquemáticamente un dispositivo de envasado primario 1 adecuado para contener líquidos oftálmicos (por ejemplo un colirio) que comprende un recipiente 2 y el elemento de cierre relativo 3. El dispositivo 1 también comprende un cuentagotas 4, fijado en el elemento de cierre 3. Los elementos 2-4 del dispositivo 1 se hacen de una resina termoplástica que comprende una composición antibacteriana según la presente invención. Dentro del recipiente 1 hay presente un producto líquido 5 cuyas características asépticas obtenidas con la esterilización de producto al envasar el mismo se han de preservar.

45 Para asegurar una acción antibacteriana más efectiva, dentro del recipiente se proporciona una proyección 6 (en el caso específico que tenga una forma tubular) asociada al elemento de cierre 3. La proyección 6 también se hace de una resina termoplástica que comprende una composición antibacteriana y por lo tanto también tiene una acción antibacteriana cuando su superficie entra en contacto con el producto 5 contenido en el recipiente 2. La presencia de la proyección 6, en la práctica, aumenta la superficie total con la que el producto puede contactar durante su período de conservación dentro del recipiente 2 durante el uso del producto contenido.

50 La figura 2 muestra una segunda realización de la solución técnica ejemplificada en la figura 1. La figura 2 muestra un dispositivo de envasado primario 21 que comprende un recipiente 22 y el elemento de cierre relativo 23. El dispositivo 21 también comprende un cuentagotas 24, fijado al elemento de cierre 23. Los elementos 22, 23 y 24 se hacen de una resina termoplástica que comprende una composición antibacteriana según la presente invención. Un

5 producto 5 (por ejemplo un líquido oftálmico), cuyas características de baja carga bacteriana se han de conservar, está presente dentro del recipiente 22. Según esta segunda realización de la invención, el recipiente 22 puede comprender uno o más cuerpos móviles 25 en el mismo, que tiene por lo menos la superficie exterior hecha de una resina termoplástica que comprende una composición antibacteriana según la invención. Los cuerpos móviles 25, en particular la superficie exterior que contiene la composición antibacteriana, están en contacto con el producto 5. Los cuerpos móviles tienen unas dimensiones tales como para no salir del envase a través de la abertura de cuentagotas, que sólo permite verter el producto 5 para la administración al usuario.

10 Además de los cuerpos móviles 25, el recipiente también puede tener unas proyecciones 27, asociadas por ejemplo a la pared inferior del recipiente, que se extienden hacia dentro del recipiente. También en el caso del dispositivo mostrado en la figura 2, la presencia de los cuerpos móviles 25 y opcionalmente de las proyecciones 27 aumenta la superficie total del producto con la que puede contactar, durante el almacenamiento dentro del recipiente 2, intensificando de este modo la propia acción antibacteriana de la superficie interior del recipiente 22.

Los siguientes ejemplos de realizaciones sólo se dan a modo de ilustración de la presente invención, y no están pensados para ser limitativos del alcance de la protección como aparece en las reivindicaciones adjuntas.

### 15 EJEMPLO 1

Se preparó un primer dispositivo de envasado primario que comprendía un recipiente y un elemento de cierre relativo (envase A) utilizando una resina de polietileno para ambos componentes (recipiente y elemento de cierre). En la resina se dispersó una composición antibacteriana que comprendía iones de plata y zinc soportada en una ceolita A.

20 La ceolita A contenía un 5% en peso de iones de plata, 12% en peso de iones de zinc (porcentajes en peso referidos al peso de ceolita intercambiada y secada) e iones residuales opcionales de hidrógeno o amonio (esto es, los contraiones originales de síntesis de ceolita).

La composición antibacteriana se mezcló con la resina en cantidades iguales al 2% en peso referido al peso total de la resina termoplástica.

### 25 EJEMPLO 2

Con los mismos métodos descritos en el Ejemplo 1, se preparó segundo dispositivo de envasado primario que comprendía un recipiente y el elemento de cierre relativo (envase B), utilizando una resina de polietileno mezclada con la misma composición antibacteriana que en el Ejemplo 1. La composición antibacteriana se mezcló con la resina en cantidades iguales al 5% en peso referido al peso total de la resina termoplástica.

### 30 EJEMPLO 3

35 Con los mismos métodos descritos en el Ejemplo 1, se preparó un tercer dispositivo de envasado primario que comprendía un recipiente y el elemento de cierre relativo (envase C), pero utilizando una resina de polietileno mezclada con una composición antibacteriana que consistía en iones de plata dispersados en una estructura cerámica a base de fosfato de circonio. La concentración de iones de Ag en el soporte fue igual al 30% en peso referido al peso total del soporte intercambiado y secado.

La composición antibacteriana se mezcló con la resina en cantidades iguales al 8% en peso referido al peso total de la resina termoplástica.

Prueba de eficacia antimicrobiana

40 Se probó la eficacia antimicrobiana de los envases A-C según las aportaciones de la farmacopea europea ("Efficacy of Antimicrobial Preservation", Ph. Eur. Edición actual - 5.1.3).

Se valoró la eficacia desde el punto de vista de la reducción logarítmica del número de microorganismos vitales comparado con el número de microorganismos introducidos con el inóculo.

45 En la tabla 1 se muestran los criterios de aceptabilidad para preparativos parenterales y oftálmicos definidos por la farmacopea europea. En la farmacopea de Estados Unidos y en la farmacopea japonesa también se definen unos criterios de aceptabilidad comparables a los de la farmacopea europea.

Tabla 1

		REDUCCION LOGARÍTMICA				
Microorganismos	Criterio de evaluación	6 h	24 h	7 días	14 días	28 días
Bacterias	A	2	3	-	-	SR
	B	-	1	3	-	SA
Hongos	A	-	-	2	-	SA
	B	-	-	-	1	SA

SR = sin recuperación SA = sin aumento

Los resultados de las pruebas ejecutadas en los envases A-C se muestran respectivamente en las Tablas 2-4.

- 5 Los datos experimentales muestran que la composición antibacteriana de los envases A y B, en donde hay presentes al mismo tiempo iones de plata y zinc, es capaz de cumplir los requisitos de la farmacopea europea de la Tabla 1. Los datos adicionales muestran que la eficacia del compuesto aumenta a medida que aumenta su concentración en la resina.

- 10 Cabe señalar que los recipientes hechos con la misma resina termoplástica que en el ejemplo 1 pero que contenían la composición antibacteriana en cantidades igual al 1% en peso referido al peso total de la resina termoplástica muestran una eficacia antibacteriana comparable a la del envase A.

Por otro lado, el envase C, en donde la composición antibacteriana sólo contiene iones de plata soportados en fosfato de circonio, es sólo parcialmente efectiva contra las bacterias y mohos probados, no respetando los valores de reducción esperados en el caso del *Aspergillus niger*.

- 15 Los ejemplos muestran la eficacia de los dispositivos de la presente invención al limitar y reducir el crecimiento de microorganismos; en particular, los resultados experimentales confirman que el recipiente y el elemento de cierre relativo de los Ejemplos 1 y 2 pueden utilizarse como envase para el envasado primario de productos estériles o con una baja carga bacteriana sin conservantes en conformidad con los requisitos expuestos en la farmacopea europea, la farmacopea de Estados Unidos y la farmacopea japonesa.

#### 20 EJEMPLO 4

La prueba de rendimiento se ejecutó en algunas muestras del dispositivo A del Ejemplo 1 según las pautas de la farmacopea europea para los dispositivos de envasado primario de material plástico para uso farmacéutico. La prueba mostró un valor medio de rendimiento de 12 ppm, más bajo que el valor máximo permitido de 50 ppm.

- 25 Se ejecutaron unas pruebas adicionales en las mismas muestras de envase para valorar la cantidad de liberación de iones Ag y Zn desde el material del dispositivo. Con este fin, cada dispositivo se llenó de 10 ml de agua destilada y se almacenó sellado a temperatura controlada de 25 °C o 40 °C durante 10 días. Al final del período de almacenamiento se midió la concentración de iones de Ag y Zn presentes en el agua utilizando los métodos para determinar zinc y plata IRSA CNR 3320 e IRSA CNR 3070. El contenido de iones de Ag en el agua destilada fue de 0,006 microgramos/dispositivo, en las muestras almacenadas a 25 °C, y de 0,002 microgramos/dispositivo en las muestras almacenadas a 40 °C. El contenido de iones de Zn fue de 0,069 microgramos/dispositivo (25 °C) y 1,167 microgramos/dispositivo (40 °C). En el producto se liberaron iones de Ag y Zn en cantidades insignificantes.

En general, las pruebas descritas muestran que los dispositivos según la presente invención pueden utilizarse como dispositivos de envasado primario para uso farmacéutico según los criterios expuestos por la farmacopea europea.

Tabla 2 - Envase A

	Valor de inoculación UFC/ml	T0	T 6h	R 6h	T 24h	R 24h	T 7d	R 7d	T 14d	R 14d	T 28d	R 28d	T 35d	R 35d	T 42d	R 42d
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	$5,7 \times 10^6$	$3,6 \times 10^6$	$2,9 \times 10^6$	0,30	$2,0 \times 10^2$	4,46	0	>6,76	--	--	0	>6,76	0	>6,76	0	>6,76
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	$4,5 \times 10^6$	$1,8 \times 10^6$	$<1,0 \times 10^2$	>4,65	0	>6,65	--	--	--	--	0	>6,65	0	>6,65	0	>6,65
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	$4,9 \times 10^5$	$4,6 \times 10^5$	-	-	-	-	$2,0 \times 10^3$	2,39	0	>5,69	0	>5,69	0	>5,69	0	>5,69
<i>A. niger</i> ATCC 16404	$2,3 \times 10^6$	$3,5 \times 10^5$	-	-	-	-	$2,0 \times 10^5$	1,06	$4,8 \times 10^4$	1,68	$2,0 \times 10^3$	3,06	$3,7 \times 10$	4,80	$3,1 \times 10$	4,87

T = tiempo  
R = reducción



Tabla 3 - Envase B

	Valor de inóculo UFC/ml	T0	T 6h	R 6h	T 24h	R 24h	T 7d	R 7d	T 14d	R 14d	T 28d	R 28d	T 35d	R 35d	T 42d	R 42d
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	$5,7 \times 10^6$	$4,4 \times 10^6$	$1,7 \times 10^6$	0,53	$<1,0 \times 10^2$	$>5,76$	0	$>6,76$	--	--	0	$>6,76$	0	$>6,76$	0	$>6,76$
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	$4,5 \times 10^6$	$2,7 \times 10^6$	$<1,0 \times 10^2$	$>4,65$	0	$>6,65$	--	--	--	--	0	$>6,65$	0	$>6,65$	0	$>6,65$
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	$4,9 \times 10^5$	$4,4 \times 10^5$	-	-	-	-	$6,0 \times 10^2$	2,91	$1,1 \times 10$	4,65	0	$>5,69$	0	$>5,69$	0	$>5,69$
<i>A. niger</i> ATCC 16404	$2,3 \times 10^6$	$8,2 \times 10^5$	-	-	-	-	$7,0 \times 10^2$	3,51	$1,1 \times 10$	5,32	0	$>6,36$	0	$>6,36$	0	$>6,36$

T = tiempo  
R = reducción

Tabla 4 - Envase C

	Valor de inóculo UFC/ml	T0	T 6h	R 6h	T 24h	R 24h	T 7d	R 7d	T 14d	R 14d	T 28d	R 28d	T 35d	R 35d
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	$3,5 \times 10^6$	$1,6 \times 10^6$	$1,1 \times 10^6$	0,50	$1,0 \times 10^6$	0,54	$6,8 \times 10^3$	2,71	6	5,77	0	6,54	0	6,54
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	$2,4 \times 10^6$	$2,2 \times 10^6$	$1,6 \times 10^6$	0,18	$7,1 \times 10^5$	0,53	$2,0 \times 10^5$	1,08	$4,5 \times 10^4$	1,73	$2,5 \times 10^4$	1,98	$3,8 \times 10^3$	2,80
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	$5,4 \times 10^5$	$5,1 \times 10^5$	-	-	-	-	$6,7 \times 10^4$	0,91	$6,0 \times 10^3$	1,95	0	5,73	0	5,73
<i>A. niger</i> ATCC 16404	$2,2 \times 10^5$	$1,9 \times 10^5$	-	-	-	-	$1,0 \times 10^5$	0,34	$1,0 \times 10^5$	0,34	$8,5 \times 10^4$	0,41	$8,0 \times 10^4$	0,44

T = tiempo  
R = reducción

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Recipiente que se puede volver a cerrar para productos esterilizados o productos con baja carga bacteriana sin conservantes, adecuado para limitar y/o reducir el crecimiento de bacterias dentro de dichos productos, caracterizado por que se hace enteramente de un material termoplástico que comprende una composición antibacteriana dispersada en el mismo, dicha composición antibacteriana comprende por lo menos iones de plata e iones de zinc soportados en un soporte sólido.
2. Recipiente según la reivindicación 1, caracterizado por que dicho soporte es una estructura cerámica a base de fosfato de circonio o un soporte del tipo de silicato de aluminio.
- 10 3. Recipiente según la reivindicación 2, caracterizado por que dicho soporte de tipo de silicato de aluminio es una ceolita seleccionada del grupo que consiste en ceolita A, ceolita X, ceolita Y, ceolita T, sodalita, mordenita, analcita, clinoptilolita, chabazita, erionita y mezclas de las mismas.
4. Recipiente según la reivindicación precedente, caracterizado por que dicha ceolita es una ceolita A.
5. Recipiente según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que dicha composición antibacteriana comprende además iones de cobre y/o de oro.
- 15 6. Recipiente según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la proporción de peso entre iones de plata e iones de zinc (Ag/Zn) varía en el intervalo  $0,04 < Ag/Zn < 20$ .
7. Recipiente según cualquier reivindicación precedente, caracterizado por que la proporción de peso entre iones de plata e iones de zinc (Ag/Zn) varía en el intervalo  $0,15 < Ag/Zn < 10$ .
- 20 8. Recipiente según cualquier reivindicación precedente, caracterizado por que la proporción de peso entre iones de plata e iones de zinc (Ag/Zn) varía en el intervalo  $0,31 < Ag/Zn < 1$ .
9. Recipiente según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la concentración total de iones metálicos con acción antibacteriana es variable en el intervalo entre 0,01 y 10,0% en peso referente al peso del material termoplástico, preferiblemente en el intervalo entre 0,01 y 7,0% en peso, aún más preferiblemente en el intervalo entre 0,1 y 5,0%.
- 25 10. Recipiente según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que dicho material termoplástico es un material que comprende o consiste en una resina polimérica seleccionada de: polietileno (PE), polipropileno (PP), tereftalato de polietileno (PET), poli(cloruro de vinilo)(PVC), policarbonato (PC) y caucho termoplástico.
- 30 11. Recipiente según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que su superficie interior comprende una proyección que se extiende hacia el interior de dicho recipiente, dicha proyección tiene una superficie que puede entrar en contacto con dicho producto hecho de un material termoplástico que comprende una composición antibacteriana según cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
- 35 12. Dispositivo de envasado primario para productos esterilizados o con baja carga bacteriana sin conservantes que comprende un recipiente según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un elemento de cierre asociable con dicho recipiente, dicho elemento de cierre se hace de material termoplástico que comprende una composición antibacteriana según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
13. Dispositivo según la reivindicación 12, caracterizado por que comprende un cuerpo móvil dispuesto dentro del recipiente, dicho cuerpo tiene por lo menos la superficie exterior hecha de material termoplástico que comprende una composición antibacteriana según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
- 40 14. Uso de un dispositivo de envasado primario según la reivindicación 12 o 13 para envasar productos esterilizados o con baja carga bacteriana sin conservantes, que limita y/o reduce el crecimiento de bacterias en el mismo.
15. Uso de un dispositivo de envasado primario según las reivindicaciones precedentes en donde dicho producto esterilizado es un líquido oftálmico.

Fig.2

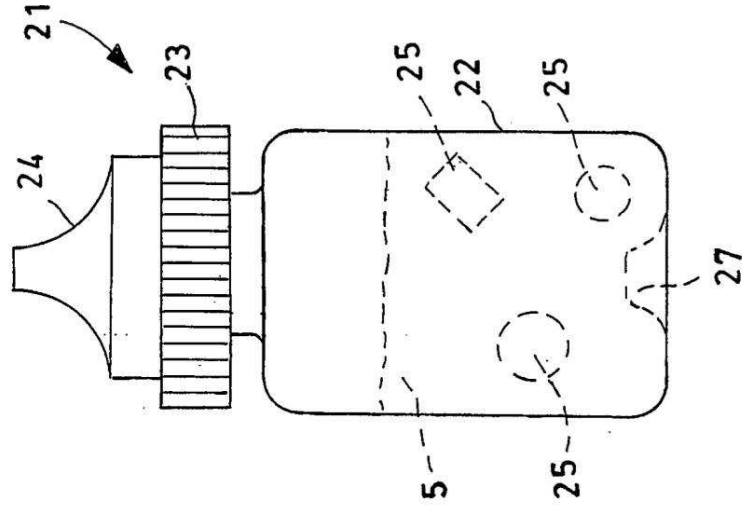


Fig.1

