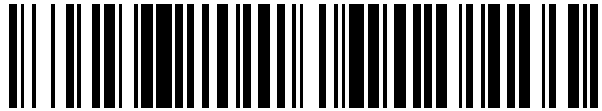


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 741**

51 Int. Cl.:

**A61J 1/10** (2006.01)

**B32B 27/32** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2006 E 06745438 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014 EP 1875889**

54 Título: **Cuerpo de alojamiento para envase de líquido médico y procedimiento para producir el mismo**

30 Prioridad:

**28.04.2005 JP 2005132624**

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

**25.02.2015**

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY, INC.  
(100.0%)**

**115, Aza-Kuguhara, Tateiwa, Muya-cho  
Naruto-shi, Tokushima 772-8601, JP**

72 Inventor/es:

**TATEISHI, ISAMU;  
MORI, HITOSHI y  
MORIMOTO, YASUSHI**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

**ES 2 529 741 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**

Cuerpo de alojamiento para envase de líquido médico y procedimiento para producir el mismo

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un embalaje de envase de solución de fármaco, dispuesto preparando un envase de solución de fármaco que se sella después de rellenarse con una solución de fármaco, se envasa y se sella en un saquito externo, y a un procedimiento para fabricar dicho embalaje de envase de solución de fármaco.

10

**Técnica anterior**

En los últimos años, los envases plásticos, que son ligeros, elásticos, con buenas propiedades de manejo y fácilmente desechables, se usan ampliamente como envases para envasar soluciones de fármaco y, como plástico que conforma dicho envase de plástico, se usa a menudo polietileno, polipropileno u otra poliolefina desde el punto de vista de la estabilidad con respecto a las soluciones de fármaco y la seguridad médica.

15

Sin embargo, debido que es un material de alta tasa de transmisión de gas oxígeno, las poliolefinas no son necesariamente adecuadas en aplicaciones de envasado y conservación de soluciones de fármaco que experimentan fácilmente descomposición oxidativa desde el punto de vista del mantenimiento de la calidad de las soluciones de fármaco, etc.

20

Por otro lado, el documento de patente 1 describe un embalaje para infusión en el que se rellena con una infusión, compuesta por una solución acuosa que contiene aminoácidos, un envase médico primario que tiene la propiedad de transmisión de gas, y se envasa entonces el envase médico primario relleno con la infusión junto con un secuestrante de oxígeno en un envase de empaquetado secundario que es sustancialmente impermeable al oxígeno.

25

También, el documento de patente 2 describe una película de envasado de solución de fármaco que tiene una película de compuesto inorgánico conformada sobre al menos un lado de una película de plástico y que tiene las siguientes propiedades físicas (1) a (4):

30

- (1) una tasa de transmisión de gas oxígeno de no más de  $1 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$ ;
- (2) una tasa de transmisión de humedad de no más de  $1 \text{ g}/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$ ;
- (3) una transmitancia de luz de no menos del 80 % y
- (4) un valor b de tono de no más de 5.

35

Además, el documento de patente 3 describe un envase de infusión que tiene la propiedad de barrera de gas y está conformado por un envase de resina que tiene una pared flexible y al menos una salida conformada en la misma, y en que la pared del envase mencionada anteriormente está conformada por múltiples capas que están divididas en una capa interna y una capa externa con una capa intermedia de poli(alcohol vinílico) como límite, siendo la capa más interna anteriormente mencionada una capa de poliolefina con un grosor en el intervalo de 50 a 800  $\mu\text{m}$ , y estando proporcionada la capa externa anteriormente mencionada de modo que la capa externa anteriormente mencionada tenga una cantidad de transmisión de humedad  $S_0$  ( $\text{g}/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h}$  a una temperatura de 40 °C y 90 % de HR) de no menos de dos veces la cantidad de transmisión de humedad  $S_i$  ( $\text{g}/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h}$  a una temperatura de 40 °C y 90 % de HR) de la capa interna mencionada anteriormente; y describe un envase de infusión en que el envase anteriormente descrito está empaquetado junto con un agente secante dentro de un embalaje. El mismo documento describe también que, en el envase de infusión anteriormente descrito, la propiedad de barrera de gas de la pared del envase se recupera inmediatamente incluso después de efectuar una esterilización con autoclave.

40

45

Documento de patente 1: Publicación de patente japonesa no examinada n.º 63-275346.

50

Documento de patente 2: Publicación de patente japonesa no examinada n.º 11-285520.

Documento de patente 3: Publicación de patente japonesa no examinada n.º 10-80464.

Los documentos EP1245217 A2 y EP1396249 A2 son otros ejemplos de envases de solución de fármaco de plástico.

55

**Divulgación de la invención****Problema para resolver por la invención**

Cuando, como en la invención descrita en el documento de patente 1, el envase primario es permeable al gas oxígeno, sin embargo, no puede evitarse la degradación oxidativa de la solución envasada en el envase primario si el envase primario se deja reposar después de abrir el envase secundario. Además, si se mezclan microbios, etc. con la solución de fármaco por error cuando se mezcla otra solución de fármaco en el envase primario desde el exterior, puede acelerarse la proliferación de microbios por la transmisión de oxígeno al envase primario desde el exterior.

60

65

Por su parte, se han conocido como ejemplos de una película de plástico proporcionada con una propiedad de barrera de oxígeno (a la que se hace referencia de aquí en adelante sencillamente como "plástico de barrera de oxígeno") películas de plástico que usan materiales inorgánicos, tales como películas de plástico sobre las que se deposita vapor de sílice o alúmina y películas de plástico sobre las que se lamina una película de aluminio.

Sin embargo, en un envase de solución de fármaco conformado usando una película de plástico de barrera de oxígeno tal como en la invención descrita en el documento de patente 2, debido a la excelente propiedad de barrera de oxígeno de la película anteriormente mencionada, es inevitable que los contenidos experimenten degradación con el tiempo o que proliferen los microbios mezclados erróneamente con la solución de fármaco si el envase de solución de fármaco se sella con oxígeno envasado en el espacio de cabeza del mismo. Por tanto, se hace necesario efectuar un procedimiento de reducción de la cantidad de oxígeno disuelto en una solución de fármaco antes de rellenar y sellar la solución de fármaco en el envase de solución de fármaco y un procedimiento de reemplazo del espacio de cabeza anteriormente mencionado por nitrógeno u otro gas inerte y llevar la tasa de reemplazo infinitamente cerca del 100 %. Esto causa que el equipo de fabricación se vuelva grande y complejo y conduce a un coste aumentado. Además, en el plástico de barrera de oxígeno mencionado anteriormente, pueden formarse orificios debido a impactos resultantes de la vibración durante el transporte, etc.

Además, son conocidos como plásticos con propiedad de barrera de oxígeno poli(cloruro de vinilo), poli(acrilonitrilo), poli(alcoholes vinílicos), copolímeros de etileno-alcohol vinílico, etc., y se suministran también películas conformadas por dichos plásticos.

Sin embargo, debido a que estas películas de plástico no son adecuadas por termorresistencia, resistencia a impactos, elasticidad, transparencia, etc. para eliminación por incineración, o pueden dar lugar a material eluido en contacto con una solución de fármaco, no pueden usarse apropiadamente cuando van a conformar envases de solución de fármaco. En particular, los poli(alcoholes vinílicos) y copolímeros de etileno-alcohol vinílico tienen el problema de cambiar en gran medida su propiedad de barrera de oxígeno dependiendo del cambio de humedad.

Por su parte, aunque el documento de patente 3 describe que la propiedad de barrera de gas del envase de infusión se recupera inmediatamente después de esterilización con autoclave, debido a que no se hace ninguna consideración sobre el oxígeno presente dentro del envase de infusión, no se resuelven los problemas de degradación oxidativa de los contenidos con el tiempo, proliferación de microbios, etc.

Es por tanto un objeto de la presente invención proporcionar un embalaje de envase de solución de fármaco en que la degradación de una solución de fármaco, proliferación de microbios, etc. que acompañan a la transmisión de oxígeno puedan limitarse en alto grado manteniendo las características necesarias de los envases de solución de fármaco plásticos, tales como termorresistencia, resistencia a impactos, elasticidad, transparencia y resistencia a la elución del material que conforma el plástico; y proporcionar un procedimiento de fabricación del embalaje de envase de solución de fármaco.

40

### Medios para resolver el problema

Para conseguir el objetivo anterior, la presente invención proporciona:

(1) un embalaje de envase de solución de fármaco que comprende: un envase de solución de fármaco de plástico en que está envasada y sellada una solución de fármaco, y que se esteriliza por vapor o se esteriliza por agua caliente; un secuestrante de oxígeno; y un saquito externo con una propiedad de barrera de oxígeno para envasar y sellar el envase de solución de fármaco de plástico anteriormente mencionado y el secuestrante de oxígeno anteriormente mencionado, en el que el plástico que conforma el envase de solución de fármaco de plástico tiene una tasa de transmisión de gas oxígeno de no menos de  $200 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$  a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  y una humedad del 60 % de HR al cabo de 12 horas después de esterilización con vapor o esterilización con agua caliente, y tiene una tasa de transmisión de gas oxígeno de no más de  $100 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$  a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  y una humedad del 60 % de HR cuando la tasa de transmisión de gas oxígeno está en un estado estacionario;

(2) un embalaje de envase de solución de fármaco según (1), en que la esterilización con vapor anteriormente mencionada es un procedimiento de calentamiento del envase de solución de fármaco de plástico anteriormente mencionado durante 10 a 60 minutos en atmósfera de gas inerte a una temperatura de  $100$  a  $121 \text{ }^\circ\text{C}$  en un estado saturado de vapor;

(3) un embalaje de envase de solución de fármaco según (1), en el que el plástico que conforma el envase de solución de fármaco de plástico anteriormente mencionado es una película multicapa que tiene una capa sellante conformada por un plástico basado en poliolefina en el lado de la superficie interna del envase de solución de fármaco de plástico anteriormente mencionado, una capa protectora sobre el lado de la superficie externa del envase de solución de fármaco de plástico anteriormente mencionado y una capa intermedia conformada por un plástico basado en poliol entre la capa sellante anteriormente mencionada y la capa protectora anteriormente

mencionada.

- 5 (4) un embalaje de envase de solución de fármaco según (3), en el que el plástico basado en poliol que conforma la capa intermedia anteriormente mencionada es un copolímero de etileno-alcohol vinílico con un contenido de etileno de 10 a 45 % en moles;
- 10 (5) un embalaje de envase de solución de fármaco según (3), en el que, en la película multicapa mencionada anteriormente, una tasa de transmisión de vapor de agua de la totalidad de capas dispuestas en el lado de la superficie externa del envase de solución de fármaco de plástico anteriormente mencionado con respecto a la capa intermedia anteriormente mencionada es de 1 a 50 g/m<sup>2</sup>·24 h a una temperatura de 25 °C y una humedad del 90 % de HR;
- 15 (6) un embalaje de envase de solución de fármaco según (3), en el que la película multicapa mencionada anteriormente tiene además una capa de baja absorción de agua, conformada por plástico de baja absorción de agua, entre la capa sellante anteriormente mencionada y la capa intermedia anteriormente mencionada;
- 20 (7) un embalaje de envase de solución de fármaco según (6), en el que el plástico de baja absorción de agua anteriormente mencionado es un polímero de cicloolefina;
- 25 (8) un embalaje de envase de solución de fármaco según (1), en el que el plástico que conforma el envase de solución de fármaco de plástico anteriormente mencionado tiene una tasa de transmisión de gas oxígeno de 500 a 1.000 cm<sup>3</sup>/m<sup>2</sup>·24 h·atm a una temperatura de 25 °C y una humedad del 60 % de HR al cabo de doce horas después de haberse sometido a esterilización con vapor o esterilización con agua caliente;
- 30 (9) un embalaje de envase de solución de fármaco según (1), en el que el plástico que conforma el envase de solución de fármaco de plástico anteriormente mencionado tiene una tasa de transmisión de gas oxígeno de 0,5 a 70 cm<sup>3</sup>/m<sup>2</sup>·24 h·atm a una temperatura de 25 °C y una humedad del 60 % de HR cuando la tasa de transmisión de gas oxígeno está en un estado estacionario;
- 35 (10) un embalaje de envase de solución de fármaco según (1), en el que el envase de solución de fármaco de plástico anteriormente mencionado está conformado por tal plástico que requiere al menos dos días para que la tasa de transmisión de gas oxígeno alcance el estado estacionario después de esterilización con vapor o esterilización con agua caliente;
- 40 (11) un embalaje de envase de solución de fármaco según (1), en el que una solución de fármaco envasada y sellada en el envase de solución de fármaco de plástico anteriormente mencionado es una solución de fármaco que contiene una sustancia fácilmente oxidable;
- 45 (12) un embalaje de envase de solución de fármaco según (1), en el que el saquito externo anteriormente mencionado tiene una tasa de transmisión de vapor de agua de 0,5 a 30 g/m<sup>2</sup>·24 h a una temperatura de 25 °C y una humedad del 90 % de HR;
- 50 (13) un procedimiento para la fabricación de un embalaje de envase de solución de fármaco en el que, después de preparar una solución de fármaco envasada y sellada en un envase de solución de fármaco de plástico conformado por un plástico que tiene una tasa de transmisión de gas oxígeno de no menos de 200 cm<sup>3</sup>/m<sup>2</sup>·24 h·atm a una temperatura de 25 °C y una humedad del 60 % de HR al cabo de doce horas después de la esterilización con vapor o esterilización con agua caliente y que tiene una tasa de transmisión de gas oxígeno de no más de 100 cm<sup>3</sup>/m<sup>2</sup>·24 h·atm a una temperatura de 25 °C y una humedad del 60 % de HR cuando la tasa de transmisión de oxígeno está en un estado estacionario, se esteriliza con vapor o se esteriliza con agua caliente el envase de solución de fármaco de plástico y se envasan y se sellan entonces el envase de solución de fármaco de plástico esterilizado con vapor o esterilizado con agua caliente y un secuestrante de oxígeno en un saquito externo que tiene una propiedad de barrera de oxígeno;
- 55 (14) un procedimiento para la fabricación de un embalaje de envase de solución de fármaco según (13), en el que la esterilización con vapor anteriormente mencionada es un procedimiento de calentamiento del envase de solución de fármaco de plástico anteriormente mencionado durante 10 a 60 minutos en atmósfera de gas inerte a una temperatura de 100 a 121 °C en un estado saturado de vapor;
- 60 (15) un procedimiento para la fabricación de un embalaje de envase de solución de fármaco según (13), en el que el saquito externo anteriormente mencionado tiene una tasa de transmisión de vapor de agua de 0,5 a 30 g/m<sup>2</sup>·24 h a una temperatura de 25 °C y una humedad del 90 % de HR; y
- 65 (16) un procedimiento para la fabricación de un embalaje de envase de solución de fármaco según (13), en el que antes de envasar y sellar el envase de solución de fármaco de plástico anteriormente mencionado y el secuestrante de oxígeno anteriormente mencionado en el saquito externo anteriormente mencionado, se reemplaza el espacio

entre el envase de solución de fármaco de plástico anteriormente mencionado y el saquito externo anteriormente mencionado por un gas inerte.

5 En la presente invención, se mide la tasa de transmisión de gas oxígeno (O<sub>2</sub>GTR) de un plástico según el procedimiento B (Procedimiento a igual presión) definido en la norma JIS K 7126-1987 "Procedimiento de ensayo de la tasa de transmisión de gas a través de películas y láminas de plástico" y se mide la tasa de transmisión de vapor de agua de un plástico según el procedimiento A (Procedimiento de sensor de humedad) definido en la norma JIS K 7129-1992 "Procedimientos de ensayo de la tasa de transmisión de vapor de agua de películas y láminas de plástico (procedimiento instrumental)".

10 En la presente invención, se definen a continuación como tasas de transmisión de gas oxígeno del plástico que conforma el envase de solución de fármaco de plástico:

15 (a) un valor medido después de someter el plástico a esterilización con vapor [calentamiento en atmósfera de estado saturado de vapor, esterilización con vapor o esterilización con vapor a alta presión (autoclave), por ejemplo] o esterilización con agua caliente (esterilización con ducha de agua caliente o esterilización con pulverizador de agua caliente, por ejemplo) y retirar el agua ligada a la superficie del plástico esterilizado con vapor o esterilizado con agua caliente y dejar reposar el plástico para enfriar a una temperatura de 25 °C y una humedad del 60 % de HR (generalmente, un entorno de temperatura ambiente y humedad relativamente moderada) al cabo de 12 horas después de esterilización con vapor o esterilización con agua caliente; y

20 (b) un valor medido a una temperatura de 25 °C y una humedad de 60 % de HR en un estado en que no se observa ya variación de la tasa de transmisión de gas oxígeno, es decir, la tasa de transmisión de gas oxígeno está en un estado estacionario.

25 La tasa de transmisión de gas oxígeno anteriormente mencionada es preferiblemente el valor medido al cabo de 8 horas después de esterilización con vapor o esterilización con agua caliente, y más preferiblemente el valor medido al cabo de 6 horas después de esterilización con vapor o esterilización con agua caliente. Normalmente, se requiere un intervalo de aproximadamente 4 horas para que la temperatura de un plástico sometido a esterilización con vapor o esterilización con agua caliente caiga a una medida de la tasa de transmisión de gas oxígeno de 25 °C dejando reposar el plástico para enfriar.

30 También, la esterilización con vapor o esterilización con agua caliente anteriormente mencionadas se efectúan preferiblemente a presión atmosférica o en atmósfera a presión de una presión barométrica de no más de 4.000 hPa, y más preferiblemente se efectúan a una atmósfera de presión de una presión barométrica de 2.000 a 3.500 hPa.

35 El estado estacionario mencionado anteriormente hace referencia a un estado en que la variación con el tiempo de la tasa de transmisión de gas oxígeno (tasa de transmisión de gas oxígeno medida en condiciones fijas, tales como una temperatura de 25 °C y una humedad del 60 % de HR) está dentro de ± 5 % por hora y más preferiblemente dentro de ± 3 % por hora.

40 Normalmente, para que la tasa de transmisión de gas oxígeno de un plástico usado para conformar un envase de solución de fármaco vuelva al estado estacionario después de esterilización con vapor o esterilización con agua caliente dejando reposar el plástico para enfriar, se requiere en general un intervalo de 2 días, preferiblemente 3 días, y más preferiblemente 4 días, después de esterilización con vapor de agua o esterilización con agua caliente.

#### **Efecto de la invención**

45 Debido a que el envase de solución de fármaco de plástico del embalaje de envase de solución de fármaco según la presente invención está conformado por un plástico denominado de baja transmisión de gas oxígeno, con una tasa de transmisión de gas oxígeno de no más de 100 cm<sup>3</sup>/m<sup>2</sup>·24 h·atm en un entorno de temperatura de 25 °C y una humedad del 60 % de HR, cuando la tasa de transmisión de gas oxígeno está en un estado estacionario, incluso cuando el envase de solución de fármaco se deja reposar después de abrir el saquito externo del embalaje de envase de la solución de fármaco anteriormente mencionado, según la presente invención la transmisión de oxígeno en el envase de solución de fármaco puede limitarse para evitar la degradación oxidativa de la solución de fármaco envasada en el envase de solución de fármaco.

50 También, el plástico que conforma el envase de solución de fármaco de plástico anteriormente mencionado tiene una tasa de transmisión de gas oxígeno de no menos de 200 cm<sup>3</sup>/m<sup>2</sup>·24 h·atm a una temperatura de 25 °C y una humedad del 60 % de HR después de esterilización con vapor o esterilización con agua caliente, y exhibe una tasa de transmisión de gas oxígeno extremadamente alta en comparación a cuando la tasa de transmisión de gas oxígeno está en un estado estacionario. Además, la tasa de transmisión de gas oxígeno del plástico después de esterilización con vapor o esterilización con agua caliente normalmente no vuelve rápidamente al estado antes de la esterilización con vapor o esterilización con agua caliente. Por tanto, con el procedimiento para la fabricación del

embalaje de envase de solución de fármaco según la presente invención, en que el envase de solución de fármaco sometido a esterilización con vapor de agua o esterilización con agua caliente se envasa y sella junto con el secuestrante de oxígeno en el saquito externo con la propiedad de barrera de oxígeno antes de que la tasa de transmisión de gas oxígeno del plástico caiga significativamente, el oxígeno que permanece dentro del envase de solución de fármaco anteriormente mencionado (por ejemplo, el oxígeno restante en el espacio de cabeza del envase de solución de fármaco y el oxígeno disuelto en la solución de fármaco) puede retirarse de dentro del envase de solución de fármaco.

Por tanto, con el embalaje de envase de solución de fármaco anteriormente descrito y el procedimiento para la fabricación del mismo, la degradación oxidativa de la solución de fármaco envasada en el envase de solución de fármaco puede limitarse en un alto grado. Además, incluso cuando se mezcla por error una pequeña cantidad de microbios con la solución de fármaco, la proliferación de los microbios puede limitarse en un alto grado.

### Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 es una vista esquemática en sección de una realización de un plástico que conforma un envase de solución de fármaco de plástico;

la FIG. 2 es una vista esquemática en sección de otra realización de un plástico que conforma un envase de solución de fármaco de plástico;

la FIG. 3 es una vista esquemática en sección de aún otra realización de un plástico que conforma un envase de solución de fármaco de plástico;

la FIG. 4 es una vista frontal de una realización de una bolsa de solución de fármaco;

la FIG. 5 es una gráfica de una variación con el tiempo de la tasa de transmisión de gas oxígeno de una película multicapa obtenida en el ejemplo 1;

la FIG. 6 es una gráfica de las variaciones con el tiempo de las concentraciones de oxígeno disuelto en embalajes de envasado de solución de fármaco obtenidas en los ejemplos y ejemplos comparativos;

la FIG. 7 es una gráfica de las variaciones con el tiempo de las concentraciones de oxígeno disuelto en envases de solución de fármaco (bolsas de solución de fármaco) obtenidas en los ejemplos y ejemplos comparativos; y

la FIG. 8 es una gráfica de la variación con el tiempo de una tasa de transmisión de gas oxígeno de la película multicapa obtenida en el ejemplo 1 en el estado de envasada en un saquito externo.

### Descripción de los números

1	capa sellante
4	capa intermedia
5	capa protectora
10	envase de solución de fármaco de plástico

### Modos para llevar a cabo la invención

Un embalaje de envase de solución de fármaco según la presente invención incluye: un envase de solución de fármaco de plástico en que está envasada y sellada una solución de fármaco y que se esteriliza por vapor o se esteriliza por agua caliente; un secuestrante de oxígeno y un saquito externo para envasar y sellar el envase de solución de fármaco de plástico anteriormente mencionado y el secuestrante de oxígeno anteriormente mencionado.

En el embalaje de envase de solución de fármaco según la presente invención, el envase de solución de fármaco de plástico está conformado por un plástico que tiene una tasa de transmisión de gas oxígeno de no menos de  $200 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$  a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  y una humedad del 60 % de HR al cabo de 12 horas después de esterilización con vapor o esterilización con agua caliente, y que tiene una tasa de transmisión de gas oxígeno de no más de  $100 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$  a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  y una humedad del 60 % de HR cuando la tasa de transmisión de gas oxígeno está en un estado estacionario.

Particularmente en el intervalo anteriormente mencionado, la tasa de transmisión de gas oxígeno del plástico anteriormente mencionado a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  y una humedad del 60 % de HR al cabo de 12 horas después de esterilización con vapor o esterilización con agua caliente es preferiblemente no menor de  $500 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$ , más preferiblemente no menor de  $700 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$  y aún más preferiblemente de 700 a  $1.000 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$ .

En el plástico anteriormente mencionado, cuando la tasa de transmisión de gas oxígeno a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  y una humedad del 60 % de HR al cabo de 12 horas después de esterilización con vapor o esterilización con agua caliente cae por debajo del intervalo anteriormente mencionado, se reduce el efecto de retirada del oxígeno envasado en el espacio de cabeza del envase de solución de fármaco de plástico, el oxígeno disuelto en la solución de fármaco, etc. del envase de solución de fármaco al exterior después de efectuar una esterilización con vapor o esterilización con agua caliente del envase de solución de fármaco de plástico, lo que reduce el efecto de limitar y evitar la degradación oxidativa de una solución de fármaco. Por su parte, aunque el límite superior de la tasa de

transmisión de gas oxígeno después de esterilización con vapor o esterilización con agua caliente no está limitado en particular, el límite superior es de aproximadamente  $1.000 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$  en términos de propiedades del plástico usado en el envase de solución de fármaco de plástico.

- 5 Particularmente, en el intervalo anteriormente mencionado, la tasa de transmisión de gas oxígeno del plástico anteriormente mencionado a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  y una humedad del 60 % de HR cuando la tasa de transmisión de gas oxígeno está en un estado estacionario es preferiblemente de no más de  $70 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$ , más preferiblemente de no más de  $30 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$  y aún más preferiblemente de 0,5 a  $10 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$ .
- 10 Si la tasa de transmisión de gas oxígeno del plástico anteriormente mencionado a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  y una humedad del 60 % de HR, cuando la tasa de transmisión de gas oxígeno está en un estado estacionario, supera el intervalo anteriormente mencionado, la transmisión de oxígeno en el envase de solución de fármaco no puede limitarse cuando se deja reposar el envase de solución de fármaco anteriormente mencionado después de abrir el saquito externo del embalaje de envase de solución de fármaco, por ejemplo, y esto causa la degradación oxidativa
- 15 de la solución de fármaco envasada en el envase de solución de fármaco. Por otro lado, aunque el límite inferior de la tasa de transmisión de gas oxígeno, cuando la tasa de transmisión de gas oxígeno está en un estado estacionario, es preferiblemente de 0, el límite inferior es preferiblemente de aproximadamente  $0,5 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$  en términos de las propiedades del plástico usado en el envase de solución de fármaco de plástico. El límite inferior de la tasa de transmisión de gas oxígeno puede ser también de aproximadamente  $1 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$  o de
- 20 aproximadamente  $5 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$ .

Como se menciona anteriormente, la tasa de transmisión de gas oxígeno del plástico es la tasa de transmisión de oxígeno ( $\text{O}_2\text{GTR}$ ) medida según el procedimiento B (Procedimiento de igual presión) definido en la norma JIS

- 25 K7126-1987 "Procedimiento de ensayo de la tasa de transmisión de gas a través de películas y láminas de plástico". Los ejemplos de equipos de medida usados para medir la tasa de transmisión de gas oxígeno incluyen un producto de nombre comercial "OX-TRAN (marca registrada)" fabricado por MOCON, Inc., y un producto de nombre comercial "OPT-5000" fabricado por Lyssy AG.

- 30 Las condiciones del procedimiento de esterilización con vapor o esterilización con agua caliente efectuado en el envase de solución de fármaco de plástico no están limitadas en particular y pueden establecerse como sea adecuado según las condiciones de procedimiento generales para la esterilización de envases que envasan una solución de fármaco, y específicamente por ejemplo, según el tipo y cantidad de solución de fármaco envasada, la calidad y grosor del material plástico que conforma el envase y otras condiciones, así como con consideración de
- 35 que la esterilización de la solución de fármaco se ajuste a condiciones predeterminadas.

- En general, la esterilización con vapor se lleva a cabo en una atmósfera a una temperatura de 100 a  $121 \text{ }^\circ\text{C}$  y en un estado saturado de vapor durante un tiempo de calentamiento de 10 a 60 minutos. Aunque las condiciones de presión durante la esterilización con vapor no están limitadas en particular, la esterilización con vapor se efectúa preferiblemente a presión atmosférica o en atmósfera a presión con una presión barométrica de no más de
- 40  $4.000 \text{ hPa}$  y más preferiblemente se efectúa en atmósfera de presión con una presión barométrica de  $2.000$  a  $3.500 \text{ hPa}$ .

- Por otro lado, la esterilización con agua caliente puede efectuarse en condiciones de acuerdo con las condiciones convencionales o las condiciones de esterilización con vapor, por ejemplo, inyectando o pulverizando agua caliente
- 45 a aproximadamente  $100$  a  $120 \text{ }^\circ\text{C}$  durante 10 a 60 minutos a presión atmosférica o en atmósfera a presión.

- La esterilización con vapor o esterilización con agua caliente se efectúa preferiblemente en atmósfera de gas inerte. En este caso, el espacio de cabeza del envase de solución de fármaco antes de envasarse y sellarse en el saquito externo puede reemplazarse en cierto grado por el gas inerte anteriormente mencionado durante la esterilización
- 50 con vapor o esterilización con agua caliente, y la cantidad de oxígeno envasada en el envase de solución de fármaco antes de envasarse y sellarse en el saquito externo puede reducirse por adelantado. También pueden reducirse la cantidad de secuestrante de oxígeno necesaria para retirar el oxígeno del envase de solución de fármaco después de envasar y sellar el envase de solución de fármaco en el saquito externo y el tiempo requerido para el procedimiento de desoxigenación, y pueden mejorarse adicionalmente los efectos de limitar y evitar la
- 55 degradación oxidativa de la solución de fármaco.

- Aunque el gas inerte anteriormente mencionado no está limitado en particular, es preferiblemente un gas, tal como nitrógeno, argón, etc., que no causa fácilmente (o que evita) la oxidación y otras alteraciones de una solución de
- 60 fármaco.

- En el plástico que conforma el envase de solución de fármaco de plástico, la tasa de transmisión de gas oxígeno después de esterilización con vapor o esterilización con agua caliente y la tasa de transmisión de gas oxígeno en un estado estacionario pueden establecerse respectivamente en valores adecuados cambiando el tipo, grosor, etc. del
- 65 plástico anteriormente mencionado, o cambiando la disposición de capas, grosor, etc. en el caso en que el plástico anteriormente mencionado sea una película multicapa.

Con respecto a la tasa de transmisión de gas oxígeno del plástico que conforma el envase de solución de fármaco de plástico, para proporcionar una diferencia significativa entre el valor de tasa de transmisión de gas oxígeno después de esterilización con vapor o esterilización con agua caliente y el valor de tasa de transmisión de gas oxígeno en un estado estacionario, es preferible el uso de un plástico basado en poliol como plástico que conforma el envase de solución de fármaco, por ejemplo.

Los copolímeros de etileno-alcohol vinílico pueden citarse como ejemplos de plástico basado en poliol, aunque el plástico basado en poliol no está limitado a los mismos.

En particular, puede citarse como ejemplo preferible un copolímero de etileno-alcohol vinílico con un contenido de etileno de 10 a 45 % en moles.

Cuando el contenido de etileno del copolímero de etileno-alcohol vinílico cae por debajo del 10 % en moles, puede no ser posible, por ejemplo, asegurar una resistencia al agua adecuada para soportar la esterilización con vapor o esterilización con agua caliente. También puede no ser posible que vuelva al valor original la tasa de transmisión de gas oxígeno aumentada por la esterilización con vapor o esterilización con agua caliente incluso después de reducir la temperatura del plástico.

Por otro lado, cuando el contenido de etileno del copolímero de etileno-alcohol vinílico supera el 45 % en moles, aparece blanqueamiento debido a la esterilización con vapor o esterilización con agua caliente y por tanto la transparencia del envase cae significativamente. También, la tasa de transmisión de gas oxígeno en un estado estacionario puede superar el intervalo anteriormente mencionado en condiciones de temperatura de 25 °C y de humedad de 60 % de HR, y por consiguiente puede no ser posible limitar la transmisión de oxígeno en el envase de solución de fármaco, por ejemplo cuando el envase de solución de fármaco anteriormente mencionado se deja reposar después de abrir el saquito externo del embalaje de envase de solución de fármaco. Particularmente en el intervalo anteriormente mencionado, el contenido de etileno anteriormente mencionado es preferiblemente de 25 a 35 % en moles.

Con fines de mejorar la termorresistencia del envase de solución de fármaco, puede mezclarse una resina basada en poliamida (tal como nailon 6, etc.) o un antioxidante basado en fósforo (por ejemplo fosfato de tris-(2,4-di-*terc*-butilfenilo)), por ejemplo, con el plástico basado en poliol anteriormente mencionado, si es necesario. La cantidad de mezcla de dicha resina basada en poliamida o antioxidante basado en fósforo puede establecerse dentro de un intervalo en que la solución de fármaco envasada en el envase de solución de fármaco no esté afectada.

Desde el punto de vista de mantener las propiedades básicas como envase de solución de fármaco, el plástico que conforma el envase de solución de fármaco es preferiblemente una película de plástico con estructura multicapa que tiene un plástico basado en poliol como capa intermedia, una capa sellante (capa más interna) conformada por un plástico basado en poliolefina en el lado de la superficie interna del envase de solución de fármaco con respecto a la capa intermedia y una capa protectora (capa más externa) sobre el lado de la superficie externa del envase de solución de fármaco con respecto a la capa intermedia.

Cuando, por ejemplo, se sueldan porciones periféricas de la película de plástico conformando una bolsa de infusión, etc., la capa sellante anteriormente mencionada (capa más interna) conforma superficies soldadas y se vuelve la superficie interna del envase de solución de fármaco, volviéndose la superficie que entra en contacto directo con la solución de fármaco. Por tanto, es necesario que el plástico que conforma la capa sellante anteriormente mencionada (capa más interna) sea termosellable y con confirmación en términos de seguridad con respecto a la solución de fármaco.

Los plásticos basados en poliolefina pueden citarse como ejemplos específicos de plástico para conformar la capa sellante anteriormente mencionada (capa más interna).

Los ejemplos de plásticos basados en poliolefina incluyen polietileno (homopolímero de etileno), copolímeros de etileno- $\alpha$ -olefina, polipropileno (homopolímero de propileno), copolímeros aleatorios de propileno- $\alpha$ -olefina y copolímeros de bloque de propileno- $\alpha$ -olefina. Los ejemplos de  $\alpha$ -olefina de copolímeros de etileno- $\alpha$ -olefina anteriormente mencionados incluyen propileno, 1-buteno, 1-penteno, 1-hexeno, 4-metil-1-penteno y otras  $\alpha$ -olefinas de 3 a 6 carbonos, y los ejemplos de  $\alpha$ -olefina de los copolímeros aleatorios de propileno- $\alpha$ -olefina y copolímeros de bloque de propileno- $\alpha$ -olefina anteriormente mencionados incluyen etileno y 1-buteno, 1-penteno, 1-hexeno, 1-metil-1-penteno y otras  $\alpha$ -olefinas de 4 a 6 carbonos.

Entre los ejemplos dados anteriormente, pueden citarse polietileno, polipropileno y resinas mixtas de estas por ser preferibles como plástico basado en poliolefina usado en la capa sellante.

En el caso, por ejemplo, de preparar un envase de solución de fármaco de tipo bolsa con una pluralidad de cámaras de envasado (denominada bolsa multicámara) que están divididas por barreras con propiedad de fácil despegue



(porciones de sellado fácilmente despegables), la capa sellante está preferiblemente conformada por un plástico compuesto por una resina mixta de polietileno y polipropileno para facilitar la conformación de las porciones sellantes fácilmente despegables.

- 5 La capa protectora anteriormente mencionada (capa más externa) es una capa que conforma la superficie externa del envase de solución de fármaco de plástico. El plástico que conforma la capa protectora anteriormente mencionada (capa más externa) se selecciona por tanto como adecuado, por ejemplo, desde el punto de vista de evitar que la capa intermedia conformada por el plástico basado en poliol anteriormente mencionado se afecte directamente por la humedad y desde el punto de vista de mantener una resistencia predeterminada según la forma, aplicación, etc. del envase de solución de fármaco durante la esterilización con vapor o esterilización con agua caliente.

- 15 La capa protectora anteriormente mencionada (capa más externa) o la totalidad de capas de la película multicapa anteriormente mencionada que se disponen en el lado de superficie externa del envase de solución de fármaco de plástico con respecto a la capa intermedia anteriormente mencionada son necesarias para evitar que la capa intermedia, conformada por el plástico basado en poliol anteriormente mencionado, se afecte directamente por la humedad y siga teniendo una tasa de transmisión de vapor de agua en cierto grado para proporcionar las acciones y efectos de la presente invención. Aunque la tasa de transmisión de vapor de agua de la capa protectora (o la totalidad de capas de la película multicapa anteriormente mencionada que se disponen en el lado de la superficie externa del envase de solución de fármaco de plástico con respecto a la capa intermedia anteriormente mencionada) no está limitada en particular, la tasa de transmisión de vapor de agua a una temperatura de 25 °C y una humedad del 90 % de HR es preferiblemente de 1 a 50 cm<sup>3</sup>/m<sup>2</sup>·24 h·atm, más preferiblemente de 3 a 30 cm<sup>3</sup>/m<sup>2</sup>·24 h·atm y aún más preferiblemente de 3 a 10 cm<sup>3</sup>/m<sup>2</sup>·24 h·atm.

- 25 La tasa de transmisión de vapor de agua anteriormente mencionada se mide según el procedimiento A (procedimiento de sensor de humedad) definido en la norma JIS K 7129-1992 "Procedimientos de ensayo de la tasa de transmisión de vapor de agua (procedimiento instrumental) de películas y láminas de plástico".

- 30 Los ejemplos específicos de plástico para conformar la capa protectora anteriormente mencionada (capa más externa) incluyen plásticos basados en poliolefina, basados en poliamina y basados en poliéster. Pueden citarse como ejemplos de plásticos basados en poliolefina anteriormente mencionados los mismos plásticos dados como ejemplos anteriormente. Pueden citarse nailones tales como nailon 6, nailon 6,6 y nailon 6,10 como ejemplos del plástico basado de poliamida anteriormente mencionado. Pueden citarse poli(tereftalato de etileno), poli(tereftalato de butileno), etc. como ejemplos del plástico basado en poliéster anteriormente mencionado.

- 35 En caso de que el plástico que conforma el envase de solución de fármaco de plástico sea una película multicapa, puede citarse como una realización específica la película multicapa de estructura de tres capas que tiene, como se menciona anteriormente, la capa sellante conformada por plástico basado en poliolefina como capa más interna que constituye el lado de la superficie interna del envase de solución de fármaco de plástico, la capa protectora como capa más externa que constituye el lado de superficie externa del envase de solución de fármaco de plástico y la capa intermedia conformada por el plástico basado en poliol entre la capa sellante anteriormente mencionada y la capa protectora anteriormente mencionada.

- 45 Preferiblemente, la película multicapa anteriormente mencionada tiene además un capa de baja absorción de agua, conformada por un plástico de baja absorción de agua, en el lado de la superficie interior (lado de la capa sellante) del envase de solución de fármaco de plástico con respecto a la capa intermedia anteriormente mencionada. En este caso, la capa intermedia conformada por el plástico basado en poliol anteriormente mencionado puede volverse menos fácilmente afectable por el contenido de agua en la solución de fármaco.

- 50 Los ejemplos de plástico de baja absorción de agua anteriormente mencionados incluyen polímeros de cicloolefina, etc.

- Un polímero de cicloolefina tiene una tasa de absorción de agua extremadamente baja, específicamente de no más del 0,01 %, y es por tanto favorable para reducir los efectos de la humedad sobre la capa intermedia conformada por plástico basado en poliol.

- La tasa de absorción de agua anteriormente mencionada se mide de acuerdo con el procedimiento B (Absorción de agua después de inmersión en agua hirviendo) definido en la norma JIS K 7209-2000 "Plásticos- determinación de la absorción de agua".

- 60 Los ejemplos específicos de polímeros de cicloolefina incluyen polímeros de cicloolefina tales como copolímeros (y derivados hidrogenados de los mismos) de compuestos basados en etileno y dicitlopentadieno, copolímeros (y derivados hidrogenados de los mismos) de compuestos basados en etileno y norborneno, polímeros de anillo abierto (y derivados hidrogenados de los mismos) de compuestos basados en ciclopentadieno y copolímeros de anillo abierto conformados por dos o más tipos de compuestos de ciclopentadieno (y derivados hidrogenados de los

mismos).

La película multicapa anteriormente mencionada puede proporcionarse además con una capa de plástico conformada por un plástico que contiene un elastómero con el fin de añadir elasticidad, transparencia y resistencia a impactos al envase de solución de fármaco de plástico.

Los ejemplos de elastómero anteriormente mencionados incluyen elastómeros basados en poliolefina tales como elastómeros basados en polietileno y elastómeros basados en polipropileno y otros, y elastómeros basados en estireno tales como copolímeros de bloque de estireno-etileno/butileno-estireno (SEBS), copolímeros de bloque de estireno-butadieno-estireno (SBS), copolímeros de bloque de estireno-isopreno-estireno (SIS), SEBS modificados con ácido maleico, etc., copolímeros de bloque de estireno-etileno/propileno-estireno (SEPS), copolímeros de bloque de estireno-etileno/butileno (SEB) y copolímeros de bloque de estireno-etileno/propileno (SEP). Entre estos, pueden citarse como ejemplos preferibles elastómeros basados en polietileno.

Aunque no limitados a estos, los plásticos conformados en forma de película mediante un procedimiento de extrusión, tal como el procedimiento de boquilla en T, procedimiento de inflación, etc., pueden citarse como ejemplos de plástico que conforma el envase de solución de fármaco de plástico. Al conformar el envase de solución de fármaco anteriormente descrito usando dicha película de plástico, puede conformarse un envase de solución de fármaco de plástico con una excelente flexibilidad y elasticidad.

Las FIG. 1 a 3 son vistas esquemáticas en sección de realizaciones preferidas de disposiciones de capas de película multicapa en casos en que el plástico que conforma el envase de solución de fármaco de plástico es la película multicapa. Aunque la presente invención no está limitada a las mismas, las realizaciones preferidas incluyen, por ejemplo:

(I) una película multicapa con una estructura de siete capas que tiene, en orden desde la capa más interna que constituye el lado de la superficie interna I de un envase de solución de fármaco de plástico a la capa más externa que constituye el lado de la superficie externa O de un envase de solución de fármaco de plástico, una capa sellante 1 conformada por resina mixta de polietileno y polipropileno, una capa 2 conformada por polietileno, una capa de baja absorción de agua 3 conformada por un polímero de cicloolefina, una capa intermedia 4 conformada por copolímero de etileno-alcohol vinílico y una capa protectora 5 conformada por polietileno, y que tiene además capas adherentes 6 y 7 conformadas cada una por resina adherente (por ejemplo, poliolefina adherente, etc.) y dispuestas entre la capa de baja absorción de agua 3 y la capa intermedia 4 y entre la capa intermedia 4 y la capa protectora 5, respectivamente (véase la FIG. 1);

(II) una película multicapa con una estructura de seis capas que tiene, en orden desde la capa más interna que constituye el lado de la superficie interna I de un envase de solución de fármaco de plástico a la capa más externa que constituye el lado de la superficie externa O de un envase de solución de fármaco de plástico del envase de solución de fármaco de plástico, una capa sellante 1 conformada por resina mixta de polietileno y polipropileno, una capa 2 conformada por polietileno, una capa intermedia 4 conformada por copolímero de etileno-alcohol vinílico y una capa protectora 5 conformada por polietileno, y que tiene además capas adherentes 8 y 7 conformadas cada una por resina adherente (por ejemplo, poliolefina adherente, etc.) y dispuestas entre la capa 2 conformada por polietileno y la capa intermedia 4 y entre la capa intermedia 4 y la capa protectora 5, respectivamente (véase la FIG. 2); y

(III) una película multicapa con una estructura de cuatro capas que tiene, en orden desde la capa más interna que constituye el lado de la superficie interna I de un envase de solución de fármaco de plástico a la capa más externa que constituye el lado de la superficie externa O de un envase de solución de fármaco de plástico del envase de solución de fármaco de plástico, una capa sellante 1 conformada por polietileno, una capa de baja absorción de agua 3 conformada por polímero de cicloolefina, una capa intermedia 4 conformada por copolímero de etileno-alcohol vinílico y una capa protectora 5 conformada por polietileno (véase la FIG. 3).

Con la película multicapa descrita anteriormente en (III), la adhesión de la capa de baja absorción de agua 3 con la capa intermedia 4 y de la capa intermedia 4 con la capa protectora 5 puede lograrse aplicando un agente adhesivo entre las capas respectivas. O pueden interponerse capas adherentes conformadas por resina adherente de la misma manera que en las películas multicapa descritas en (I) y (II) anteriores. Por su parte, en las películas multicapa descritas en (I) y (II) anteriores, la adhesión de la capa de baja absorción de agua 3 con la capa intermedia 4 y de la capa intermedia 4 con la capa protectora 5 puede lograrse aplicando simplemente un agente adhesivo sin interponer las capas de adhesión (6, 7 y 8) entre las capas respectivas.

En las películas multicapa descritas anteriormente, el grosor de las capas respectivas no está limitado en particular, y puede establecerse de tal modo que, en un envase de solución de fármaco de plástico, la tasa de transmisión de gas oxígeno después de esterilización con vapor o esterilización con agua caliente y la tasa de transmisión de oxígeno en un estado estacionario satisfagan los intervalos dados anteriormente.

Cuando el envase de solución de fármaco de plástico está conformado, por ejemplo, como una bolsa de solución de fármaco elástica, preferiblemente el grosor de la capa intermedia anteriormente mencionada se establece en 3 a 20  $\mu\text{m}$  y el grosor de la totalidad de la película multicapa se establece en aproximadamente 180 a 300  $\mu\text{m}$ .

5 La forma del envase de solución de fármaco de plástico no está limitada en particular y puede ser, por ejemplo, un envase de solución de fármaco de tipo bolsa con excelente flexibilidad y elasticidad tal como una bolsa de infusión como se menciona anteriormente (véase la FIG 4) o puede ser un envase de solución de fármaco tal como una botella de infusión, que tiene resistencia para mantener la forma del envase por sí mismo al tiempo que tiene flexibilidad y elasticidad. El envase de solución de fármaco de tipo bolsa anteriormente mencionado, tal como una  
10 bolsa de infusión, puede ser una bolsa de solución de fármaco de una sola cámara o la denominada bolsa de múltiples cámaras que tiene una pluralidad de cámaras de envasado divididas por porciones de sellado fácilmente despegables.

15 Los procedimientos para la conformación de dichas bolsas de infusión, botellas de infusión, etc. no están limitados en particular, y pueden seleccionarse y usarse diversos procedimientos tales como laminación, coextrusión, etc. como adecuados según la forma del envase de solución de fármaco.

20 En el embalaje de envase de solución de fármaco según la presente invención, la solución de fármaco envasada en el envase de solución de fármaco de plástico no está limitada en particular, y pueden citarse diversas soluciones de fármacos como ejemplos. En particular, debido a que en el envase de solución de fármaco de plástico anteriormente descrito la entrada de oxígeno desde el exterior está limitada en el entorno normal en que se usa el envase de solución de fármaco, y debido a que el oxígeno restante en el espacio de cabeza y el oxígeno disuelto en la solución de fármaco se retiran con tiempo debido a que el envase de solución de fármaco se envasa y sella después de esterilización con vapor o esterilización con agua caliente junto con el secuestrante de oxígeno en el saquito externo que tiene propiedad de barrera de oxígeno, es favorable como solución de fármaco para envasar en el envase de  
25 solución de fármaco de plástico una infusión, especialmente una infusión que contiene una sustancia fácilmente oxidable tal como L-cisteína, L-triptófano, grasa, vitamina A, vitamina B1 o vitamina C.

30 En el embalaje de envase de solución de fármaco según la presente invención, el saquito externo que tiene propiedad de barrera de oxígeno tiene una tasa de transmisión de gas oxígeno preferiblemente de no más de  $0,5 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$ , y más preferiblemente de no más de  $0,1 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$  a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  y una humedad del 60 % de HR.

35 Cuando la tasa de transmisión de gas oxígeno del saquito exterior supera el intervalo anteriormente mencionado, se vuelve difícil obtener el efecto de retirada posterior del oxígeno restante en el espacio de cabeza del envase de solución de fármaco de plástico y el oxígeno disuelto en la solución de fármaco.

40 También el saquito externo tiene preferiblemente una propiedad de transmisión de vapor de agua en cierto grado. En este caso, la humedad dentro del saquito externo puede liberarse al exterior y puede hacerse alcanzar fácilmente el estado estacionario la tasa de transmisión de gas oxígeno del envase de solución de fármaco de plástico.

El intervalo preferible de tasa de transmisión de vapor de agua del saquito externo es de aproximadamente  $0,5$  a  $30 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$ , aunque esto dependerá de la combinación con la propiedad de barrera de oxígeno.

45 El material para conformar el saquito externo no está limitado en particular, y los ejemplos de mismo incluyen:  
- una película multicapa que tiene una capa de adhesión fusible, que conforma la superficie interna del saquito externo y que está conformada por un plástico termosellable (por ejemplo, una poliolefina tal como polietileno, polipropileno, etc.) y una lámina de aluminio laminada sobre el lado de la superficie externa del saquito externo con respecto a la capa de adhesión fusible; y  
50 - una película que comprende una película depositada por vapor que tiene la capa de adhesión fusible anteriormente mencionada y una película depositada por vapor de un material inorgánico (tal como aluminio, etc.) o un óxido inorgánico (tal como alúmina, etc.) conformada sobre el lado de la superficie externa del saquito externo con respecto a la capa de adhesión fusible.

55 Los ejemplos de óxido inorgánico en la película depositada por vapor de óxido inorgánico incluyen alúmina (óxido de aluminio), sílice (óxido de silicio), óxido de magnesio y óxido de titanio. Entre estos, puede citarse la alúmina como ejemplo preferible desde el punto de vista de la transparencia de la película depositada por vapor.

60 Como material para conformar el saquito externo con propiedad de transmisión de vapor de agua en cierto grado, puede citarse como ejemplo una película multicapa en que se lamina una capa de plástico conformada por poli(alcohol vinílico), poli(cloruro de vinilideno) o similar y que tiene una propiedad de barrera de oxígeno y una propiedad de transmisión de vapor de agua adecuadas sobre el lado de la superficie externa de una capa de adhesión fusible.

65 Un material que conforma el saquito externo de los ejemplos anteriormente mencionados puede tener además una

impresión fotobloqueante que usa una tinta que contiene un colorante o absorbente ultravioleta sobre la superficie externa del saquito externo, o puede tener una película protectora conformada por poliéster o poliolefina, etc., sobre el lado de la superficie externa del saquito externo.

- 5 En el embalaje de envase de solución de fármaco según la presente invención, el secuestrante de oxígeno no está limitado en particular, y pueden citarse como ejemplos diversos secuestrantes de oxígeno. Específicamente, pueden citarse como ejemplos los secuestrantes de oxígeno que contienen un compuesto de hierro tal como hidróxido de hierro, óxido de hierro, carburo de hierro, etc. como componente eficaz y los secuestrantes de oxígeno que usan fenol de bajo peso molecular y carbono activado. Los ejemplos de secuestrantes de oxígeno comercialmente  
10 disponibles incluyen "Ageless™" fabricado por Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc., "Modulan™" fabricado por Nippon Kayaku Company, Inc., "Secule™" fabricado por Nippon Soda Co., Ltd., y "Tamotsu™" fabricado por Oji Kako, Co., Ltd.

- 15 El secuestrante de oxígeno puede envasarse, por ejemplo, junto con la solución de fármaco esterilizada con vapor o esterilizada con agua caliente en el saquito externo anteriormente mencionado en un estado en que se rellena con el secuestrante de oxígeno la bolsa conformada por película de plástico con alta tasa de transmisión de gas oxígeno (tal como una película de poliolefina).

- 20 Mediante el embalaje de envase de solución de fármaco y el procedimiento para la fabricación del mismo según la presente invención, puede conservarse con estabilidad y sin degradación oxidativa durante largo tiempo una solución de fármaco que contiene incluso una sustancia fácilmente oxidable, por ejemplo.

### Ejemplos

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

Preparación del envase de solución de fármaco de plástico

- 30 Los componentes respectivos que constituyen el plástico (películas multicapa) para conformar envases de solución de fármaco de plástico son los siguientes.

- PE (1): copolímero de etileno-1-buteno [densidad: 0,940 g/cm<sup>3</sup>, tasa de transmisión de vapor de agua: 7 g/m<sup>2</sup>·24 h (25 °C, 90 % de HR, 20 μm), nombre comercial: "Ultzex(marca registrada) 4020B," fabricada por Prime Polymer Co., Ltd.]
- 35 - PE (2): mezcla de 45 % en peso de copolímero de etileno-1-buteno [densidad: 0,920 g/cm<sup>3</sup>, nombre comercial: "Ultzex (marca registrada) 2010," fabricado por Prime Polymer Co., Ltd.], 50 % en peso de copolímero de etileno-1-buteno [densidad: 0,885 g/cm<sup>3</sup>, nombre comercial: "Tafmer (marca registrada) A0585X," fabricado por Prime Polymer Co., Ltd.] y 5 % en peso de homopolímero de polietileno [densidad: 0,965 g/cm<sup>3</sup>, nombre comercial: "Hi-zex (marca registrada) 65150B", fabricado por Prime Polymer Co., Ltd.]
- 40 - EVOH (1): contenido de etileno: 27 % en moles, nombre comercial "Eval (marca registrada) L101", fabricado por Kuraray Co., Ltd.
- EVOH (2): contenido de etileno: 44 % en moles, nombre comercial: "Eval (marca registrada) E105", fabricado por Kuraray Co., Ltd.
- 45 - COP: derivado hidrogenado de polímero de anillo abierto basado en norborneno [porcentaje de absorción de agua: menos de 0,01 %, nombre comercial: "Zeonor (marca registrada) 1020R", fabricado por Zeon Corporation]
- PP: polipropileno (densidad: 0,900 g/cm<sup>3</sup>, nombre comercial: "B355", fabricado por Prime Polymer Co., Ltd.)
- NY: nailon 6 [nombre comercial: "Amilan (marca registrada) CM1017", fabricado por Toray Industries Inc.]
- 50 - PE-PP: mezcla de 85 % en peso del PE (1) anteriormente mencionado y 15 % en peso de homopolímero de polipropileno (densidad: 0,910 g/cm<sup>3</sup>, nombre comercial: "J103WA", fabricado por Prime Polymer Co., Ltd.)
- PE adherente: polietileno modificado con ácido carboxílico insaturado [densidad: 0,905 g/cm<sup>3</sup>, tasa de transmisión de vapor de agua: 10 g/m<sup>2</sup>·24 h (25 °C, 90 % de HR, 20 μm), poliolefina adherente de nombre comercial: "Admer (marca registrada)", fabricada por Prime Polymer Co., Ltd.]
- 55 - PBT: poli(tereftalato de butileno) [tasa de transmisión de vapor de agua: 23 g/m<sup>2</sup>·24 h (25 °C, 90 % de HR, 10 μm), fabricado por Mitsubishi Engineering-Plastics Corporation].

### Ejemplo 1

- 60 Se moldearon por coextrusión las capas respectivas mostradas en la Tabla 1 para laminar en el orden indicado en la Tabla 1, obteniendo una película multicapa para formar una bolsa de solución de fármaco (envase de solución de fármaco de plástico) 10 mostrada en la FIG. 4. Esta película multicapa es una película con la estructura de siete capas mostrada en la FIG. 1. La tasa de transmisión de vapor de agua del laminado conformado por una capa protectora 5 y una capa adherente 7 de esta película multicapa era de 4,1 g/m<sup>2</sup>·24 h (25 °C, 90 % de HR).

- 65 Se superpusieron entonces las dos películas multicapa anteriormente descritas y se termosellaron porciones

periféricas 11 mediante un procedimiento normal, preparando la bolsa de solución de fármaco 10 mostrada en la FIG. 4. Se usó un elemento de entrada de tipo puerto, moldeado usando el PE (1) anteriormente mencionado, como elemento de entrada 12.

5 **Ejemplo 2**

Se moldearon por coextrusión las capas respectivas mostradas en la Tabla 1 para laminar en el orden indicado en la Tabla 1, obteniéndose una película multicapa para conformar una bolsa de solución de fármaco 10. Esta película multicapa es una película con la estructura de seis capas mostrada en la FIG. 2.

10 Entonces, excepto por usar dos de estas películas multicapa, se preparó la bolsa de solución de fármaco 10 mostrada en la FIG. 4 de la misma manera que en el ejemplo 1.

15 **Ejemplo comparativo 1**

Se moldearon por coextrusion las capas respectivas mostradas en la Tabla 1 para laminar en el orden indicado en la Tabla 1, obteniéndose una película multicapa para conformar una bolsa de solución de fármaco 10. Esta película multicapa es una película con una estructura de siete capas similar a la mostrada en la FIG. 1.

20 Entonces, excepto por usar dos de estas películas multicapa, se preparó la bolsa de solución de fármaco 10 mostrada en la FIG. 4 de la misma manera que en el ejemplo 1.

**Ejemplo comparativo 2**

25 Se moldearon por coextrusion las capas respectivas mostradas en la Tabla 1 para laminar en el orden indicado en la Tabla 1, obteniéndose una película multicapa para conformar una bolsa de solución de fármaco 10. Esta película multicapa es una película con una estructura de cinco capas que no tiene una capa adherente.

30 Entonces, excepto por usar dos de estas películas multicapa, se preparó la bolsa de solución de fármaco 10 mostrada en la FIG. 4 de la misma manera que en el ejemplo 1.

Se muestran en la Tabla 1 la disposición de capas de la bolsa de solución de fármaco 10 y las tasas de transmisión de gas oxígeno de la película multicapa que conforma la bolsa de solución de fármaco 10 para cada uno de los ejemplos 1 y 2 y los ejemplos comparativos 1 y 2.

35

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2
<b>Disposición de capas de la película multicapa (lado de la superficie externa O)</b>				
Capa protectora	PE (1) 20 µm	PE (1) 20 µm	PE (1) 20 µm	PE (1) 20 µm
Capa adherente	PE adherente (20 µm)	PE adherente (20 µm)	PE adherente (20 µm)	-
Capa intermedia	EVOH (1) (5 µm)	EVOH (2) (5 µm)	-	-
Otras capas	-	-	NY (5 µm)	PE (2) (100 µm)
Capa adherente	PE adherente (20 µm)	PE adherente (20 µm)	PE adherente (20 µm)	-
Capa de baja absorción de agua	COP (10 µm)	-	COP (10 µm)	-
Otras capas	-	-	-	PP (10 µm)
Capa conformada por polietileno	PE (2) (145 µm)	PE (2) (155 µm)	PE (2) (145 µm)	PE (2) (100 µm)
Capa sellante	PE-PP (30 µm)	PE-PP (30 µm)	PE-PP (30 µm)	PE-PP (30 µm)
<b>Lado de la superficie interna</b>				
Grosor total de la película multicapa	250 µm	250 µm	250 µm	250 µm
<b>Tasa de transmisión de gas oxígeno</b>				
Estado estacionario	5	20	270	900
Seis horas después de la esterilización	800	800	-	-

\* Los valores numéricos entre paréntesis en la columna de "Disposición de capas de la película multicapa" son los grosores de las capas respectivas.

\* La unidad de tasa de transmisión de gas oxígeno es  $\text{cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$ .

## Ensayo de evaluación del plástico que conforma el envase de solución de fármaco de plástico

5 Se sometió la película multicapa obtenida en el ejemplo 1 a 30 minutos de esterilización con vapor a alta presión en atmósfera de nitrógeno en un estado saturado de vapor (temperatura: 110 °C, presión: 2.700 hPa) y después de ello se sometió a retirada del agua de la superficie de la película multicapa por aire caliente a aproximadamente 40 °C. Después de la esterilización con vapor, se dejó reposar la película multicapa durante tres semanas en una atmósfera a una temperatura de 25 °C y una humedad del 60 % de HR para observar la variación con el tiempo de la tasa de transmisión de gas oxígeno (temperatura: 25 °C, humedad: 60 % de HR). Se usó el producto de nombre "OX-TRAN (marca registrada)" fabricado por MOCON, Inc. para medir la tasa de transmisión de gas oxígeno.

10 La FIG. 5 es una gráfica de los resultados de medida de la variación con el tiempo de la tasa de transmisión de gas oxígeno. Como se muestra en la FIG. 5, después de la esterilización con vapor descrita anteriormente, se requirieron aproximadamente tres días para que la tasa de transmisión de gas oxígeno (temperatura: 25 °C, humedad: 60 % de HR) de la película multicapa alcanzara el estado estacionario.

## Preparación de embalajes de envasado de solución de fármaco

20 Se rellenó cada una de las bolsas de solución de fármaco 10 preparadas en los ejemplo 1 y 2 y los ejemplos comparativos 1 y 2 con 300 ml de agua destilada para inyección y entonces se sellaron. Se estableció un volumen de espacio de cabeza de aproximadamente 30 ml y se efectuó el reemplazo por nitrógeno (aproximadamente al 50 %) de modo que la concentración de oxígeno del espacio de cabeza se volviera del 10 %.

25 Se metió entonces la bolsa de solución de fármaco 10 en una autoclave y se sometió a esterilización con vapor a alta presión calentando durante 30 minutos en atmósfera de nitrógeno en un estado saturado de vapor (temperatura: 110 °C, presión: 2.700 hPa). Se ajustó la concentración de oxígeno en esta atmósfera de nitrógeno para que fuera de no más del 2 %.

30 Después de la esterilización con vapor a alta presión, se efectuó la retirada del agua soplando aire caliente a aproximadamente 40 °C para retirar la humedad de la superficie externa de cada bolsa de solución de fármaco 10, y se envasó y selló entonces cada bolsa de solución de fármaco 10, junto con un secuestrante de oxígeno [nombre comercial: "Ageless (marca registrada), fabricado por Mitsubishi Gas Chemical Co.], en un saquito externo, obteniéndose un embalaje de envase de solución de fármaco.

35 El saquito externo anteriormente mencionada es un saquito conformado por una película multicapa con estructura de 3 capas, en que la capa de superficie interna está conformada por polietileno, la capa intermedia está conformada por poli(alcohol vinílico) y la capa de superficie externa está conformada por polipropileno estirado, y la tasa de transmisión de gas oxígeno del mismo a una temperatura de 25 °C y una humedad del 60 % de HR no era de más de 0,1 cm<sup>3</sup>/m<sup>2</sup>·24 h·atm y la tasa de transmisión de vapor de agua del mismo a una temperatura de 25 °C y una humedad del 90 % de HR era de 0,5 g/m<sup>2</sup>·24 h. El volumen del espacio interno del saquito externo se estableció en aproximadamente 300 a 500 ml, y la concentración de oxígeno dentro del saquito externo se ajustó para ser de no más del 2 % por reemplazo por nitrógeno.

45 El tiempo tomado para preparar la bolsa de solución de fármaco envasada y sellada en el saquito externo después de la esterilización con vapor a alta presión era de una hora.

## Ensayo de evaluación 1 de los embalajes de envasado de solución de fármaco

50 Se dejó reposar cada uno de los embalajes de envasado de solución de fármaco obtenidos en los ejemplos 1 y 2 y ejemplos comparativos 1 y 2 anteriormente descritos en un entorno de temperatura de 25 °C y humedad del 60 % de HR, y se midió cada día la concentración de oxígeno en un contenido líquido usando un medidor de la concentración de oxígeno no destructivo (nombre comercial: "Fibox 3" fabricado por PreSens GmbH).

55 Como resultado, se encontró como se muestra en la FIG. 6 que, con respecto a todos los embalajes de envasado de solución de fármaco de los ejemplos 1 y 2 y los ejemplos comparativos 1 y 2, la concentración de oxígeno en el contenido líquido puede reducirse a no más de 1 ppm en el intervalo de aproximadamente siete días desde el envasado y sellado en el saquito externo.

## Ensayo de evaluación 2 de embalajes de envasado de solución de fármaco

60 Se dejó adicionalmente reposar cada uno de los embalajes de envasado de solución de fármaco usados en el ensayo de evaluación 1 descrito anteriormente durante siete días desde la preparación del embalaje de envase de solución de fármaco, aportando una concentración de oxígeno en el contenido líquido cercana a 0 ppm. Se sacó entonces del saquito externo la bolsa de solución de fármaco 10 en entorno de temperatura de 25 °C y humedad del 60 % de HR, y dejando la bolsa en un entorno de temperatura de 25 °C y humedad del 60 % de HR en un estado

colgado en un soporte colgante para una bolsa de infusión, se midió la concentración de oxígeno en el contenido líquido usando un medidor de la concentración de oxígeno no destructivo (el "Fibox 3" anteriormente mencionado) en cada momento predeterminado.

5 Como resultado, en las bolsas de solución de fármaco de los ejemplos 1 y 2 pudo limitarse la entrada de oxígeno al contenido líquido lo más posible como se muestra en la FIG. 7, incluso después de sacar del saquito externo. Por otro lado, había una entrada significativa de oxígeno en las bolsas de solución de fármaco del ejemplo comparativo 1 y el ejemplo comparativo 2.

10 Ensayo de evaluación 3 de embalajes de envasado de solución de fármaco

Se dejó reposar cada uno de los embalajes de envasado de solución de fármaco obtenidos en el ejemplo 1 anteriormente descrito (muestras diferentes de las usadas en los ensayos de evaluación 1 y 2) durante diversos días en un entorno de temperatura de 25 °C y una humedad del 60 % de HR, y con respecto a cada uno de los embalajes de envasado de solución de fármaco así preparados, se sacó la bolsa de solución de fármaco y, después de cortar la película y eliminar la humedad, se midió la tasa de transmisión de gas oxígeno usando el producto de nombre "OX-TRAN (marca registrada)" fabricado por MOCON, Inc. Se muestran los resultados en la FIG. 8.

20 Como se muestra en la FIG. 8, al empaquetar en el saquito externo, la película multicapa exhibía una alta tasa de transmisión de gas (temperatura: 25 °C, 60 % de HR) durante aproximadamente tres a cuatro días después de esterilización con vapor a alta presión. Se encontró también que, después de esterilización con vapor, se requieren aproximadamente diez días para que la tasa de transmisión de gas oxígeno alcance el estado estacionario. El oxígeno en la bolsa de solución de fármaco 10 podía absorberse por tanto adecuadamente por el secuestrante de oxígeno antes de que la tasa de transmisión de gas oxígeno volviera al estado estacionario después de esterilización con vapor.

Preparación de envases de solución de fármaco de plástico

### Ejemplo 3

30 Usando los plásticos citados anteriormente como ejemplos, se moldearon por coextrusión las capas respectivas mostradas en la Tabla 2 para laminar en el orden indicado en la Tabla 2, obteniéndose una película multicapa para conformar una bolsa de solución de fármaco 10 (envase de solución de fármaco de plástico) mostrada en la FIG. 4. Esta película multicapa es una película con la estructura de siete capas mostrada en la FIG. 1. La tasa de transmisión de vapor de agua de un laminado conformado por una capa protectora 5 y una capa adherente 7 de esta película multicapa era de 4,1 g/m<sup>2</sup>·24 h (25 °C , 90 % de HR).

40 Se superpusieron entonces las dos películas multicapa anteriormente descritas y se termosellaron sus porciones periféricas 11 mediante un procedimiento normal, preparando una bolsa de solución de fármaco 10 mostrada en la FIG. 4. Se usó un elemento de entrada de tipo puerto, moldeado usando el PE (1) anteriormente mencionado, como elemento de entrada 12.

### Ejemplo 4

45 Se moldearon por coextrusión las capas respectivas mostradas en la Tabla 2 para laminar en el orden indicado en la Tabla 2, obteniéndose una película multicapa para conformar una bolsa de solución de fármaco 10. Esta película multicapa es una película con estructura de siete capas mostrada en la FIG. 1 La tasa de transmisión de vapor de agua de un laminado conformado por una capa protectora 5 y una capa adherente 7 de esta película multicapa era de 7,0 g/m<sup>2</sup>·24 h (25 °C , 90 % de HR).

50 Entonces, excepto por usar dos de estas películas multicapa, se preparó la bolsa de solución de fármaco 10 mostrada en la FIG. 4 de la misma manera que en el ejemplo 3.

### Ejemplo 5

55 Se moldearon por coextrusión las capas respectivas mostradas en la Tabla 2 para laminar en el orden indicado en la Tabla 2, obteniéndose una película multicapa para conformar una bolsa de solución de fármaco 10. Esta película multicapa es una película con la estructura de seis capas mostrada en la FIG. 2 La tasa de transmisión de vapor de agua del laminado conformado por una capa protectora 5 y una capa adherente 7 de esta película multicapa era de 5,1 g/m<sup>2</sup>·24 h (25 °C , 90 % de HR).

60 Entonces, excepto por usar dos de estas películas multicapa, se preparó la bolsa de solución de fármaco 10 mostrada en la FIG. 4 de la misma manera que en el ejemplo 3.

### Ejemplo 6

Se moldearon por coextrusion las capas respectivas mostradas en la Tabla 2 para laminar en el orden indicado en la Tabla 2, obteniéndose una película multicapa para conformar la bolsa de solución de fármaco 10. Esta película multicapa es una película con la estructura de siete capas mostrada en la FIG. 1. La tasa de transmisión de vapor de agua de un laminado conformado por una capa protectora 5 y una capa adherente 7 de esta película multicapa era de 3,2 g/m<sup>2</sup>·24 h (25 °C , 90 % de HR).

Entonces, excepto por usar dos de estas películas multicapa, se preparó la bolsa de solución de fármaco 10 mostrada en la FIG. 4 de la misma manera que en el ejemplo 3.

Se muestran en la Tabla 2 la disposición de capas de la bolsa de solución de fármaco 10 y las tasas de transmisión de gas oxígeno de la película multicapa que conforma la bolsa de solución de fármaco 10 para cada uno de los ejemplo 3 a 6.

Tabla 2

	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
Disposición de capas de la película multicapa (Lado de la superficie externa O)				
Capa protectora	PE (1) (20 µm)	PE (1) (10 µm)	PE (1) (16 µm)	PE (1) (30 µm)
Capa adherente	PE adherente (20 µm)	PE adherente (20 µm)	PE adherente (16 µm)	PE adherente (20 µm)
Capa intermedia	EVOH (1) (15 µm)	EVOH (1) (5 µm)	EVOH (1) (4 µm)	EVOH (1) (5 µm)
Capa adherente	PE adherente (20 µm)	PE adherente (20 µm)	PE adherente (16 µm)	PE adherente (20 µm)
Capa de baja absorción de agua	COP (10 µm)	COP (10 µm)	-	COP (10 µm)
Capa conformada por polietileno	PE (2) (130 µm)	PE (2) (155 µm)	PE (2) (124 µm)	PE (2) (175 µm)
Capa sellante	PE-PP (30 µm)	PE-PP (30 µm)	PE-PP (24 µm)	PE-PP (40 µm)
(Lado de la superficie interna I)				
Tasa de transmisión de vapor de agua de capa protectora + capa adhesiva	4,1	7,0	5,1	3,2
Grosor total de la película multicapa	250 µm	250 µm	200 µm	300 µm
Tasa de transmisión de gas oxígeno				
Estado estacionario	1	5	25	5
Seis horas después de la esterilización	500	200	1000	500

\* Los valores numéricos entre paréntesis en la columna de "disposición de capas de la película multicapa" son los grosores de las capas respectivas.

\* La unidad de tasa de transmisión de gas oxígeno es cm<sup>3</sup>/m<sup>2</sup>·24 h·atm.

\* La unidad de la tasa de transmisión de vapor de agua es de g/cm<sup>2</sup>·24 h

#### Preparación de embalajes de envasado de solución de fármaco

Se rellenó cada una de las bolsas de solución de fármaco 10 preparadas en los ejemplos 3 a 6 con 300 ml de agua destilada para inyecciones y entonces se sellaron. Se estableció un volumen de espacio de cabeza de aproximadamente 30 ml y se efectuó el reemplazo de nitrógeno (aproximadamente al 50 %) de modo que la concentración de oxígeno del espacio de cabeza se volviera del 10 %.

Se metió entonces cada bolsa de solución de fármaco 10 en una autoclave y se sometió a esterilización con vapor a alta presión calentando durante 30 minutos en atmósfera de nitrógeno en un estado saturado de vapor (temperatura: 110 °C, presión: 2.700 hPa). Se ajustó la concentración de oxígeno en esta atmósfera de nitrógeno para no ser de más del 2 %.

Después de la esterilización con vapor a alta presión, se efectuó la retirada de agua por soplado de aire caliente a aproximadamente 40 °C durante 1 minuto, retirando la humedad de la superficie externa de cada bolsa de solución de fármaco 10, y se envasó y selló entonces cada bolsa de solución de fármaco 10, junto con el secuestrante de oxígeno (nombre comercial: "Ageless (marca registrada)", fabricado por Mitsubishi Gas Chemical Co.) en un saquito externo, obteniéndose un envase de solución de fármaco.

En cada uno de los ejemplos 3, 5 y 6, se usó como saquito externo anteriormente mencionado un saquito externo conformado por una película multicapa con una estructura en 3 capas en que la capa de superficie interna está conformada por polietileno, la capa intermedia está conformada por poli(alcohol vinílico) y la capa de superficie externa está conformada por polipropileno estirado, la tasa de transmisión de gas oxígeno a una temperatura de



25 °C y una humedad del 60 % de HR no era de más de  $0,1 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$  y la tasa de transmisión de vapor de agua a una temperatura de 25 °C y una humedad del 90 % de HR era de  $0,5 \text{ g}/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h}$ .

- 5 Por otro lado, en el ejemplo 4, se usó como saquito externo una bolsa conformada por una película multicapa con una estructura en 3 capas en que la capa intermedia está conformada por un copolímero de etileno-alcohol vinílico, las capas interna y externa están conformadas por polietileno, la tasa de transmisión de gas oxígeno a una temperatura de 25 °C y una humedad del 60 % de HR era de  $0,5 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$  y la tasa de transmisión de gas oxígeno a una temperatura de 25 °C y una humedad del 90 % de HR era de  $3 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$ .
- 10 Se estableció el volumen del espacio interno de cada uno de los saquitos exteriores anteriormente descritos en aproximadamente 300 a 500 ml y se ajustó la concentración de oxígeno dentro del saquito externo para que fuera de no más del 2 % por reemplazo de nitrógeno.

Ensayos de evaluación de embalajes de envasado de solución de fármaco

- 15 Cuando se llevó a cabo el mismo ensayo que el ensayo de evaluación 1 descrito anteriormente en cada uno de los embalajes de envasado de solución de fármaco obtenidos en los ejemplos 3 a 6 descritos anteriormente, se encontró que, en todos los casos, la concentración de oxígeno en el contenido líquido podía reducirse a no más de 1 ppm en el intervalo de aproximadamente 7 días desde el envasado y sellado en el saquito externo.

- 20 Cuando se llevó a cabo el mismo ensayo que el ensayo de evaluación 2 descrito anteriormente, se encontró que, en cada uno de los ejemplos 3, 4 y 6, la concentración de oxígeno en el contenido líquido era de menos de 0,5 ppm después de 96 horas (4 días) de sacarse del saquito externo y que la entrada de oxígeno en el contenido líquido estaba por tanto limitada lo más posible. Por su parte, en el ejemplo 5, se encontró que la concentración de oxígeno en el contenido líquido era de menos de 2 ppm después de 72 horas (3 días) después de sacarse del saquito externo y que la entrada de oxígeno al contenido líquido estaba dentro de un intervalo adecuadamente permisible.

- 25 Aunque en la descripción anterior se proporciona la presente invención en forma de realizaciones ejemplares de la invención, estas son simplemente ejemplos y no deberían interpretarse como limitantes de la invención. Las modificaciones de la presente invención que sean obvias para los expertos en la materia se incluyen dentro del alcance de las reivindicaciones proporcionadas a continuación.
- 30

#### **Aplicabilidad industrial**

- 35 Mediante el embalaje de envase de solución de fármaco y el procedimiento para la fabricación del mismo según la presente invención, puede limitarse en alto grado la degradación oxidativa de una solución de fármaco envasada en un envase de solución de fármaco. Por tanto, la presente invención es favorable para aplicaciones de envases médicos, tales como envases de solución de fármaco y envases de infusión, y es particularmente favorable para aplicaciones de envases médicos que contienen una solución de fármaco, etc. que contiene una sustancia fácilmente oxidable.
- 40

## REIVINDICACIONES

1. Un embalaje de envase de solución de fármaco que comprende: un envase de solución de fármaco de plástico (10) en el que está envasada y sellada una solución de fármaco, y que se esteriliza con vapor o se esteriliza con agua caliente; un secuestrante de oxígeno y un saquito externo con una propiedad de barrera de oxígeno para envasar y sellar el envase de solución de fármaco de plástico y el secuestrante de oxígeno, en el que el plástico que conforma el envase de solución de fármaco de plástico (10) tiene una tasa de transmisión de gas oxígeno de no menos de  $200 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$  a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  y una humedad del 60 % de HR al cabo de 12 horas después de esterilización con vapor o esterilización con agua caliente, y tiene una tasa de transmisión de gas oxígeno de no más de  $100 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$  a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  y una humedad del 60 % de HR cuando la tasa de transmisión de gas oxígeno está en un estado estacionario.
2. Un embalaje de envase de solución de fármaco según la reivindicación 1, en el que la esterilización con vapor es un procedimiento de calentamiento del envase de solución de fármaco de plástico (10) durante 10 a 60 minutos en atmósfera de gas inerte a una temperatura de 100 a  $121 \text{ }^\circ\text{C}$  y en un estado saturado de vapor.
3. Un embalaje de envase de solución de fármaco según la reivindicación 1, en el que el plástico que conforma el envase de solución de fármaco de plástico (10) es una película multicapa que tiene una capa sellante (1) conformada por un plástico basado en poliolefina en un lado de la superficie interna del envase de solución de fármaco de plástico (10); una capa protectora (5) sobre el lado de la superficie externa del envase de solución de fármaco de plástico (10) y una capa intermedia (4) conformada por un plástico basado en poliol entre la capa sellante (1) y la capa protectora (5).
4. Un embalaje de envase de solución de fármaco según la reivindicación 3, en el que el plástico basado en poliol que conforma la capa intermedia (4) es un copolímero de etileno-alcohol vinílico con un contenido de etileno de 10 a 45 % en moles.
5. Un embalaje de envase de solución de fármaco según la reivindicación 3, en el que, en la película multicapa, la tasa de transmisión de vapor de agua de la totalidad de capas dispuestas en el lado de superficie externa del envase de solución de fármaco de plástico (10) con respecto a la capa intermedia (4) es de 1 a  $50 \text{ g}/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h}$  a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  y una humedad del 90 % de HR.
6. Un embalaje de envase de solución de fármaco según la reivindicación 3, en el que la película multicapa tiene además una capa de baja absorción de agua (3), conformada por un plástico de baja absorción de agua, entre la capa sellante (1) y la capa intermedia (4).
7. Un embalaje de envase de solución de fármaco según la reivindicación 6, en el que el plástico de baja absorción de agua es un polímero de cicloolefina.
8. Un embalaje de envase de solución de fármaco según la reivindicación 1, en el que el plástico que conforma el envase de solución de fármaco de plástico (10) tiene una tasa de transmisión de gas oxígeno de 500 a  $1.000 \text{ cm}^3/\text{cm}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$  a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  y una humedad del 60 % de HR al cabo de doce horas después de haberse sometido a esterilización con vapor o esterilización con agua caliente.
9. Un embalaje de envase de solución de fármaco según la reivindicación 1, en el que el plástico que conforma el envase de solución de fármaco de plástico (10) tiene una tasa de transmisión de gas oxígeno de 0,5 a  $70 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$  a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  y una humedad del 60 % de HR cuando la tasa de transmisión de gas oxígeno está en un estado estacionario.
10. Un embalaje de envase de solución de fármaco según la reivindicación 1, en el que el envase de solución de fármaco de plástico (10) está conformado por tal plástico que requiere al menos dos días para que la tasa de transmisión de gas oxígeno alcance el estado estacionario después de esterilización con vapor o esterilización con agua caliente.
11. Un embalaje de envase de solución de fármaco según la reivindicación 1, en el que una solución de fármaco envasada y sellada en el envase de solución de fármaco de plástico (10) es una solución de fármaco que contiene una sustancia fácilmente oxidable.
12. Un embalaje de envase de solución de fármaco según la reivindicación 1, en el que el saquito externo tiene una tasa de transmisión de vapor de agua de 0,5 a  $30 \text{ g}/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h}$  a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  y una humedad del 90 % de HR.
13. Un procedimiento para fabricar un embalaje de envase de solución de fármaco, en el que después de preparar una solución de fármaco envasada y sellada en un envase de solución de fármaco de plástico (10) conformado por un plástico que tiene una tasa de transmisión de gas oxígeno de no menos de  $200 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$

- a una temperatura de 25 °C y una humedad del 60 % de HR al cabo de 12 horas después de esterilización con vapor o esterilización con agua caliente y que tiene una tasa de transmisión de gas oxígeno de no más de  $100 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$  a una temperatura de 25 °C y una humedad del 60 % de HR cuando la tasa de transmisión de gas oxígeno está en un estado estacionario, se esteriliza con vapor o se esteriliza con agua caliente el envase de solución de fármaco de plástico (10) y entonces se envasa y sella el envase de solución de fármaco de plástico (10) esterilizado con vapor o esterilizado con agua caliente y un secuestrante de oxígeno en un saquito externo que tiene una propiedad de barrera de oxígeno.
- 5
14. Un procedimiento para fabricar un embalaje de envase de solución de fármaco según la reivindicación 13 en el que la esterilización con vapor es un procedimiento de calentamiento del envase de solución de fármaco de plástico (10) durante 10 a 60 minutos en atmósfera de gas inerte a una temperatura de 100 a 121 °C en un estado saturado de vapor.
- 10
15. Un procedimiento para fabricar un embalaje de envase de solución de fármaco según la reivindicación, 13, en el que el saquito externo tiene una tasa de transmisión de vapor de agua de 0,5 a 30  $\text{g}/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h}$  a una temperatura de 25 °C y una humedad del 90 % de HR.
- 15
16. Un procedimiento para fabricar un embalaje de envase de solución de fármaco según la reivindicación 13, en el que antes de envasar y sellar el envase de solución de fármaco de plástico (10) y el secuestrante de oxígeno en el saquito externo, se reemplaza el espacio entre el envase de solución de fármaco de plástico (10) y el saquito externo por un gas inerte.
- 20

FIG. 1

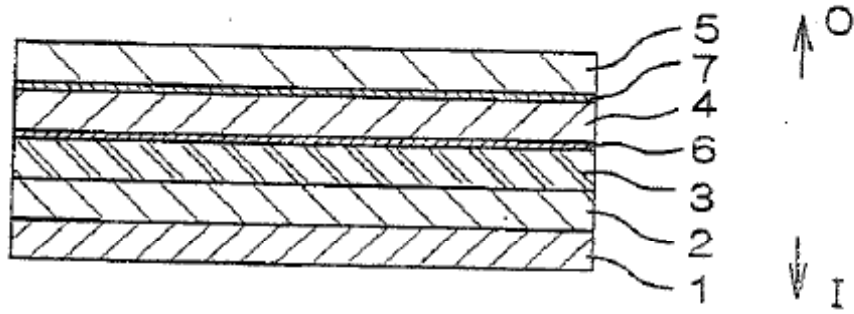


FIG. 2

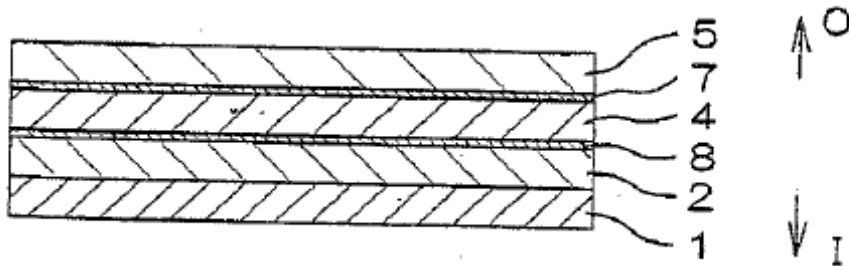


FIG. 3

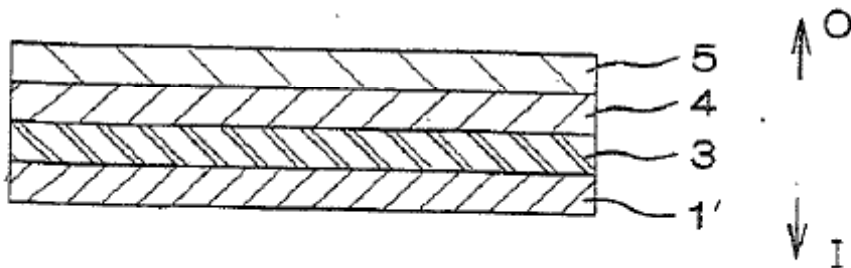


FIG. 4

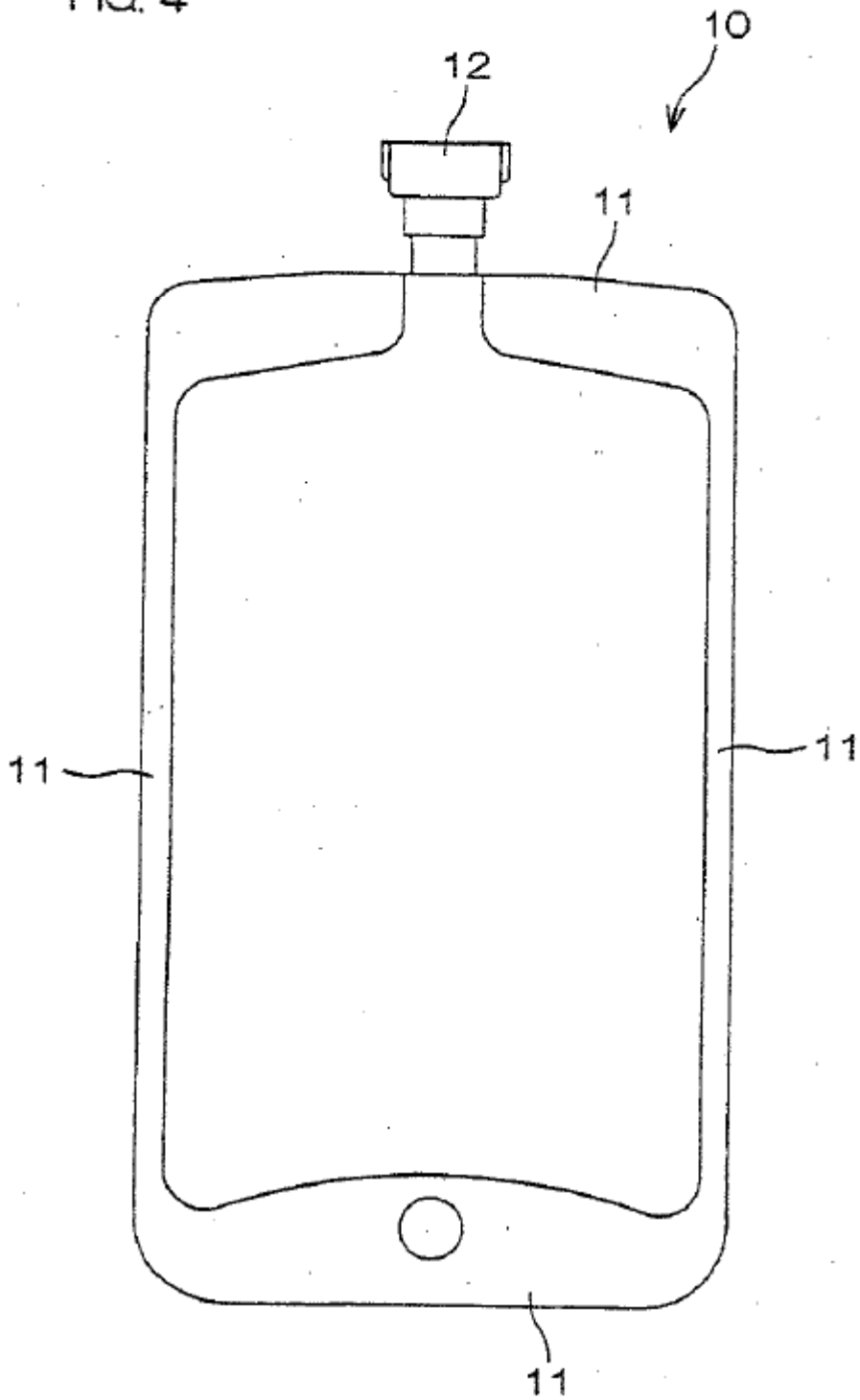


FIG. 5

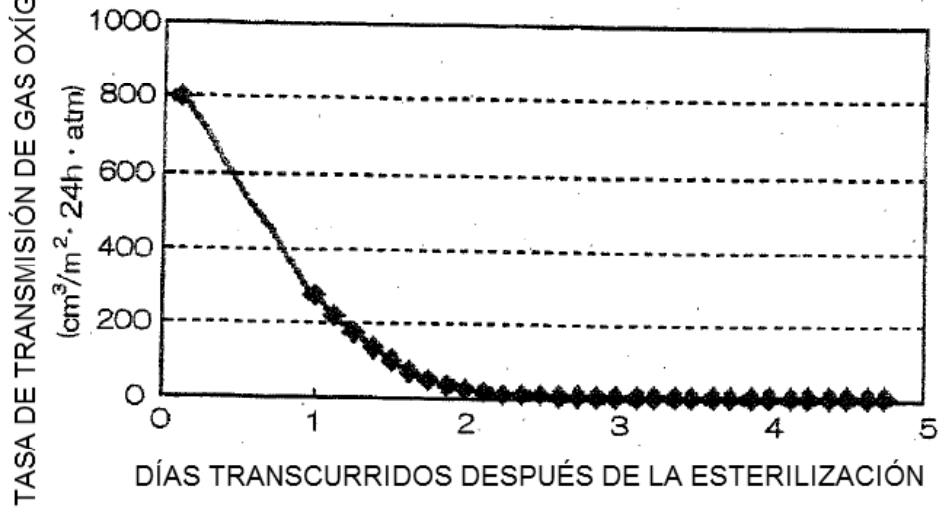


FIG. 6

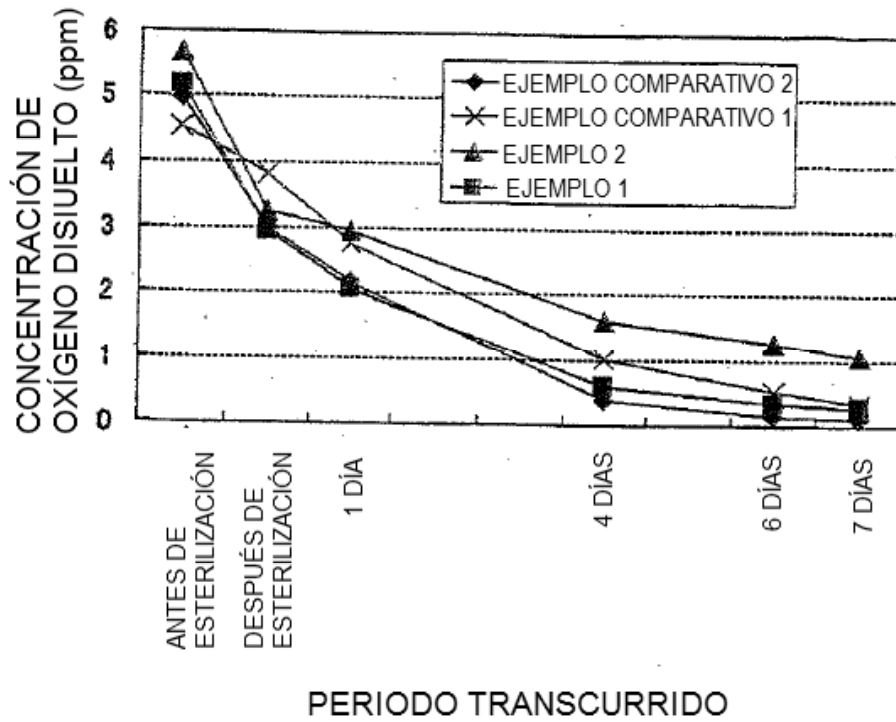


FIG. 7

