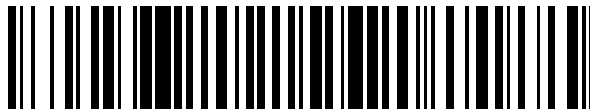


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 162**

21 Número de solicitud: 201631198

51 Int. Cl.:

A61J 1/10 (2006.01)

B65D 81/24 (2006.01)

B32B 27/08 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

16.09.2016

43 Fecha de publicación de la solicitud:

17.02.2017

71 Solicitantes:

**GRIFOLS, S.A. (100.0%)
C/JESÚS Y MARÍA, 6
08022 BARCELONA ES**

72 Inventor/es:

**ROURA FERNANDEZ, Carlos;
GARCIA GARCIA, Jose Antonio;
LLORENS MASAS, Estela y
MARZO ADAM, Nuria**

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Luis Alfonso

54 Título: **CONTENEDOR PARA UNA SOLUCIÓN DE PROTEÍNAS PLASMÁTICAS HUMANAS Y PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DEL MISMO**

57 Resumen:

Contenedor para una solución de proteínas plasmáticas humanas y procedimiento de preparación del mismo.

La presente invención da a conocer un contenedor para una solución de proteínas plasmáticas humanas que comprende: a) una bolsa primaria interior formada por una película multicapas de polímeros, en cuya película multicapas están presentes dos capas exteriores de polietileno (PE) y una capa intermedia de copolímero de etileno-alcohol vinílico (EVOH); y b) una bolsa secundaria exterior formada por una película multicapas que presenta capas de tereftalato de polietileno (PET)-óxidos de silicio (SiOx), poliamida orientada (OPA), de polipropileno (PP)-óxidos de silicio (SiOx) y polipropileno (PP), a la que denominamos multicapa PP-SiOx.

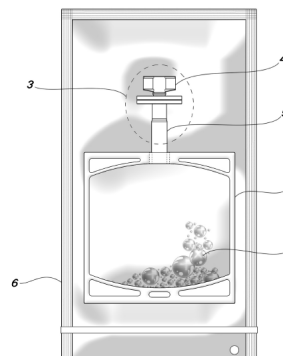


Fig 2

DESCRIPCIÓN

Contenedor para una solución de proteínas plasmáticas humanas y procedimiento de preparación del mismo

5

La presente invención se refiere al sector de la producción de productos hemoderivados, específicamente a la preparación de proteínas plasmáticas humanas para uso terapéutico. Más específicamente, la presente invención se refiere a un contenedor formado por dos bolsas de plástico, es decir, una bolsa primaria interior que contiene una solución de

10 proteínas plasmáticas humanas para uso terapéutico y una bolsa secundaria exterior a dicha bolsa primaria. La presente invención también se refiere al procedimiento de preparación de dicho contenedor.

15

Habitualmente, en la industria farmacéutica en general y en la industria de productos obtenidos a partir del plasma humano en particular, se utilizan recipientes o viales de vidrio como envase final del producto terapéutico. El vidrio tiene las ventajas de ser generalmente inerte al contacto con la composición farmacéutica, es resistente a la temperatura, por lo que facilita la esterilización; es transparente, estanco a los gases, fácil de limpiar, no se deteriora con el tiempo y su dureza facilita la integridad de dichos recipientes. Estas propiedades, entre otras, hacen que el vidrio sea el

20 primer material de elección para contener el producto final en esta industria.

25

Recientemente, se ha comprobado que los recipientes de plástico, en particular las bolsas flexibles de plástico, son también útiles como envases finales para productos hemoderivados por varias razones: son fáciles de conformar, lo que les otorga una gran versatilidad y adaptabilidad en su diseño, son resistentes a la rotura, ergonómicos y debido a su baja densidad y peso proporciona importantes ahorros en costes de transporte y logísticos. Además, son flexibles y fáciles de manipular, por lo que son demandados en el sector de la salud pública. Otra ventaja de las bolsas de plástico es que son compatibles con la esterilización por radiación, ya sea mediante rayos Gamma o por haz de electrones

30 (E-beam). Actualmente existen disponibles en el mercado soluciones de productos hemoderivados comercializados en bolsas de plástico, por ejemplo, Flexbumin®, que es una solución de albúmina plasmática humana al 25%, comercializado por Baxalta Spain S.L.

35

Sin embargo, las bolsas flexibles de plástico presentan desventajas relacionadas con que la mayoría de los plásticos utilizados son permeables a gases como el vapor de agua, al oxígeno y al dióxido de carbono presentes en la atmósfera. Esta transmisión de gases, vapores o líquidos

a través de los materiales de plástico puede tener un efecto negativo en la vida útil del medicamento. Por ejemplo, puede alterar las propiedades del producto, así como las características organolépticas del mismo, tal como el color. Por otra parte, la temperatura y la humedad son factores importantes que influyen sobre la permeabilidad del oxígeno y el agua a través del plástico. Un aumento de la temperatura provoca un incremento en la permeabilidad de los gases. La sensibilidad al oxígeno u otros gases puede ser más o menos acusada en función de la proteína, duración y condiciones del almacenamiento.

Por tanto, existe aún la necesidad de encontrar contenedores de plástico, especialmente bolsas flexibles de plástico, que aseguren la conservación de composiciones farmacéuticas, y especialmente para proteínas sensibles, sin alterar sus propiedades, que aseguren crear una barrera a los gases tales como el vapor de agua o el oxígeno, así como que su diseño favorezca un llenado aséptico, sean compatibles con la esterilización, y aseguren la integridad del recipiente, preservando su flexibilidad.

En el caso específico de las soluciones líquidas de inmunoglobulinas plasmáticas humanas, un requisito de la Farmacopea Europea es que dichas soluciones deben ser límpidas y de color amarillo claro a pardo. Sin embargo, los presentes inventores han observado que en el almacenado durante algunos meses de una solución de inmunoglobulinas en una bolsa de plástico, el recipiente pierde peso debido a la semipermeabilidad del plástico y la solución se vuelve de color amarillo-marrón, lo cual la hace inaceptable para su uso terapéutico en humanos.

En la técnica anterior, se conocen varias formas de superar los problemas de las bolsas de plástico mencionados anteriormente. Por ejemplo, las soluciones plasmáticas se pueden almacenar en un ambiente oscuro y a baja temperatura (5°C), y se puede llevar a cabo el gaseado de la atmósfera con gases inertes, tal como nitrógeno. Sin embargo, todas ellas implican un aumento de la dificultad de los procedimientos de obtención y almacenamiento de estos productos, incluyendo un aumento de los costes de obtención de los mismos.

Por lo tanto, los inventores han desarrollado un contenedor para soluciones de proteínas plasmáticas humanas que, sorprendentemente, supera los inconvenientes de los contenedores de la técnica anterior. El contenedor de la presente invención está formado por una bolsa primaria interior y una bolsa secundaria exterior. La bolsa primaria es la que está en contacto directo con el producto, o sea, con la solución de proteínas plasmáticas humanas, mientras que la bolsa secundaria está en contacto con la parte exterior de la bolsa primaria. Es decir, la presente invención se basa en el descubrimiento sorprendente de una

combinación específica de los materiales de las bolsas primaria y secundaria, que hace que en dicho contenedor las proteínas plasmáticas humanas, tales como albúmina o inmunoglobulinas entre otras, puedan ser almacenadas con una disminución significativa de la pérdida de peso del contenedor en comparación con la misma bolsa primaria cuando no se utiliza una bolsa secundaria y, además, en el caso específico de las inmunoglobulinas, se obtiene una coloración estable de la solución almacenada durante al menos 3 meses.

En el contenedor de la presente invención, la bolsa primaria está formada por una película multicapa de polímeros, en la que están presentes tres capas principales: dos capas de polietileno (PE) en los exteriores y una capa intermedia de copolímero de etileno-alcohol vinílico (EVOH). Un material muy adecuado para la bolsa primaria de la presente invención es el que se comercializa con el nombre de Solmed Infuflex 9101 (Renolit, Países Bajos).

La bolsa primaria del contenedor de la presente invención comprende una estructura puerto-tapón, tal como se describe en la solicitud de Patente española Núm. 201431561. Es decir, una estructura puerto-tapón que presenta dos posiciones de cierre, en que la primera posición de cierre consiste en un cierre hermético reversible y la segunda consiste en un cierre hermético definitivo o irreversible por soldadura. Este tipo de estructura puerto-tapón permite evitar la contaminación de la composición farmacéutica durante el procedimiento de llenado aséptico de la bolsa primaria con dicha composición farmacéutica, por ejemplo, la contaminación biológica y/o la contaminación por partículas resultantes del procedimiento de soldadura.

En el contenedor de la presente invención, la bolsa secundaria está formada por una película multicapas formada por capas de tereftalato de polietileno (PET)-óxidos de silicio (SiO_x), poliamida orientada (OPA), polipropileno (PP)-óxidos de silicio (SiO_x) y polipropileno (PP), tal como la que comercializa con el nombre de Mediflex (Amcor, Bélgica), a la que nos referiremos genéricamente como "multicapa PP- SiO_x ". Este tipo de bolsa secundaria representa una barrera al agua y al oxígeno, es transparente y compatible con la esterilización.

La bolsa secundaria proporciona además protección a la abrasión y a la información de identificación del producto en la bolsa primaria interior, conserva la limpieza de la bolsa primaria interior, y puede diseñarse de una forma pelable, es decir, que se puede romper manualmente y no es necesario utilizar objetos de corte para acceder a la bolsa primaria.

Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención da a conocer un contenedor caracterizado porque comprende: a) una bolsa primaria interior que comprende una solución de proteínas plasmáticas humanas, cuya bolsa primaria está formado por una película multicapa de polímeros, en la que están presentes dos capas exteriores de polietileno (PE) y una capa intermedia de copolímero de etileno-alcohol vinílico (EVOH) y b) una bolsa secundaria exterior formada por una película multicapa que presenta capas de tereftalato de polietileno (PET)-óxidos de silicio (SiOx), de poliamida orientada (OPA), de polipropileno (PP)-óxidos de silicio (SiOx) y de polipropileno (PP).

La bolsa primaria de la presente invención puede comprender una estructura puerto-tapón o conector, que presenta dos posiciones de cierre, en que la primera posición de cierre consiste en un cierre hermético reversible y la segunda consiste en un cierre hermético definitivo o irreversible por soldadura. Además, la bolsa primaria se forma soldando dicho conector con las láminas de las paredes laterales, definiendo así la geometría de la bolsa.

Uno de los problemas que aparecen en la soldadura de bolsas por termocontacto es cuando se aplica calor para efectuar la soldadura entre las láminas y el puerto mediante moldes calientes. Es posible que el calor, que tarda en llegar al interior del puerto, ya que se aplica a través de la lámina, tenga el efecto indeseado de degradar la lámina sin llegar a calentar adecuadamente el material del puerto y, por tanto, sin hacer una soldadura con la calidad requerida. Este efecto es especialmente notable en la zona en que la soldadura plana de la bolsa se une a la soldadura circular del puerto, dando lugar a pérdidas de estanquidad, lo que se conoce comúnmente como “canal lateral” de fuga.

Para resolver este problema, la bolsa primaria de la presente invención presenta un puerto con dos pequeñas aletas, cuyo pequeño espesor facilita el calentamiento y la soldadura del mismo. Adicionalmente, se puede disponer en la máquina de soldar una estación previa de precalentamiento del puerto, para que el material llegue a la estación de soldadura en un estado próximo a la fusión, por lo que no será necesaria la aportación de una gran cantidad de energía térmica a través de la bolsa para conseguir una soldadura de calidad.

Además, el tapón o válvula “twist-off” con la que se tapa la bolsa después de llenada, también tiene la función de acceso a la bolsa mediante punzón en el momento de administración del medicamento al paciente. Los punzones, en general, son de unas dimensiones generales estandarizadas, que definen la conicidad en el extremo del mismo, aunque cada fabricante tiene pequeñas variaciones de medidas.

Surge así la necesidad de conseguir un compromiso entre la interferencia entre el punzón y la válvula, suficiente para conseguir hermeticidad. Especialmente se debe conseguir que no exija un esfuerzo muy grande a la hora de introducir el punzón, y que tenga una resistencia residual suficiente para que el punzón no pueda ser extraído accidentalmente por algún movimiento brusco durante la administración del medicamento. Todo ello, con capacidad de adaptación a los diferentes modelos de punzón existentes en el mercado.

Como solución a lo anterior, se ha diseñado un resalte tórico interior en la válvula, a una distancia de la membrana de la válvula que asegura que cuando el extremo del punzón empieza a perforar la membrana, existe un ajuste hermético entre el punzón y el resalte tórico. Este resalte, al ser puntual, permite un buen ajuste, sin exigir un esfuerzo grande a la hora de terminar de introducir el punzón, y mantiene al ajuste durante el tiempo de administración.

En una realización preferente, las proteínas plasmáticas humanas que comprende la bolsa interior son albúmina, α -1-antitripsina, factor von Willebrand, factores de coagulación tales como factor VII, factor VIII y factor IX, inmunoglobulinas, plasminógeno, plasmina, antitrombina III, fibrinógeno, fibrina, trombina o combinaciones de las mismas, obtenidas a partir de plasma humano. También se contempla que dichas proteínas no sean de origen biológico, sino que se obtengan por cualquier otro procedimiento o método conocido en el estado de la técnica, por ejemplo, síntesis química, producción recombinante o producción transgénica. En una realización más preferente, las proteínas plasmáticas humanas son albúmina e inmunoglobulinas. En la realización más preferente son inmunoglobulinas.

En una realización preferente, en el contenedor de la presente invención, la soldadura del tapón al puerto se realiza mediante ultrasonido. En otra realización preferente, la soldadura del conector a la bolsa interior se realiza por termocontacto.

En otra realización preferente, la bolsa secundaria de la presente invención está diseñada de forma pelable, es decir, que se puede romper manualmente y no es necesario utilizar objetos de corte para acceder a la bolsa primaria.

Asimismo, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación del contenedor mencionado anteriormente. Dicho procedimiento está caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

- a) filtración estéril de la solución de proteínas plasmáticas humanas a través de una membrana de 0,2 μm ;
 - b) llenado de la bolsa primaria levantando el tapón de dicha bolsa interior en un ambiente estéril e introducción de la solución estéril obtenida en la etapa a);
 - 5 c) introducción del tapón en el puerto de la bolsa primaria en un ambiente estéril proporcionando un cierre hermético entre los mismos mediante soldadura;
 - d) introducción de la bolsa primaria obtenida en la etapa c) en la bolsa secundaria y soldado de dicha bolsa secundaria.
- 10 Con el procedimiento de la presente invención se logran conservar las condiciones de esterilidad y asepsia de la bolsa primaria y, por tanto, de su contenido. Las bolsas primarias que han sido llenadas en la etapa b) han sido esterilizadas previamente mediante irradiación con rayos Gamma o por haz de electrones (E-beam).
- 15 Tal como se ha mencionado anteriormente, en una realización preferente, las proteínas plasmáticas humanas que comprende la bolsa interior son albúmina, α -1-antitripsina, factor von Willebrand, factores de coagulación tales como factor VII, factor VIII y factor IX, inmunoglobulinas, plasminógeno, plasmina, antitrombina III, fibrinógeno, fibrina, trombina o combinaciones de las mismas, obtenidas a partir de plasma humano. También se contempla
- 20 que dichas proteínas no sean de origen biológico, sino que se obtengan por cualquier otro procedimiento o método conocido en el estado de la técnica, por ejemplo, síntesis química, producción recombinante o producción transgénica. En una realización más preferente, las proteínas plasmáticas humanas son albúmina e inmunoglobulinas. En la realización más preferente son inmunoglobulinas.
- 25 Opcionalmente, en el caso que las proteínas plasmáticas humanas sean inmunoglobulinas, el procedimiento de la presente invención comprende una etapa adicional de incubación manteniendo las condiciones equivalentes a las del proceso industrial, es decir, durante 21 días a $25\pm 2^\circ\text{C}$.
- 30 Para una mejor comprensión, la presente invención se describe a continuación en referencia a las figuras adjuntas, que se presentan a título de ejemplo, y que en ningún caso pretenden ser limitativas de la presente invención. Se indica que las estructuras equivalentes o iguales entre las diferentes figuras se han indicado con el mismo número.

35

La figura 1 muestra una vista frontal de una realización de la bolsa primaria del contenedor de la presente invención llenado con solución de proteínas plasmáticas humanas.

La figura 2 muestra una realización del contenedor de la presente invención.

5

La figura 3 muestra un corte transversal del puerto de la bolsa primaria del contenedor de la presente invención.

La figura 4 muestra un corte transversal del tapón de la bolsa primaria del contenedor de la presente invención.

10

La figura 5 muestra los resultados de pérdida de peso en un estudio de estabilidad acelerada (12 meses a 40°C) de una bolsa primaria que contiene una solución de albúmina plasmática humana sin bolsa secundaria y con diferentes contenedores secundarios: polipropileno (PP) de 150 µm de grosor, polipropileno (PP) de 300 µm de grosor y polipropileno recubierto con óxidos de silicio (Multicapa PP-SiOx).

15

La figura 6 muestra los resultados de pérdida de peso en un estudio de estabilidad (12 meses a 5°C) de una bolsa primaria que contiene una solución de albúmina plasmática humana sin bolsa secundaria y con diferentes contenedores secundarios: polipropileno (PP) de 150 µm de grosor, polipropileno (PP) de 300 µm de grosor y polipropileno recubierto con óxidos de silicio (Multicapa PP-SiOx).

20

La figura 7 muestra los resultados de pérdida de peso en un estudio de estabilidad acelerada (2 meses a 40°C) de una bolsa primaria que contiene una solución de albúmina plasmática humana con bolsas secundarias de polipropileno recubierto con óxidos de silicio (Multicapa PP-SiOx) y polipropileno recubierto con óxidos de aluminio (PP-AlOx).

25

Tal como se mencionó anteriormente, la figura 1 es una vista frontal de una realización de la bolsa primaria de la presente invención. Dicha figura muestra un contenedor -1- que contiene una solución de proteínas plasmáticas humanas -2-, comprendiendo dicho contenedor una estructura de puerto-tapón -3- formada por un tapón -4- y un puerto -5-. Dicho tapón -4- está introducido en dicho puerto -5- proporcionando un cierre hermético del contenedor -1-.

30

35

La figura 2 muestra una vista frontal de una realización del contenedor de la presente invención. Dicho sistema está formado por una bolsa primaria -1-, similar a la que se describe en la figura 1, y una bolsa secundaria -6-, que contiene a dicha bolsa primaria -1-. Dicha bolsa primaria -1- contiene una solución de proteínas plasmáticas humanas -2-, y
5 comprende una estructura de puerto-tapón -3- formada por un tapón -4- y un puerto -5-.

La figura 3 muestra un corte transversal del puerto de la bolsa primaria del contenedor de la presente invención. Como se observa, dicho puerto comprende unas pequeñas aletas -7-,
-7'-, que facilitan el calentamiento y la soldadura del mismo a las láminas de la bolsa
10 primaria.

Por otra parte, la figura 4 muestra un corte transversal del tapón de la bolsa primaria del contenedor de la presente invención. Dicho tapón presenta un resalte tórico -8- a una distancia de la membrana de la válvula, que asegura que cuando el extremo del punzón
15 empieza a perforar la membrana, por ejemplo, durante la administración del medicamento a un paciente, existe un ajuste hermético entre el punzón y el resalte tórico, asegurando la estanqueidad de dicha bolsa primaria.

EJEMPLOS

20

Ejemplo 1. Estudio de estabilidad acelerada de una bolsa primaria que contiene albúmina con y sin bolsa secundaria exterior.

Se prepararon cuatro bolsas primarias de diferentes volúmenes (50, 100, 250 y 500 ml),
25 formados de un material compuesto por tres capas poliméricas: dos capas de polietileno (PE) en los exteriores y una capa intermedia de copolímero de etileno-alcohol vinílico (EVOH) (Solmed Infuflex 9101, Renolit), con una solución de albúmina humana plasmática al 20%. Dichas bolsas primarias se introdujeron en bolsas secundarias de diferentes materiales: polipropileno (PP) de 150 µm de grosor, polipropileno (PP) de 300 µm de grosor
30 y polipropileno recubierto con óxidos de silicio (Multicapa PP-SiOx) (Mediflex, Amcor, Bélgica) de 140 µm de grosor. A una bolsa primaria no se le colocó bolsa secundaria. Todos los contenedores y la bolsa primaria sin bolsa secundaria se mantuvieron durante 12 meses a 40°C y al cabo de ese tiempo se determinó la pérdida de peso del contenedor y la bolsa expresada en porcentaje (%).

35

Los resultados se observan en la figura 3. Se observó una disminución en la pérdida de peso en las bolsas primarias a las que les fueron colocadas bolsas secundarias, siendo la mayor disminución en el caso de la bolsa secundaria de Multicapa PP-SiOx (Mediflex, Amcor, Bélgica).

5

Ejemplo 2. Estudio de estabilidad de una bolsa primaria que contiene albúmina con y sin bolsa secundaria.

Contenedores preparados de la misma manera que en el ejemplo 1 se mantuvieron durante 10 12 meses a 5°C y al cabo de ese tiempo se determinó la pérdida de peso de cada contenedor expresada en porcentaje (%).

Los resultados se observan en la figura 4. Al igual que en el ejemplo 1, se observa una 15 disminución en la pérdida de peso en las bolsas primarias a las que les fueron colocadas bolsas secundarias, siendo la mayor disminución en el caso de la bolsa secundaria de Multicapa PP-SiOx (Mediflex, Amcor, Bélgica).

Ejemplo 3. Estudio de estabilidad de una bolsa primaria que contiene albúmina con bolsas 20 secundarias de diferentes tipos de polipropilenos recubiertos

Se prepararon dos bolsas primarias de diferentes volúmenes (50 y 100 ml), formados de un material compuesto por tres capas poliméricas: dos capas de polietileno (PE) en los exteriores y una capa intermedia de copolímero de etileno-alcohol vinílico (EVOH) (Solmed Infuflex 9101, Renolit), con una solución de albúmina humana plasmática al 20%. Dichas bolsas primarias se 25 introdujeron en bolsas secundarias de dos materiales diferentes: polipropileno recubierto con óxidos de silicio (Multicapa PP-SiOx) (Mediflex, Amcor, Bélgica) y polipropileno recubierto con óxidos de aluminio (PP-AIOx) de 140 µm de grosor. Todos los contenedores preparados se mantuvieron durante 2 meses a 40°C y al cabo de ese tiempo se determinó la pérdida de peso del contenedor expresada en porcentaje (%).

30

Los resultados se observan en la figura 5. Se observa una disminución en la pérdida de peso en las bolsas primarias a las que les fueron colocadas bolsas secundarias de Multicapa PP-SiOx (Mediflex, Amcor, Bélgica) en comparación con las bolsas secundarias de PP-AIOx.

35

Ejemplo 4. Estudio de estabilidad de un contenedor según la presente invención que contiene inmunoglobulinas

Se prepararon 3 contenedores según la presente invención (Solmed Infuflex 9190/Mediflex PP-SiOx) que contenían una solución de inmunoglobulinas humanas al 10% para uso intravenoso, similar a la que se comercializa con el nombre de Gamunex® (Grifols S.A, España). Dichos contenedores se mantuvieron a 5°C durante 3 meses y se compararon diferentes parámetros con la misma solución de inmunoglobulinas pero envasada en viales de vidrio (n=6) al inicio (T=0) y al cabo de 3 meses. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Resultados del estudio de estabilidad del contenedor de la presente invención vs viales de vidrio con inmunoglobulinas a 5°C durante 3 meses

| Parámetro | IGIV en contenedores n=3 | | IGIV en viales de vidrio n=6 |
|--|--------------------------|-----------|------------------------------|
| | t=0 | 3 meses | 3 meses |
| Apariencia | Correcto | Correcto | Correcto |
| PH | 4,1-4,2 | 4,2 | 4,1-4,2 |
| Turbidez (NTU) | 2,6-3,3 | 2,5-2,7 | n.a. |
| Osmolalidad (mOsm/kg) | 256-261 | 258-263 | n.a. |
| Distribución molecular Polímeros y agregados | 0,1-0,2 | 0,1-0,3 | <1 |
| Dímeros + monómeros | 99,1-99,3 | 98,9-99,2 | 100 |
| Pérdida de peso (%) | 0,00 | 0,01-0,04 | n.a. |

n.a.: no analizado

Como se observa en la tabla 1, todos los parámetros medidos cumplen con las especificaciones de la Farmacopea Europea y la Farmacopea de Estados Unidos durante 3 meses a 5°C.

Ejemplo 5. Estudio de estabilidad acelerada de un contenedor según la presente invención que contiene inmunoglobulinas

Se prepararon 3 contenedores según la presente invención (Solmed Infuflex 9190/Mediflex PP-SiOx) que contenían una solución de inmunoglobulinas humanas al 10% para uso intravenoso, similar a la que se comercializa con el nombre de Gamunex® (Grifols S.A, España). Dichos contenedores se mantuvieron a 30°C durante 3 meses y se compararon diferentes parámetros con la misma solución de inmunoglobulinas pero envasada en viales de vidrio (n=6) al inicio (T=0) y al cabo de 3 meses. Los resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Resultados del estudio de estabilidad acelerada del contenedor de la presente invención vs viales de vidrio con inmunoglobulinas a 30°C durante 3 meses

| Parámetro | IGIV en contenedores n=3 | | IGIV en viales de vidrio n=6 |
|------------------------|--------------------------|-----------|------------------------------|
| | t=0 | 3 meses | 3 meses |
| Apariencia | Correcto | Correcto | Correcto |
| PH | 4,1-4,2 | 4,2 | 4,1-4,3 |
| Turbidez (NTU) | 2,6-3,3 | 2,6 | n.a. |
| Osmolalidad (mOsm/kg) | 256-261 | 257-267 | n.a. |
| Distribución molecular | | | |
| Polímeros y agregados | 0,1-0,2 | 0,3-1,1 | 0-1 |
| Dímeros + monómeros | 99,1-99,3 | 96,1-97,0 | 96-97 |
| Pérdida de peso (%) | 0,00 | 0,19-0,21 | n.a. |

n.a.: no analizado

Como se observa en la tabla 2, todos los parámetros medidos cumplen con las especificaciones de la Farmacopea Europea y la Farmacopea de Estados Unidos durante 3 meses a 30°C.

Ejemplo 6. Estudio de estabilidad del color de una solución de inmunoglobulinas envasada en el contenedor según la presente invención

Además de los parámetros medidos en los ejemplos 4 y 5 anteriores, se determinó el color (Densidad Óptica a 350-500 nm) de la solución de inmunoglobulinas en ambos estudios de

estabilidad y en los viales de vidrio. Como se explicó anteriormente, el color de la solución de inmunoglobulinas intravenosa debe cumplir el requisito impuesto por la Farmacopea Europea, es decir, la solución debe ser límpida y de color amarillo claro a pardo. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 3.

5

Tabla 3. Resultados de la densidad óptica ($DO_{350-500\text{ nm}}$) en los estudios de estabilidad de inmunoglobulinas al 10%

| Recipiente | t=0 (n=3) | 3 meses a 5°C (n=3) | 3 meses a 30°C (n=3) |
|------------------|---------------|---------------------|----------------------|
| Contenedores | 0,0504-0,0542 | 0,0540-0,0572 | 0,1013-0,1210 |
| Viales de vidrio | n.a. | 0,0526-0,0587 | 0,1229-0,1557 |

10 Como se observa, el color en el contenedor de la presente invención es comparable con el color obtenido en los viales de vidrio.

Si bien la invención se ha descrito con respecto a ejemplos de realizaciones preferentes, éstos no se deben considerar limitativos de la invención, que se definirá por la interpretación más amplia de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Contenedor para una solución de proteínas plasmáticas humanas caracterizado porque comprende: a) una bolsa interior primaria formada por una película multicapas de polímeros, en cuya película multicapas están presentes dos capas exteriores de polietileno (PE) y una capa intermedia de copolímero de etileno-alcohol vinílico (EVOH); y b) una bolsa secundaria exterior formada por una película multicapa que presenta capas de tereftalato de polietileno (PET)-óxidos de silicio (SiOx), de poliamida orientada (OPA), de polipropileno (PP)-óxidos de silicio (SiOx) y de polipropileno (PP).
2. Contenedor, según la reivindicación 1, caracterizado porque la bolsa primaria comprende una estructura puerto-tapón que presenta dos posiciones de cierre, en que la primera posición de cierre consiste en un cierre hermético reversible y la segunda posición consiste en un cierre hermético definitivo o irreversible por soldadura.
3. Contenedor, según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la soldadura del tapón al puerto se realiza mediante ultrasonido.
4. Contenedor, según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la soldadura entre el conector y las láminas de la bolsa se realiza mediante termocontacto.
5. Contenedor, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la bolsa primaria de la presente invención presenta un puerto con dos pequeñas aletas para facilitar el calentamiento y la soldadura del mismo a las láminas de la bolsa.
6. Contenedor, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el interior del tapón dispone de un resalte tórico que garantiza la hermeticidad una vez introducido un punzón a través de la membrana de la válvula.
7. Contenedor, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque las proteínas plasmáticas humanas que comprende la bolsa primaria son albúmina, α -1-antitripsina, factor von Willebrand, factores de coagulación tales como factor VII, factor VIII y factor IX, inmunoglobulinas, plasminógeno, plasmina, antitrombina III, fibrinógeno, fibrina, trombina o combinaciones de las mismas, obtenidas a partir de plasma humano.

8. Contenedor, según la reivindicación 4, caracterizado porque las proteínas plasmáticas humanas son inmunoglobulinas.

5 9. Contenedor, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la bolsa exterior está diseñada de forma pelable.

10. Procedimiento de preparación de un contenedor para proteínas plasmáticas humanas, según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

- 10 a) filtración estéril de la solución de proteínas plasmáticas humanas a través de una membrana de 0,2 μm ;
- b) llenado de la bolsa primaria levantando el tapón de dicha bolsa primaria en un ambiente estéril e introducción de la solución estéril obtenida en la etapa a);
- c) introducción del tapón en el puerto de la bolsa en un ambiente estéril proporcionando un cierre hermético entre los mismos mediante soldadura;
- 15 d) introducción de la bolsa primaria obtenida en la etapa c) en la bolsa secundaria y soldado de dicha bolsa secundaria.

11. Procedimiento, según la reivindicación 7, caracterizado porque las proteínas plasmáticas humanas que comprende la bolsa primaria son albúmina, α -1-antitripsina, factor von Willebrand, factores de coagulación tales como factor VII, factor VIII y factor IX, inmunoglobulinas, plasminógeno, plasmina, antitrombina III, fibrinógeno, fibrina, trombina o combinaciones de las mismas, obtenidas a partir de plasma humano.

20

12. Procedimiento, según la reivindicación 8, caracterizado porque las proteínas plasmáticas humanas son inmunoglobulinas.

25

13. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, caracterizado porque comprende una etapa adicional de incubación durante 21 días a 25 ± 2 °C.

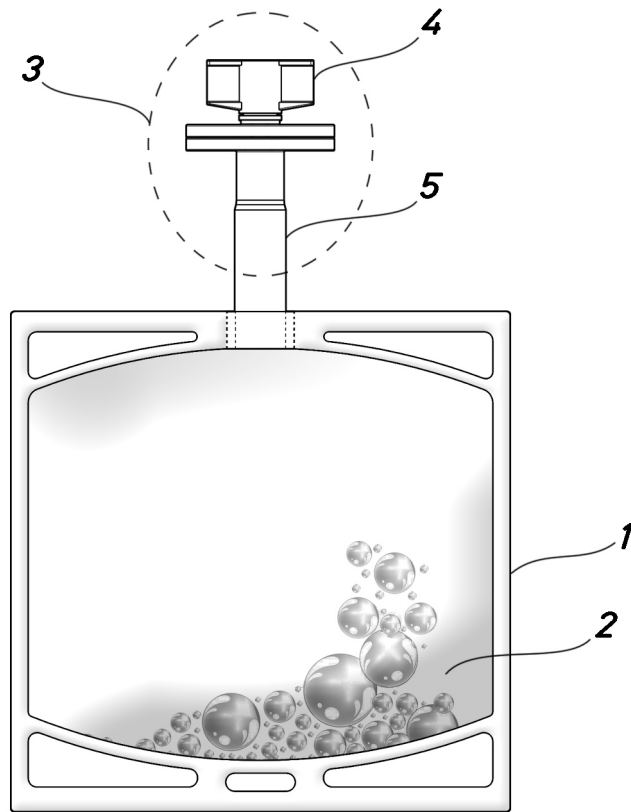


Fig.1

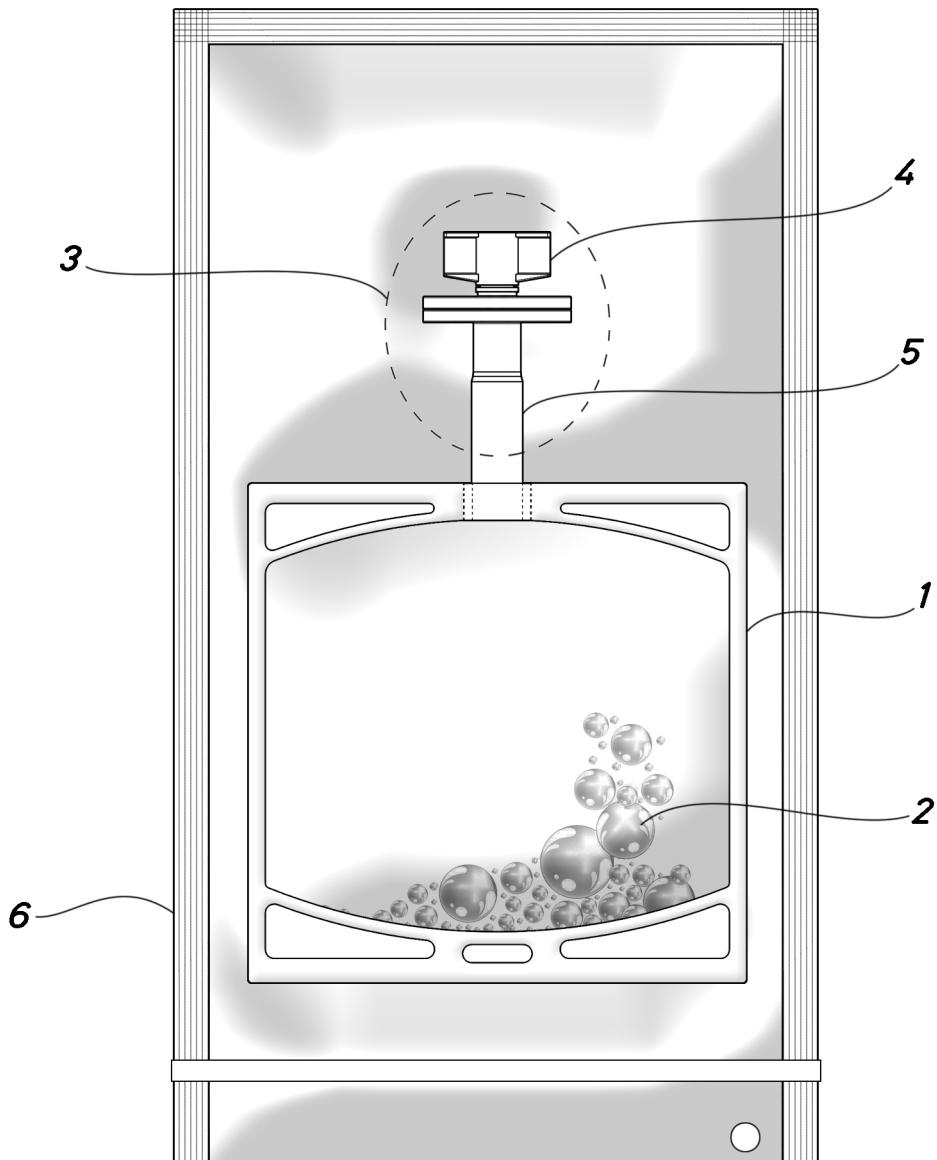


Fig.2

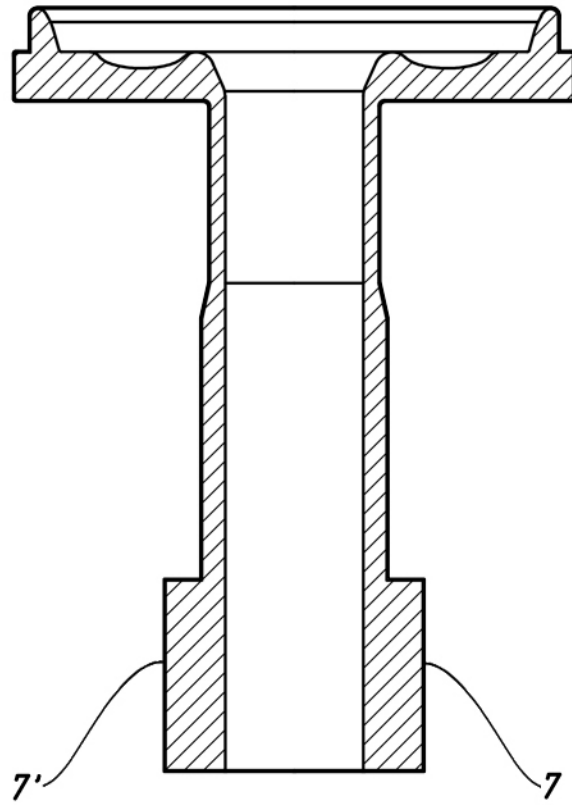


Fig.3

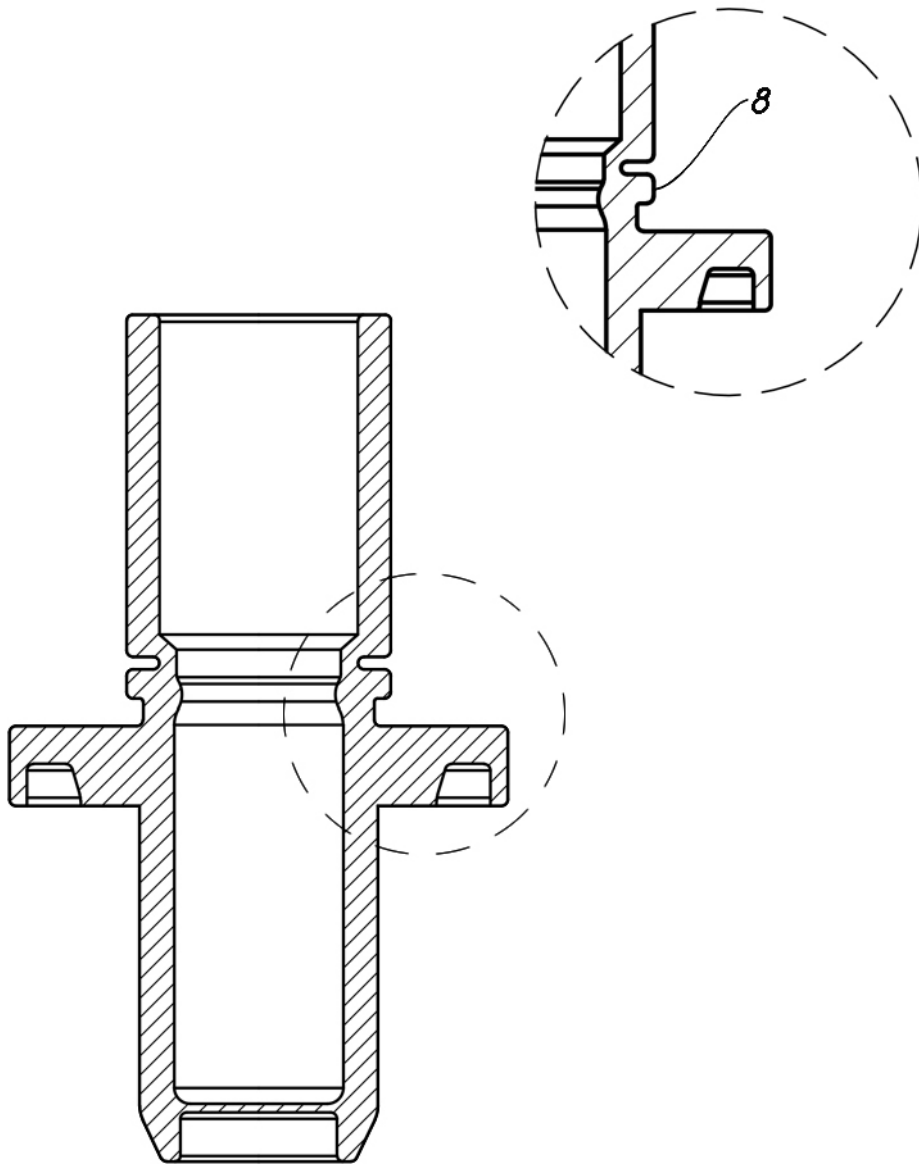


Fig.4



- ②① N.º solicitud: 201631198
②② Fecha de presentación de la solicitud: 16.09.2016
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | ⑤⑥ Documentos citados | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|--|----------------------------|
| A | WO 02085111 A1 (NORTHFIELD LAB et al.) 31/10/2002, ejemplos 1 y 2. | 1-13 |
| A | US 2007071925 A1 (SMITH SIDNEY T et al.) 29/03/2007, reivindicaciones 14-26. | 1-13 |
| A | EP 2965907 A1 (MITSUBISHI GAS CHEMICAL CO) 13/01/2016, todo el documento. | 1-13 |
| A | US 2014004284 A1 (INABA TAKUYA et al.) 02/01/2014, ejemplos. | 1-13 |
| A | US 2008008848 A1 (DICK STEFAN et al.) 10/01/2008, párrafo [0094], ejemplos. | 1-13 |
| A | WO 2009082133 A2 (CHOONGWAE CORP et al.) 02/07/2009, página 5. | 1-13 |
| A | EP 1894851 A1 (FUJIMORI KOGYO CO) 05/03/2008, párrafo [0051], ejemplos. | 1-13 |

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
07.02.2017

Examinador
M. C. Bautista Sanz

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61J1/10 (2006.01)

B65D81/24 (2006.01)

B32B27/08 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61J, B65D, B32B

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, Bases de datos de patentes de texto completo

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 07.02.2017

Declaración

| | | |
|---|-----------------------|-----------|
| Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986) | Reivindicaciones 1-13 | SI |
| | Reivindicaciones | NO |
| Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986) | Reivindicaciones 1-13 | SI |
| | Reivindicaciones | NO |

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

| Documento | Número Publicación o Identificación | Fecha Publicación |
|-----------|--|-------------------|
| D01 | WO 02085111 A1 (NORTHFIELD LAB et al.) | 31.10.2002 |
| D02 | US 2007071925 A1 (SMITH SIDNEY T et al.) | 29.03.2007 |
| D03 | EP 2965907 A1 (MITSUBISHI GAS CHEMICAL CO) | 13.01.2016 |
| D04 | US 2014004284 A1 (INABA TAKUYA et al.) | 02.01.2014 |
| D05 | US 2008008848 A1 (DICK STEFAN et al.) | 10.01.2008 |
| D06 | WO 2009082133 A2 (CHOONGWAE CORP et al.) | 02.07.2009 |
| D07 | EP 1894851 A1 (FUJIMORI KOGYO CO) | 05.03.2008 |

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La invención se refiere a un contenedor para una solución de proteínas plasmáticas humanas y su procedimiento de preparación.

Los documentos D01 a D07 divulgan bolsas o contenedores para soluciones de proteínas que constan de materiales multilaminares de polímeros como polietileno, copolímeros de etileno-alcohol vinílico (EVOH), tereftalato de polietileno con óxidos de silicio, poliamida orientada, polipropileno y polipropileno con óxidos de silicio. Ver D01: ejemplos 1 y 2; D02: reivindicaciones 14-26; D03: todo el documento; D04: ejemplos; D05: párrafo [0094], ejemplos; D06: página 5; D07: párrafo [0051], ejemplos.

Sin embargo, ninguno de los documentos citados, ni cualquier combinación relevante de los mismos, divulga ni dirige al experto en la materia hacia un contenedor para proteínas plasmáticas humanas, constituido por dos bolsas formadas por multicapas de polímeros con la disposición y composición de capas recogidas en la reivindicación 1 de la solicitud.

Por lo tanto, la invención definida en las reivindicaciones 1 a 9 es nueva y tiene actividad inventiva a la luz de lo divulgado en los documentos D01 a D07. (Arts. 6.1. y 8.1 Ley 11/1986 de Patentes).

Por el mismo motivo, el procedimiento de preparación del contenedor también es nuevo y con actividad inventiva (reivindicaciones 10 a 13).

En consecuencia, la invención definida en las reivindicaciones 1 a 13 cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 4 de la Ley 11/1986 de Patentes.