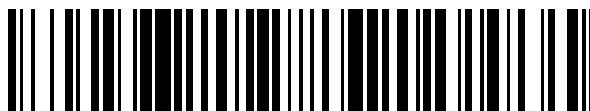


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 032**

51 Int. Cl.:

A61J 1/10 (2006.01)

B32B 27/00 (2006.01)

B65D 30/02 (2006.01)

B65D 65/40 (2006.01)

B32B 27/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.06.2007 PCT/JP2007/000689**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2008 WO08001496**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2007 E 07790212 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017 EP 2033615**

54 Título: **Recipiente para líquidos**

30 Prioridad:

28.06.2006 JP 2006177513

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

26.07.2017

73 Titular/es:

**FUJIMORI KOGYO CO., LTD. (100.0%)
4-16, NIHONBASHI BAKURO-CHO 1-CHOME,
CHUO-KU,
TOKYO 103-0002, JP**

72 Inventor/es:

**SUZUKI, TOYOAKI;
MIURA, KOICHI;
KISHIMOTO, AKEMI;
KIMURA, KUNIIHIKO;
KATO, YOSHIKAZU y
ITO, YUKIE**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 627 032 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Recipiente para líquidos

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un recipiente para líquidos adecuado para la conservación de un líquido para inyección que contiene un fármaco que puede ser adsorbido por una resina o que puede impregnar una resina, tal como nitroglicerina, una proteína, ácido hialurónico, una vitamina, un oligoelemento o un capturador de radicales.

10

Antecedentes de la técnica

Los denominados productos farmacéuticos en bolsa blanda, que han sido desarrollados en los últimos años, se emplean como productos de infusión por goteo. Dicho producto farmacéutico en bolsa blanda es producido mediante la dilución de un(os) fármaco(s) para su uso en inyección por anticipado y la carga del (los) fármaco(s) en un recipiente flexible hecho de una resina plástica o similares. Tras su uso, los productos farmacéuticos en bolsa blanda pueden ser manipulados fácilmente y utilizados en un tiempo corto, y la eliminación de los mismos es más fácil que la de los frascos y las ampollas de vidrio. Por lo tanto, los productos farmacéuticos en bolsa blanca se usan ventajosamente en el campo. Una aplicación prometedor de un producto farmacéutico en bolsa blanda es un líquido para inyección de nitroglicerina, que en algunos casos se usa como una infusión por goteo para el control de la presión sanguínea de un paciente durante una cirugía, y para el tratamiento de una insuficiencia cardiaca aguda (incluyendo la fase de incremento aguda de la insuficiencia cardiaca crónica) y la angina inestable. La sustitución de un recipiente de vidrio con una bolsa blanda también estará recomendada para un fármaco tal como una proteína (albúmina derivada de plasma humano o albúmina producida a través de una técnica recombinación), una hormona, una vitamina o ácido hialurónico, desde el punto de vista de una reducción de la posible ruptura, y por problemas medioambientales.

Mientras tanto se sabe que algunos fármacos, incluyendo la nitroglicerina, las proteínas (por ejemplo, la albúmina y una hormona), el ácido hialurónico, las vitaminas, los oligoelementos y los capturadores de radicales, son adsorbidos por, o impregnados en, una película producida mediante el moldeo de una resina de cloruro de vinilo o de una resina basada en una poliolefina tal como polietileno o polipropileno, empleándose generalmente estas resinas como material para los recipientes y los aparatos médicos. Esta propiedad es un problema que debe ser resuelto en el desarrollo de los productos farmacéuticos en bolsa blanda. En la actualidad, se sabe que algunas resinas basadas en una policicloolefina son un material que no muestra una adsorbabilidad del fármaco ni una permeabilidad del fármaco. Por ejemplo, los Documentos de Patente 1 y 2 divulgan que una jeringa que tiene un tubo externo hecho de una resina basada en una policicloolefina es útil para la producción de un producto farmacéutico en jeringa precargada que contiene un fármaco que puede ser adsorbido por la resina.

En comparación con una poliolefina tal como polietileno, la resina basada en una policicloolefina forma una estructura tridimensional de alta densidad. Por lo tanto, la película de la resina basada en una policicloolefina tiende a presentar una dureza y una fragilidad mayores. Para la formación de una bolsa blanda, la resina basada en una película de policicloolefina generalmente es laminada con una película, tal como película de una resina basada en polietileno o de una resina basada en polipropileno, para formar así una película laminada. El Documento de Patente 3 desvela una bolsa de envasado formada por una película laminada que tiene una capa externa de una resina basada en una poliolefina y una capa interna de una resina basada en una policicloolefina. La película laminada divulgada es adecuada para la producción de un líquido de inyección que contiene un fármaco que puede ser adsorbido por una resina, dado que la película puede recibir una esterilización con vapor a alta presión e impedir la adsorción de los fármacos. El Documento de Patente 4 desvela una bolsa blanda formada por una película laminada que incluye una capa de una resina basada en una policicloolefina o de una mezcla de resinas que contiene una resina basada en una policicloolefina y una capa hecha de una resina basada en un poliéster o de una resina basada en una poliolefina. En las anteriormente mencionadas bolsas blandas hechas a partir de una película multilaminar, la capa más interna está formada preferentemente por una resina basada en una policicloolefina, desde el punto de vista de impedir la adsorción del fármaco. Dichas bolsas blandas tienen esencialmente un miembro de puerto para la descarga del fármaco, y el miembro de puerto también está formado por una resina basada en una policicloolefina desde el punto de vista de la compatibilidad y la adhesión entre dos resinas. Sin embargo, un miembro de puerto hecho de una resina basada en una policicloolefina es caro y se rompe con facilidad en el caso de una caída, lo que es problemático. Por lo tanto, se prefiere el uso de un miembro de puerto de polietileno o de polipropileno, que es barato y resistente a la ruptura por impacto de choque en el caso de, por ejemplo, una caída.

60 Cuando se emplea un miembro de puerto hecho de polietileno o de polipropileno en una película laminada, se forma una capa de resina basada en polietileno o una capa de resina basada en polipropileno en el lado interno de la capa de la resina basada en una policicloolefina. En este caso, la capa de la resina basada en polietileno o la capa de la resina basada en polipropileno entra en contacto directo con un líquido que contiene un fármaco, por ejemplo, nitroglicerina, una proteína (por ejemplo, la albúmina o una hormona), ácido hialurónico, una vitamina, un oligoelemento o un capturador de radicales, y la cantidad de componente(s) farmacológico(s) podría variar debido a

65

una adsorción o a una impregnación. El Documento de Patente 5 desvela un recipiente para fármacos para resolver el problema, estando formado el recipiente por una película multilaminar que incluye una capa de barrera formada a partir de una resina de una mezcla de una resina basada en una policicloolefina y una resina basada en polietileno específica. La película multilaminar del recipiente para fármacos incluye una resina basada en polietileno que sirve como capa de precinto que entra en contacto con un fármaco líquido. Cuando el espesor de la capa de precinto está controlado a un espesor pequeño (de entre 5 y 80 μm), y se forma una capa de barrera en el lado externo de la capa de precinto, puede impedirse la adsorción del fármaco. El Documento de Patente 3 desvela una bolsa blanda que tiene un miembro de puerto de polietileno y una película tricapa en la que hay una resina basada en una policicloolefina intercalada entre capas de polietileno. La bolsa blanda divulgada tiene una capa de una resina basada en una policicloolefina que se corresponde con la anteriormente mencionada capa de barrera en el lado externo de una capa de polietileno de 50 μm de grosor, que se corresponde con la anteriormente mencionada capa de precinto. Después de la conservación posterior a la esterilización a 40 °C durante un mes, se encontró que el contenido en nitroglicerina había disminuido un 7,0 %. Cuando se emplea una policicloolefina como mezcla de resina con otra resina, la estabilidad durante la conservación del fármaco y otras propiedades de la bolsa blanda están deterioradas en algunos casos. De hecho, el recipiente divulgado en el Documento de Patente 5 también mostraba una disminución de entre el 3,0 % y el 7,0 % en la nitroglicerina después de la conservación posterior a la esterilización a 60 °C durante dos semanas, lo que indica una mala estabilidad durante la conservación.

El Documento de Patente 6 desvela una bolsa de transfusión para tratamiento médico. El Documento de Patente 7 desvela un recipiente con compartimentos múltiples. El Documento de Patente 8 desvela una película laminada que presenta pocos cambios en la turbidez después de un tratamiento de esterilización a elevada temperatura cuando se usa como un cuerpo de bolsa que tiene una buena naturaleza resistente a las caídas de la bolsa y en la que no se producen fácilmente perforaciones. El Documento de Patente 9 se refiere a un laminado que contiene un copolímero cicloolefínico con unas mejoradas propiedades adhesivas interlaminares y resistencia al deslaminado entre la capa del copolímero basado en una cicloolefina y la capa basada en una olefina. El Documento de Patente 10 describe un recipiente médico que comprende un cuerpo para contener un medicamento caracterizado porque el cuerpo está formado por una película multilaminar que comprende una capa formada por una poliolefina lineal y, adyacente a la misma, una capa formada por una cierta poliolefina cíclica, sin que se mencione su temperatura de transición vítrea.

Documento de Patente 1: JP-A-2003-024415
 Documento de Patente 2: JP-A-2004-298220
 Documento de Patente 3: JP-A-2005-254508
 Documento de Patente 4: JP-A-2006-081898
 Documento de Patente 5: JP-A-2005-525952
 Documento de Patente 6: JP-A-1993-277154
 Documento de Patente 7: EP 1 602 350 A1
 Documento de Patente 8: JP-A-2004-167800
 Documento de Patente 9: JP-A-1999-070624
 Documento de Patente 10: EP-A-1 806 118.

Divulgación de la invención

Problemas que van a ser resueltos por la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un recipiente para líquidos, que muestra una excelente estabilidad durante la conservación y resistencia a los impactos, y que es aplicable para la producción de un producto farmacéutico en bolsa blanda de un líquido para inyección que contiene nitroglicerina, una proteína (por ejemplo, la albúmina o una hormona), ácido hialurónico, una vitamina, un oligoelemento, un captador de radicales, y similares.

Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han llevado a cabo unos amplios estudios sobre el elemento y la composición de una película laminada para la producción de una bolsa blanda y, de una forma bastante sorprendente, han averiguado que a través de la provisión de una capa de barrera que contiene, como componente predominante, una resina basada en una policicloolefina que tiene una temperatura de transición vítrea (T_g) mayor en 5 °C o más que la temperatura a la que el recipiente se somete a un tratamiento térmico o a una esterilización con vapor a alta presión, y que tiene una temperatura de transición vítrea de 130 °C o mayor, estando la capa de barrera adyacente a una capa de precinto, puede producirse un recipiente para un producto farmacéutico en bolsa blanda que impide la adsorción y la impregnación de un fármaco tal como nitroglicerina, una proteína (por ejemplo, la albúmina o una hormona), ácido hialurónico, una vitamina, un oligoelemento o un captador de radicales, incluso cuando la capa de precinto está formada por una resina basada en polietileno; que tiene una excelente estabilidad de conservación del fármaco; y que muestra una excelente resistencia a los impactos a través de la combinación con un miembro de puerto hecho de polietileno o de polipropileno. La presente invención se ha llevado a cabo sobre la base de este hallazgo.

Consecuentemente, la presente invención proporciona un recipiente para líquidos formado por una película multilaminar y/o lámina multilaminar según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que la película multilaminar y/o la lámina multilaminar tiene una capa de barrera que contiene, como componente predominante, una resina basada en una policicloolefina que tiene una temperatura de transición vítrea mayor en 5 °C o más que la temperatura a la cual el recipiente se somete a un tratamiento térmico o a una esterilización con vapor a alta presión, y una capa de precinto que contiene, como componente predominante, una resina basada en polietileno, y la capa de barrera está provista adyacente a la capa de precinto.

La presente invención también proporciona un producto farmacéutico según las reivindicaciones 6 a 9 que contiene un fármaco líquido que puede ser adsorbido por una resina, estando contenido el fármaco líquido en un recipiente para líquidos formado por una película multilaminar y/o una lámina multilaminar según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que la película multilaminar y/o la lámina multilaminar tiene una capa de barrera que contiene, como componente predominante, una resina basada en una policicloolefina que tiene una temperatura de transición vítrea mayor en 5 °C o más que la temperatura a la cual el recipiente se somete a un tratamiento térmico o a una esterilización con vapor a alta presión, y una capa de precinto que contiene, como componente predominante, una resina basada en polietileno, y la capa de barrera está provista adyacente a la capa de precinto.

Efectos de la invención

El recipiente para líquidos según la presente invención puede resolver problemas tales como la adsorción y la impregnación de un fármaco tal como la nitroglicerina, una proteína (por ejemplo, la albúmina o una hormona), ácido hialurónico, una vitamina, un oligoelemento o un capturador de radicales, y muestra una excelente estabilidad de conservación del fármaco y de resistencia a los impactos. Incluso cuando el recipiente para líquidos se somete a un tratamiento térmico que incluye una esterilización con vapor a alta presión, no se produce adherencia. Por lo tanto, el recipiente para líquidos de la invención es muy útil en la práctica.

Descripción detallada de la invención

En la presente invención, el término "capa de precinto" se refiere a una capa de un componente de la película multilaminar y/o de la lámina multilaminar para la formación de un recipiente para líquidos, capa de componente que sirve como la capa más interna del recipiente y entra en contacto directo con un fármaco contenido en el recipiente.

Puede haber dispuesta una capa adhesiva adicional o una capa de resina adhesiva entre la capa de precinto y la capa de barrera. Dicho adhesivo es preferentemente un adhesivo de poliéster-uretano de tipo curación con dos líquidos o un adhesivo de poliéster-uretano. La capa de resina adhesiva puede emplear una resina conocida, siempre que la resina proporcione una excelente adhesión con respecto al contramaterial de una resina diferente. Algunos ejemplos de la resina adhesiva incluyen Admer (producto de Mitsui Chemicals, Inc.), Modic (producto de Mitsubishi Chemical Co., Ltd.), DLZ (producto de Tosoh Corporation) y polietileno de baja densidad lineal de tipo metaloceno que tiene una densidad de 0,91 o menor. Sobre la superficie de la capa de barrera opuesta a la capa de precinto, también pueden laminarse varias capas de componente que modulan la resistencia, la suavidad, la propiedad de barrera gaseosa y la propiedad de barrera al vapor requeridas como recipiente para líquidos. Algunos ejemplos del método de laminado de dichas capas adicionales en la capa de barrera incluyen técnicas conocidas, tales como un laminado en seco, un recubrimiento por extrusión, un laminado por extrusión, un laminado por co-extrusión (por ejemplo, un método de soplado por co-extrusión o de troquel en T por co-extrusión), un soplado por co-extrusión con refrigeración por agua y un laminado en caliente. Estas técnicas pueden emplearse de forma individual o en combinación. Algunos ejemplos del material que imparte la propiedad de barrera gaseosa o la propiedad de barrera al vapor al recipiente para líquidos y que puede ser empleado en la invención incluyen una película de PET con sílice o alúmina depositada al vapor, una película de nailon con sílice o alúmina depositada al vapor, una película de PET con aluminio depositado al vapor, nailon con aluminio depositado al vapor, una lámina de aluminio, EVOH, PVA, PVDC y nailon MXD.

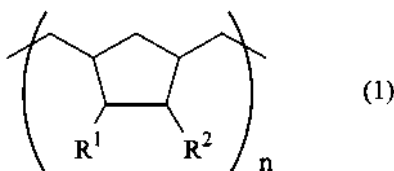
La temperatura de transición vítrea de la policicloolefina es más preferentemente de entre 130 y 170 °C, lo más preferentemente de entre 132 y 150 °C. En la presente invención, el término "temperatura de transición vítrea" se refiere a una temperatura determinada según la JIS K7121 (DSC). Generalmente, la temperatura de transición vítrea es un parámetro físico bien conocido que caracteriza la resina basada en una policicloolefina. Sin embargo, no se ha conocido que haya ninguna relación entre la temperatura de transición vítrea y la adsorbabilidad del fármaco o la permeabilidad al fármaco. Específicamente, el Documento de Patente 3 desvela que la resina basada en una policicloolefina empleada en la capa de precinto tiene una temperatura de transición vítrea de entre 100 y 170 °C, preferentemente de 120 °C o mayor, y que dicha limitación en el intervalo de la temperatura de transición vítrea se proporciona con objeto de impedir la deformación o la ruptura de una bolsa durante la esterilización con vapor a alta presión a 110 °C o más. Sin embargo, el Documento de Patente 3 no divulga ninguna relación entre la temperatura de transición vítrea de la resina basada en una policicloolefina y la adsorción y la estabilidad de conservación de un fármaco, el tratamiento térmico, la esterilización con vapor a alta presión, etc. El Documento de Patente 5 desvela que la resina basada en una policicloolefina empleada en la capa de precinto y en la capa de barrera tiene más preferentemente una temperatura de transición vítrea de entre 80 y 150 °C. Sin embargo, el Documento de Patente 5 no divulga la relación entre la temperatura de transición vítrea y la adsorción y la estabilidad de conservación de un

fármaco en la capa de precinto. En dichas circunstancias, los presentes inventores han averiguado que cuando la resina basada en una policicloolefina tiene una temperatura de transición vítrea mayor, se mejoran el efecto de suprimir la adsorción del fármaco y el efecto sobre la estabilidad de conservación del fármaco. Los inventores también han averiguado que cuando la capa de barrera adyacente a la capa de precinto que está formada por la resina basada en polietileno está formada a partir de la resina basada en una policicloolefina que tiene una temperatura de transición vítrea de 130 °C o mayor, se mejora la estabilidad de conservación de un fármaco en gran medida. Los inventores han averiguado que el efecto de mejorar la estabilidad de conservación de un fármaco puede conseguirse en gran medida, especialmente cuando el fármaco se somete a un tratamiento térmico a 60 °C o más, o a una esterilización con vapor a alta presión a 105 °C o más, en una etapa de producción farmacéutica. El tratamiento térmico a 60 °C o más se lleva a cabo principalmente para la inactivación de virus, y una esterilización con vapor a alta presión a 105 °C o más se lleva a cabo para realizar una esterilización.

Los inventores también han averiguado que la incorporación de una resina distinta a la resina basada en una policicloolefina en la capa de barrera reduce el efecto de impedir la adsorción o la impregnación de un fármaco, reduciendo así la estabilidad de conservación.

El método y el mecanismo de polimerización de un monómero de cicloolefina empleado en la presente invención pueden ser una polimerización por apertura del anillo y una polimerización adicional. En el caso en el que se use una pluralidad de monómeros en combinación, puede emplearse un método y un mecanismo de polimerización conocido. Por ejemplo, puede copolimerizarse una mezcla de monómeros, o puede añadirse un monómero adicional al polímero que tiene un cierto grado de polimerización, para formar así un copolímero en bloque.

La estructura de la resina basada en una policicloolefina está representada por la siguiente estructura (1):



(en la que R¹ y R², que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representan cada uno un grupo orgánico de C1 a C20; R¹ y R² pueden formar un anillo; y n representa un número entero ≥ 1). Los inventores han averiguado que cuando la resina basada en una policicloolefina está representada por la fórmula (1), se alcanza el efecto de mejorar la estabilidad de conservación del fármaco en una gran magnitud.

Algunos ejemplos específicos del grupo orgánico de C1 a C20, que no se limitan a, incluyen grupos alquilo tales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, t-butilo, i-pentilo, t-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, t-octil(1,1-dimetil-3,3-dimetilbutilo), 2-etilhexilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo e icosilo; grupos cicloalquilo tales como ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo; grupos alquil-cicloalquilo tales como 1-metilciclopentilo, 1-metilciclohexilo y 1-metil-4-i-propilciclohexilo; grupos alqueno tales como alilo, propenilo, butenilo, 2-butenilo, hexenilo y ciclohexenilo; grupos arilo tales como fenilo, naftilo, metilfenilo, metoxifenilo, bifenilo, fenoxifenilo, clorofenilo y sulfofenilo; y grupos aralquilo tales como bencilo, 2-feniletilo (fenetilo), α -metilbencilo y α,α -dimetilbencilo. Estos grupos orgánicos pueden emplearse individualmente o en combinación de dos o más especies.

La temperatura de transición vítrea de dichas policicloolefinas puede ajustarse apropiadamente a través de la selección apropiada de los sustituyentes y de los valores de n en la fórmula (1).

La policicloolefina representada por la fórmula (1) puede ser un producto comercial. Por ejemplo, preferentemente se usan Zeonex y Zeonoa (productos de Nippon Zeon Co., Ltd.).

En la presente invención se emplea una policicloolefina representada por la fórmula (1). La policicloolefina de la invención se forma preferentemente únicamente a partir de una resina representada por la fórmula (1) y que no contiene otras resinas.

En un recipiente para fármacos hecho de un polímero a menudo no consigue mantenerse una cantidad originalmente prevista del fármaco debido a una adsorción, una impregnación o una pérdida, dado que el fármaco contenido en el recipiente es capturado por las cadenas poliméricas del polímero que forma el recipiente. A través de un análisis a nivel molecular, las cadenas poliméricas de un material polimérico rotan a través de un movimiento microbrowniano. Cuando la temperatura del material polimérico es igual o mayor a la temperatura de transición vítrea, se favorece el movimiento microbrowniano de las cadenas moleculares, por lo tanto, el material polimérico se hace más blando. Como resultado, un fármaco de bajo peso molecular es fácilmente capturado por el material polimérico, dando como resultado una adsorción, una impregnación o una pérdida del fármaco. Por lo tanto, la cantidad del componente disminuye. Particularmente, la temperatura de transición vítrea es la temperatura a la cual

se produce el movimiento microbrowniano de las cadenas poliméricas, y por lo tanto, refleja la facilidad de movimiento de la cadena polimérica. Los estudios llevados a cabo por los presentes inventores han demostrado que el diseño del material de un recipiente para fármacos basado en la temperatura de transición vítrea es la mejor solución para impedir una problemática adsorción de un fármaco en el recipiente y la impregnación o la pérdida del fármaco, que de otro modo causaría una disminución en la cantidad del componente eficaz. Dado que el movimiento de las cadenas poliméricas está determinado por la rotación interna de las cadenas y los impedimentos estéricos, cuanto mayor sea la barrera de rotación interna, mayor será la temperatura de transición vítrea. Dicho material polimérico puede impedir la transferencia de masa de un fármaco, tal como una adsorción, una impregnación o una pérdida. Mediante la incorporación de un gran número de anillos aromáticos o de anillos heterocíclicos, que tienen una elevada barrera de rotación interna, en dos esqueletos, puede obtenerse un material polimérico que tiene una elevada temperatura de transición vítrea. Un ejemplo de dicho material polimérico es un polímero representado por la fórmula (1). Más preferentemente, en la fórmula (1), cada uno de R^1 y R^2 es un anillo heterocíclico, y la "n" se ajusta a ≥ 3 , mediante lo cual la barrera de rotación interna es considerablemente elevada, y puede sintetizarse fácilmente una policicloolefina que tiene una temperatura de transición vítrea de 130 °C o mayor. La estructura de la fórmula (1) no contiene unidades repetitivas de etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)_m. Por lo tanto, se consigue un mayor impedimento estérico y puede alcanzarse una mayor barrera de rotación interna. Generalmente, los polímeros formados por unidades repetitivas de etileno, tales como el polietileno, tienen una estructura molecular que tiene un impedimento estérico muy pequeño, y el movimiento rotacional de las moléculas se favorece con facilidad a una baja temperatura. Cuando un elemento de un recipiente para líquidos está producido únicamente a partir de un polímero que tiene dicha estructura molecular, un fármaco contenido en el recipiente es fácilmente adsorbido por las cadenas moleculares, y se produce la impregnación o la pérdida del fármaco, reduciendo así la cantidad del componente eficaz.

Después de la introducción de un fármaco en el recipiente, el recipiente se somete preferentemente a un tratamiento térmico a 60 °C o a una temperatura mayor o a una esterilización con vapor a alta presión a 105 °C o mayor, más preferentemente a 121 °C. Por lo tanto, otro factor muy importante es que la estructura molecular está diseñada de forma que el movimiento microbrowniano no se produzca a las temperaturas anteriores, y se determina la temperatura de transición vítrea. Es necesario que la capa de barrera del recipiente para líquidos tenga una temperatura de transición vítrea mayor en 5 °C o más que la temperatura a la cual se somete el recipiente a un tratamiento térmico o a una esterilización con vapor a alta presión. Si la temperatura de transición vítrea está próxima a la temperatura de esterilización o es inferior, se produce el anteriormente mencionado movimiento microbrowniano durante el tratamiento térmico o la esterilización con vapor a alta presión, y se produce la rotación de las cadenas moleculares. Por lo tanto, no puede impedirse la adsorción de un fármaco contenido en el recipiente y la impregnación o la pérdida del fármaco, reduciendo así la cantidad del componente eficaz. La temperatura de transición vítrea óptima de la policicloolefina para impedir dichos fenómenos debe ser mayor en 5 °C o más que la temperatura a la cual se somete el recipiente a un tratamiento térmico o a una esterilización con vapor a alta presión. Los estudios de los inventores han demostrado que una temperatura de transición vítrea preferible de 130 °C o mayor es la más eficaz.

La capa de barrera de la presente invención contiene una resina basada en una policicloolefina que tiene una temperatura de transición vítrea mayor en 5 °C o más que la temperatura a la cual se somete el recipiente a un tratamiento térmico o a una esterilización con vapor a alta presión, y que tiene una temperatura de transición vítrea de 130 °C o mayor. La capa de barrera puede contener una resina distinta a la resina mencionada anteriormente basada en una policicloolefina, en una cantidad tal que no se deteriore el efecto de la invención. Sin embargo, la capa de barrera preferentemente no contiene dicha resina adicional.

En la presente invención, la capa de barrera tiene preferentemente un espesor de entre 5 y 40 μm , más preferentemente de entre 10 y 30 μm , desde el punto de vista de la estabilidad de conservación del fármaco y de la elasticidad del recipiente.

En la presente invención, la resina basada en polietileno empleada en la capa de precinto puede ser polietileno lineal de baja densidad y/o polietileno de alta densidad, que generalmente se emplean para la producción de recipientes para fármacos. El polietileno de baja densidad tiene un punto de fusión (un pico de la temperatura de fusión determinado según la JIS K7121 (DSC)) de entre 110 y 130 °C. El polietileno de alta densidad tiene un punto de fusión (un pico de temperatura de fusión determinado según la JIS K7121 (DSC)) de entre 120 y 145 °C, preferentemente de entre 130 y 140 °C. Algunos ejemplos de polietilenos lineales de baja densidad y de polietilenos de alta densidad empleados preferentemente incluyen Petrothene y Nipolon (productos de Tosoh Corporation), Moretec y Evolve (productos de Prime Polymer), y Harmolex y Novatec HD (productos de Japan Polyethylene Corporation). También puede emplearse una mezcla polimérica que contiene predominantemente el anteriormente mencionado polietileno lineal de baja densidad o polietileno de alta densidad. A la anteriormente mencionada resina basada en polietileno pueden añadirse aditivos conocidos, tales como un antioxidante, un fotoestabilizante, un agente neutralizante, un agente de nucleación α , un agente de nucleación β , un agente antibloqueo y un lubricante, en una cantidad tal que el objeto de la invención no se vea deteriorado. En la presente invención, el término "componente predominante" se refiere a un componente que tiene preferentemente un contenido del 90 % en peso o más, particularmente preferentemente del 95 % en peso o más. La capa de precinto se somete a un tratamiento térmico a 60 °C o a una temperatura mayor, o a una esterilización con vapor a alta presión a 105 °C o a una

temperatura mayor, mientras está en contacto con un fármaco, y en algunos casos se produce la denominada "adhesión"; es decir, la fusión de una superficie interna del recipiente. Con objeto de impedir la adhesión, la resina basada en polietileno empleada en la capa de precinto es un polietileno lineal de baja densidad que tiene un punto de fusión de entre 110 y 130 °C y/o un polietileno de alta densidad que tiene un punto de fusión de entre 120 y 145 °C.

En la presente invención, la capa de precinto tiene preferentemente un espesor de entre 20 y 120 µm, más preferentemente de entre 30 y 80 µm, desde el punto de vista del mantenimiento de la resistencia del recipiente.

En la presente invención, hay dispuesta preferentemente una capa de base que contiene predominantemente una resina basada en una poliolefina en la superficie de la capa de barrera opuesta a la capa de precinto, desde el punto de vista de controlar la resistencia y la elasticidad del recipiente moldeado. La resina basada en una poliolefina puede ser la misma resina basada en polietileno que la empleada en la capa de precinto, o una resina basada en polipropileno, tal como un copolímero aleatorio de etileno-propileno o en bloque, o un elastómero basado en polipropileno. Entre ellos, es particularmente preferida la anteriormente mencionada resina basada en polietileno. Cuando la capa de base es laminada sobre la capa de barrera, puede usarse una capa adhesiva o una capa de una resina adhesiva. Dicho adhesivo es preferentemente un adhesivo de poliéster-uretano de tipo curación con dos líquidos o un adhesivo de poliéter-uretano. La capa de resina adhesiva puede emplear una resina conocida, siempre que la resina proporcione una excelente adhesión con respecto a un contraheteromaterial. Algunos ejemplos de la resina adhesiva incluyen Admer (producto de Mitsui Chemicals, Inc.), Modic (producto de Mitsubishi Chemical Co., Ltd.), DLZ (producto de Tosoh Corporation) y un polietileno lineal de baja densidad de tipo metaloceno que tiene una densidad de 0,91 o menor.

Cuando se proporciona una capa de base en la presente invención, la capa de base tiene preferentemente un espesor de entre 30 y 200 µm, más preferentemente de entre 70 y 160 µm, desde el punto de vista del mantenimiento de la resistencia del recipiente.

En la presente invención, el espesor total de la película multilaminar y/o de la lámina multilaminar es preferentemente de entre 100 y 400 µm, dado que el recipiente para líquidos es un recipiente de uso médico. Cuando el espesor total es de 100 µm o menor, el recipiente puede tener una disminución en la resistencia, mientras que cuando el espesor total está en exceso de 400 µm, puede deteriorarse la elasticidad y el comportamiento durante la manipulación del recipiente.

Lo más preferentemente, la película multilaminar y/o la lámina multilaminar de la presente invención es una película y/o una lámina con tres o más capas que incluyen una capa de precinto que contiene, como componente predominante, un polietileno lineal de baja densidad que tiene un punto de fusión de entre 110 y 130 °C y/o un polietileno de alta densidad que tiene un punto de fusión de entre 120 y 145 °C; una capa de barrera formada por una resina basada en norborneno que tiene una temperatura de transición vítrea de entre 130 y 170 °C; y una capa de base formada por un polietileno lineal de baja densidad que tiene un punto de fusión de entre 110 y 130 °C y/o un polietileno de alta densidad que tiene un punto de fusión de entre 120 y 145 °C. En esta realización, la capa de barrera, la capa de precinto y la capa de base tienen preferentemente un espesor de entre 5 y 40 µm, de entre 20 y 120 µm, y de entre 30 y 200 µm, respectivamente, particularmente preferentemente de entre 10 y 30 µm, de entre 30 y 80 µm y de entre 70 y 160 µm, respectivamente. En el caso en el que la capa de barrera esté laminada con la capa de precinto y con la capa de base por medio de una capa adhesiva, la capa adhesiva tiene preferentemente un espesor de entre 0,1 y 70 µm, particularmente preferentemente de entre 0,5 y 30 µm.

La película multilaminar y/o la lámina multilaminar de la presente invención pueden ser producidas a través de diversas técnicas conocidas, tales como un laminado en seco, un recubrimiento por extrusión, un laminado por extrusión, un laminado por co-extrusión (por ejemplo, un método de soplado por co-extrusión o de troquel en T por co-extrusión), un soplado por co-extrusión con refrigeración por agua y un laminado en caliente. Estas técnicas pueden emplearse individualmente o en combinación.

El recipiente para líquidos de la presente invención puede ser producido mediante, por ejemplo, un procedimiento que incluye el corte de dos películas multilaminares a través de un método habitual, el apilado de las dos piezas de película de forma que cada capa de precinto esté dispuesta en el interior, y el precintado térmico de la periferia de las piezas de película apiladas. Alternativamente, la película multilaminar es moldeada en un tubo, de forma que la capa de precinto esté dispuesta en el interior, y el tubo es termosellado para su cierre. La película multilaminar es termosellada a entre 150 y 230 °C.

Con objeto de descargar suavemente el contenido del recipiente para líquidos, el recipiente para líquidos de la presente invención está provisto preferentemente con un miembro de puerto. No se impone ninguna limitación en particular sobre el material para el miembro de puerto, siempre que el material no tenga el problema de que se rompa fácilmente por un impacto en caso, por ejemplo, de caída, y muestre una excelente propiedad de fusión-adhesión con respecto a la anteriormente mencionada película multilaminar y/o lámina multilaminar. Por ejemplo, puede emplearse un miembro de puerto hecho de una resina basada en polietileno o de un material basado en polipropileno. La resina basada en polietileno es preferentemente un polietileno de alta densidad que tiene un punto

de fusión de entre 120 y 145 °C. De forma notable, cuando se emplea un miembro de puerto hecho de una resina basada en polietileno o de una resina basada en polipropileno, la estabilidad de conservación de un fármaco (por ejemplo, nitroglicerina, una proteína, ácido hialurónico, una vitamina, un oligoelemento o un capturador de radicales) no se ve afectada por la adsorción ni por otros fenómenos. Esta estabilidad de conservación inafectada puede ser proporcionada posiblemente debido a la diferencia entre el área de la superficie interna del cuerpo principal del recipiente y el miembro de puerto. Cuando el miembro de puerto está formado a partir de un polietileno de alta densidad que tiene un punto de fusión de entre 120 y 145 °C, se lleva a cabo una unión en fundido a través del siguiente procedimiento. Previamente se calienta un miembro de puerto durante varios segundos, y después se calienta una o varias veces a entre 180 y 250 °C durante entre aproximadamente 2 y aproximadamente 6 segundos para el precintado, y el producto precintado se enfría a entre 5 y 30 °C durante entre 1 y 5 segundos. Cuando el miembro de puerto se forma a partir de un polipropileno que tiene un punto de fusión de entre 120 y 165 °C, la unión en fundido se lleva a cabo a través del siguiente procedimiento. Previamente se calienta un miembro de puerto durante varios segundos y después se calienta una o varias veces a entre 180 y 250 °C durante entre aproximadamente 2 y aproximadamente 6 segundos para el precintado, y el producto precintado se enfría a entre 5 y 30 °C durante entre 1 y 5 segundos.

El recipiente para líquidos de la presente invención, que no causa problemas tales como la adsorción de un fármaco, y muestra una excelente estabilidad de conservación, puede emplearse para la recepción de diversos fármacos líquidos que son adsorbidos por una resina. Particularmente, el recipiente para líquidos de la invención es adecuado para la producción de productos farmacéuticos que contienen cada uno un fármaco tal como un fármaco que contiene nitroglicerina, un fármaco que contiene una proteína, un fármaco que contiene ácido hialurónico, un fármaco que contiene una vitamina, un fármaco que contiene un oligoelemento o un fármaco que contiene un capturador de radicales, en el recipiente para líquidos. Más específicamente, el recipiente para líquidos se emplea preferentemente para la producción de un producto farmacéutico en bolsa blanda que contiene una infusión para goteo. Para la producción de dichos productos farmacéuticos, el recipiente para líquidos se somete generalmente a un tratamiento térmico o a una esterilización con vapor a alta presión. En el recipiente para líquidos de la presente invención, no se produce la adhesión (es decir, ni la adhesión en fundido ni la adhesión de una superficie interna del recipiente) después del tratamiento térmico o de la esterilización con vapor a alta presión. Preferiblemente, el tratamiento térmico se lleva a cabo a 60 °C durante 10 horas, y la esterilización con vapor a alta presión se lleva a cabo a 105 °C o más durante 30 minutos o más. Más preferentemente, la esterilización con vapor a alta presión se lleva a cabo a 110 °C durante 40 minutos.

Cuando el recipiente para líquidos de la presente invención se emplea para la producción de un producto farmacéutico de un líquido para inyección de nitroglicerina, puede usarse un fármaco en bruto (nitroglicerina) para la producción de productos farmacéuticos empleado de forma general en la materia. Un ejemplo del fármaco en bruto es nitroglicerina-D-glucosa en polvo. Para la producción de un líquido para inyección de nitroglicerina, se procesa la nitroglicerina en bruto a través de un método habitual. Específicamente, la nitroglicerina-D-glucosa en polvo se disuelve en agua destilada para líquido para inyección (Farmacopea japonesa), y si fuera necesario se añade un agente de tonicidad tal como D-glucosa o cloruro de sodio, y un regulador del pH tal como hidróxido de sodio y ácido clorhídrico, para preparar así un producto farmacéutico. No se impone ninguna limitación en particular sobre la concentración de nitroglicerina del producto farmacéutico de la presente invención, y la concentración es preferentemente de entre el 0,001 y el 0,1 % p/v, más preferentemente de entre el 0,005 y el 0,05 % p/v.

Ejemplos

La presente invención se describirá a continuación con detalle a través de los Ejemplos y de los Ejemplos comparativos, que no se debe interpretar que la invención se limita a los mismos.

Ejemplos y Ejemplos comparativos

Se produjeron muestras de película multicapa (3 o más capas) que incluían cada una, una capa de base, una capa de barrera y una capa de precinto, formadas por los materiales mostrados en la Tabla 1, a través de una co-extrusión y un laminado en seco en combinación. Los miembros de puerto fueron producidos a partir de los materiales mostrados en la Tabla 1 a través de un moldeo por inyección. Los recipientes para líquidos (capacidad: 100 ml) se produjeron a partir de las muestras de película que tienen tres o más capas y miembros de puerto.

Se emplearon las siguientes resinas a hasta 1 y I hasta VI para la producción de las muestras de película.

- a: una mezcla 80:20 de un polietileno lineal de baja densidad (punto de fusión: 120 °C) (Moretee, productos de Prime Polymer) y un polietileno lineal de baja densidad (punto de fusión: 105 °C) (Harmolex, producto de Japan Polyethylene Corporation)
- b: una mezcla 85:15 de un polietileno lineal de baja densidad (punto de fusión: 120 °C) (Moretee, producto de Prime Polymer) y un polietileno lineal de baja densidad (punto de fusión: 105 °C) (Harmolex, producto de Japan Polyethylene Corporation)
- c: polietileno lineal de baja densidad (punto de fusión: 120 °C) (Petrothene, producto de Tosoh Corporation)
- d: polietileno lineal de baja densidad (punto de fusión: 120 °C) (Moretec, producto de Prime Polymer)

ES 2 627 032 T3

- e: polietileno lineal de alta densidad (punto de fusión: 135 °C) (producto de Japan Polyethylene Corporation)
- f: película de PET con alúmina depositada al vapor (GL, producto de Toppan Printing Co., Ltd.)
- g: una mezcla 80:20 de un polietileno de alta densidad (punto de fusión: 136 °C) (Nipolon Hard, producto de Tosoh Corporation) y un polietileno lineal de baja densidad (punto de fusión: 120 °C) (Moretec, producto de Prime Polymer)
- 5 h: polietileno lineal de baja densidad (punto de fusión: 111 °C) (Umerit, producto de Ube-Maruzen polyethylene)
- i: polietileno lineal de baja densidad (punto de fusión: 108 °C) (Harmolex, producto de Japan Polyethylene Corporation)
- 10 j: elastómero basado en polipropileno (punto de fusión: 165 °C) (Zelas, producto de Mitsubishi Chemical Co., Ltd.)
- k: resina adhesiva (Modic, producto de Mitsubishi Chemical Co., Ltd.)
- l: polipropileno (punto de fusión: 160 °C) (Novatec, producto de Japan Polyethylene Corporation)
- 15 l: policicloolefina (temperatura de transición vítrea: 136 °C) (Zeonex 690R, producto de Nippon Zeon Co., Ltd.)
- ll: policicloolefina (temperatura de transición vítrea: 163 °C) (1600R, producto de Nippon Zeon Co., Ltd.)
- III: policicloolefina (temperatura de transición vítrea: 135 °C) (Apel APL5014DP, producto de Mitsui Chemicals Inc.)
- IV: policicloolefina (temperatura de transición vítrea: 105 °C) (Zeonoa 1020R, producto de Nippon Zeon Co., Ltd.), no según la invención
- 20 V: policicloolefina (temperatura de transición vítrea: 75 °C) (Zeonoa 750R, producto de Nippon Zeon Co., Ltd.), no según la invención
- VI: una mezcla 8:2 de una policicloolefina (transición vítrea, temperatura: 145 °C) (Apel APL6015T, producto de Mitsui Chemicals Inc.) y un polietileno lineal de baja densidad (Evolue, producto de Prime Polymer)
- 25 Los Ejemplos 7 y 9 también son Ejemplos comparativos.

[Tabla 1]

	Ejemplos										Ejemplos comparativos				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9		1	2	3	4	5
Capa de base	Resina	a	a	d	a	g	j	e	a		d	d	d	a	h
	Espesor (µm)	155	160	170	155	150	155	155	155		170	170	171	200	170
Capa de barrera gaseosa	Resina	-	-	-	f	-	-	-	-		-	-	-	-	-
	Espesor (µm)	-	-	-	12	-	-	-	-		-	-	-	-	-
Capa adhesiva	Tipo	-	-	-	-	-	k	a	-		-	-	-	-	-
	Espesor (µm)	-	-	-	-	-	10	10	-		-	-	-	-	-
Capa de barrera	Resina	I	I	II	III	I	I	I	V		IV	V	VI	-	IV
	Espesor (µm)	25	15	20	25	25	25	25	25		30	25	25	-	30
Capa adhesiva	Tipo	-	-	-	-	-	k	a	-		-	-	-	-	-
	Espesor (µm)	-	-	-	-	-	10	10	-		-	-	-	-	-
Capa de precinto	Resina	b	C	b	d	b	g	j	e		d	C	C	I	i
	Espesor (µm)	70	75	70	50	70	70	50	50		50	50	70	50	50
Miembro de puerto	Resina	e	e	e	e	e	I	e	e		d	e	e	I	d

Ejemplo de prueba 1: prueba de conservación

En cada uno de los recipientes para líquidos producidos en los Ejemplos y en los Ejemplos comparativos, se envasó líquido para inyección de nitroglicerina al 0,05 % (100 ml). El recipiente se sometió a una esterilización con vapor a alta presión a 110 °C y a 0,106 MPa durante 40 minutos. Después de la esterilización, se observó el aspecto del recipiente para evaluar la aparición de adhesión. A continuación se llevó a cabo una prueba de conservación a 40 °C. Se determinó la concentración de nitroglicerina de cada producto farmacéutico un mes y tres meses después del inicio de la prueba de conservación a través de una cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC). La proporción entre la concentración medida y la concentración inicial se empleó como el porcentaje de mantenimiento de la nitroglicerina. La Tabla 2 muestra los resultados.

Ejemplo de prueba 2: prueba de caída

Se evaluó la resistencia al impacto del recipiente para líquidos de la presente invención a través de una prueba de caída. De forma similar al Ejemplo de prueba 1, el fármaco se envasó en cada uno de los recipientes para líquidos de los Ejemplos y de los Ejemplos comparativos, y el recipiente se sometió a una esterilización con vapor a alta presión. El recipiente tratado se conservó a 5 °C durante 48 horas. A continuación se dejó caer el recipiente desde una altura de 1,80 m hasta el suelo. Las caídas se repitieron de diez veces, y se observó el aspecto del recipiente. Después se puso al recipiente en una placa de hierro sin objetos extraños sobre una superficie del mismo y se empujó con la mano. Se comprobó la presencia de una ruptura (grietas) en el recipiente y de fugas. En cada Ejemplo se probaron 100 recipientes. La Tabla 2 muestra los resultados.

[Tabla 2]

	Ejemplos				Ejemplos comparativos				
	1	2	3	7	1	2	3	4	
Prueba de conservación									
Adhesión	no	no	no	no	no	no	no	no	
Mantenimiento del componente eficaz (%)	Mes 1	99,6	99,0	99,9	99,3	93,0	90,0	91,0	99,3
	Mes 3	98,0	98,6	99,9	98,1	-	-	-	-
Prueba de caída (rotura/fuga)									
	no	no	no	no	no	no	no	si	

Como se muestra en la Tabla 2, los recipientes para líquidos del ámbito de la presente invención no mostraron ningún cambio sustancial en el contenido en nitroglicerina después de una conservación a 40 °C durante tres meses. Por el contrario, un recipiente que incluía una capa de barrera formada por una resina basada en una policicloolefina que tiene una temperatura de transición vítrea de 105 °C (Ejemplo comparativo 1), un recipiente que incluía una capa de barrera formada por una resina basada en una policicloolefina que tiene una temperatura de transición vítrea de 75 °C (Ejemplo comparativo 2) y un recipiente que incluía una capa de barrera formada por una mezcla de resinas de una resina basada en una policicloolefina que tiene una temperatura de transición vítrea de 145 °C y un polietileno lineal de baja densidad (Ejemplo comparativo 3), mostraron unas grandes reducciones en el contenido en nitroglicerina después de una conservación a 40 °C durante un mes; específicamente, del 7 %, del 10 % y del 9 %, respectivamente.

Ninguno de los recipientes para líquidos del ámbito de la presente invención mostró ruptura o fugas después de la prueba de caída, lo que indica que se ha encontrado que los recipientes para líquidos de la invención tienen una elevada resistencia a los impactos por caída. Por el contrario, en el Ejemplo comparativo 4, en el que se produjo una bolsa a partir de una capa de precinto formada por una resina basada en una policicloolefina que tiene una temperatura de transición vítrea de 136 °C y un miembro de puerto formado por una resina basada en una policicloolefina que tiene una temperatura de transición vítrea de 136 °C, se confirmaron fugas a través del miembro de puerto después de la prueba de caída, aunque se alcanzó una estabilidad de conservación satisfactoria.

Ejemplo de prueba 3

Se repitió el procedimiento de los Ejemplos de prueba 1 y 2, excepto porque se usó un líquido para inyección de albúmina al 20 % como fármaco, y se llevó a cabo un tratamiento térmico a 60 °C durante 10 horas en lugar de la esterilización con vapor a alta presión. La Tabla 3 muestra los resultados. La albúmina derivada de plasma humano se envasó en el recipiente del Ejemplo 1, y la albúmina producida a través de una técnica de recombinación se envasó en los recipientes de los otros Ejemplos y Ejemplos comparativos.

[Tabla 3]

	Ejemplos				Ej. comp.		
	1	2	5	9	2	3	
Prueba de conservación							
Adhesión	no	no	no	no	no	No	
	Mes 1	98,1	98	98,4	98,1	94,0	93,0
Mantenimiento del componente eficaz (%)	Mes 3	97,0	97,5	97,9	97,2	-	-
Prueba de caída (rotura/fuga)	no	no	no	no	no	No	

5 Como se muestra en la Tabla 3, de una forma similar al caso de la nitroglicerina, los recipientes para líquidos del ámbito de la presente invención no mostraron ningún cambio sustancial en el contenido en albúmina después de una conservación a 40 °C durante tres meses. Por el contrario, un recipiente que incluía una capa de barrera formada por una resina basada en una policicloolefina que tiene una temperatura de transición vítrea de 75 °C (Ejemplo comparativo 2) y un recipiente que incluía una capa de barrera formada por una mezcla de resinas de una resina basada en una policicloolefina que tiene una temperatura de transición vítrea de 145 °C y un polietileno lineal de baja densidad (Ejemplo comparativo 3), mostraron unas grandes reducciones en el contenido en albúmina después de una conservación a 40 °C durante un mes; específicamente, del 6 % y del 7 %, respectivamente.

10 Ninguno de los recipientes para líquidos del ámbito de la presente invención mostró ruptura o fugas incluso después del tratamiento térmico a 60 °C durante 10 horas, lo que indica que se ha encontrado que los recipientes para líquidos de la invención tienen una elevada resistencia al impacto por caída.

15 Ejemplo de prueba 4

20 Se repitió el procedimiento de los Ejemplos de prueba 1 y 2, excepto porque el fármaco se cambió por un producto farmacéutico que contiene vitamina D3, y se llevó a cabo una esterilización con vapor a alta presión a 105 °C y a 0,106 MPa durante 30 minutos. La Tabla 4 muestra los resultados.

[Tabla 4]

	Ejemplos			Ej. comp.			
	1	2	7	1	2	3	
Prueba de conservación							
Adhesión	no	no	no	no	no	no	
	Mes 1	97,0	97,1	97,1	90,3	90,0	89,0
Mantenimiento del componente eficaz (%)	Mes 3	96,5	96,3	97,2	-	-	-
Prueba de caída (rotura/fuga)	0	no	no	no	no	no	

25 Como se muestra en la Tabla 4, de una forma similar a los casos de la nitroglicerina y la albúmina, los recipientes para líquidos del ámbito de la presente invención no mostraron ningún cambio sustancial en el contenido en vitamina D3 después de una conservación a 40 °C durante tres meses. Por el contrario, un recipiente que incluía una capa de barrera formada por una resina basada en una policicloolefina que tiene una temperatura de transición vítrea de 105 °C (Ejemplo comparativo 1), un recipiente que incluía una capa de barrera formada por una resina basada en una policicloolefina que tiene una temperatura de transición vítrea de 75 °C (Ejemplo comparativo 2) y un recipiente que incluía una capa de barrera formada por una mezcla de resinas de una resina basada en una policicloolefina que tiene una temperatura de transición vítrea de 145 °C y un polietileno lineal de baja densidad (Ejemplo comparativo 3), mostraron unas grandes reducciones en el contenido en vitamina D3 después de una conservación a 40 °C durante un mes; específicamente, del 6,7 %, del 7 % y del 9 %, respectivamente.

35 Ninguno de los recipientes para líquidos del ámbito de la presente invención mostró ruptura o fugas cuando el contenido era la vitamina D3, lo que indica que se ha encontrado que los recipientes para líquidos de la invención tienen una elevada resistencia al impacto por caída.

40 Ejemplo de prueba 5

Se repitió el procedimiento de los Ejemplos de prueba 1 y 2, excepto porque el fármaco se cambió por un producto farmacéutico que contiene un capturador de radicales (edaravone), y se llevó a cabo una esterilización con vapor a

alta presión a 105 °C y a 0,106 MPa durante 30 minutos. La Tabla 5 muestra los resultados.

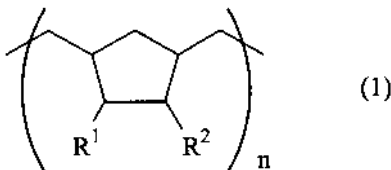
[Tabla 5]

	Ejemplos			Ej. comp.			
	1	2	8	2	3	5	
Prueba de conservación							
Adhesión	no	no	no	no	no	si	
Mantenimiento del componente eficaz (%)	Mes 1	98,0	98,1	98,1	89,3	88,9	88,7
	Mes 3	97,5	97,3	97,3	-	-	-
Prueba de caída (rotura/fuga)	no	no	no	no	no	no	

- 5 Como se muestra en la Tabla 5, de una forma similar a los casos de la nitroglicerina y de la albúmina, los recipientes para líquidos del ámbito de la presente invención no mostraron ningún cambio sustancial en el contenido en edaravone (capturador de radicales) después de una conservación a 40 °C durante tres meses. Por el contrario, un recipiente que incluía una capa de barrera formada por una resina basada en una policicloolefina que tiene una temperatura de transición vítrea de 75 °C (Ejemplo comparativo 2) y un recipiente que incluía una capa de barrera formada por una mezcla de resinas de una resina basada en una policicloolefina que tiene una temperatura de transición vítrea de 145 °C y un polietileno lineal de baja densidad (Ejemplo comparativo 3), mostraron unas grandes reducciones en el contenido en edaravone después de una conservación a 40 °C durante un mes; específicamente, del 11 % y del 11,1 %, respectivamente.
- 10
- 15 En el recipiente para líquidos del Ejemplo comparativo 5, que tiene una capa de base y una capa de precinto formadas por polietileno que tiene un punto de fusión de 120 °C o una temperatura inferior, se produjo adhesión en las porciones interiores de las mismas. El exterior del recipiente era muy pegajoso después de la esterilización, y un recipiente se quedó pegado a otro recipiente, lo que fue problemático.
- 20 Ninguno de los recipientes para líquidos del ámbito de la presente invención mostró ruptura o fugas cuando el contenido era edaravone, lo que indica que se ha encontrado que los recipientes para líquidos de la invención tienen una elevada resistencia al impacto por caída.

REIVINDICACIONES

1. Un recipiente para líquidos formado por una película multilaminar y/o una lámina multilaminar, caracterizado por que la película multilaminar y/o la lámina multilaminar tiene una capa de barrera que comprende, como componente predominante, una resina basada en una policicloolefina que tiene una temperatura de transición vítrea mayor en 5 °C o más que la temperatura a la cual se somete el recipiente a un tratamiento térmico o a una esterilización con vapor a alta presión, y una capa de precinto que comprende, como componente predominante, una resina basada en polietileno, y estando provista la capa de barrera adyacente a la capa de precinto, en el que la resina basada en polietileno es un polietileno lineal de baja densidad que tiene un punto de fusión de entre 110 y 130 °C y/o un polietileno de alta densidad que tiene un punto de fusión de entre 120 y 145 °C, y en el que la resina basada en una policicloolefina está representada por la fórmula (1):



- 15 en la que R^1 y R^2 , que son idénticos o diferentes entre sí, representan cada uno un grupo orgánico de C1 a C20, y R^1 y R^2 pueden estar unidos para formar un anillo, y n es un número entero ≥ 1 , en la que la resina basada en una policicloolefina es una resina basada en una policicloolefina que tiene una temperatura de transición vítrea de 130 °C o mayor.
- 20 2. El recipiente para líquidos según la reivindicación 1, en el que la película multilaminar y/o la lámina multilaminar tiene, en la superficie de la capa de barrera opuesta a la capa de precinto, una capa de base que comprende predominantemente un polietileno lineal de baja densidad que tiene un punto de fusión de entre 110 y 130 °C y/o un polietileno de alta densidad que tiene un punto de fusión de entre 120 y 145 °C.
- 25 3. El recipiente para líquidos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, que tiene un miembro de puerto formado por una resina basada en polietileno o una resina basada en polipropileno.
4. El recipiente para líquidos según la reivindicación 1, en el que la capa de barrera está formada únicamente por una resina basada en una policicloolefina.
- 30 5. El recipiente para líquidos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que se somete a un tratamiento térmico a 60 °C o más o a una esterilización con vapor a alta presión a 105 °C o más.
6. Un producto farmacéutico para líquido de inyección, comprendiendo el producto farmacéutico el recipiente para líquidos según una cualquiera de la reivindicación 1 a 5, lleno de una solución de un fármaco que puede ser adsorbido por una resina y/o que puede impregnar una resina.
- 35 7. El producto farmacéutico según la reivindicación 6, en el que el fármaco que puede ser adsorbido por una resina y/o que puede impregnar una resina es un fármaco que contiene nitroglicerina.
- 40 8. El producto farmacéutico según la reivindicación 6, en el que el fármaco que puede ser adsorbido por una resina y/o que puede impregnar una resina es un fármaco que contiene una proteína, un fármaco que contiene ácido hialurónico, un fármaco que contiene una vitamina, un fármaco que contiene un oligoelemento o un fármaco que contiene un capturador de radicales.
- 45 9. El producto farmacéutico según la reivindicación 8, en el que el fármaco que contiene una proteína es un fármaco que contiene albúmina derivada de plasma humano, albúmina producida a través de una técnica de recombinación, o una hormona.