

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 777**

51 Int. Cl.:

B65D 65/40 (2006.01)

B65D 75/32 (2006.01)

B65B 11/50 (2006.01)

B32B 15/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.07.2014 PCT/EP2014/064606**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.01.2015 WO15004134**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2014 E 14736818 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 3019415**

54 Título: **Paquetes de blísteres de doble capa resistente al gas y a la luz para contenido medicinal**

30 Prioridad:

10.07.2013 EP 13175849

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

30.11.2017

73 Titular/es:

**AMCOR FLEXIBLES KREUZLINGEN AG (100.0%)
Finkernstrasse 34
8280 Kreuzlingen, CH**

72 Inventor/es:

BRANDL, OLIVER

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 644 777 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

Paquetes de blísteres de doble capa resistente al gas y a la luz para contenido medicinal

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una barrera alta de gas y a un paquete de blísteres de doble capa para contenido médico, tal como productos de medicación y farmacéuticos similares. La presente invención describe también un proceso para la producción de este paquete de blísteres.

Estado de la técnica

10 Los paquetes de blíster son bien conocidos por los técnicos en la materia. Son producidos en líneas de blíster para la industria farmacéutica para envasar, por ejemplo comprimidos y cápsulas formando una película de envase en una forma de cavidad, llenando el comprimido y sellándolo por una lámina de cubierta. Si no se necesita ninguna barrera al gas, en particular ninguna capa de aluminio, las películas usuales, tales como (PVC, PVDC/PVC, PP, PS, etc.) son fácilmente termoformables y constituyen la película inferior de un blíster de una capa, en el que se pueden termoformar cavidades de una gran variedad de tamaños.

15 El documento US 5.011.019 describe un paquete de blíster de una capa con tapa que comprende una capa de aluminio (figura 1) y un envase de blíster de doble capa (figura 2) sin capa de barrera de aluminio. La película de plástico se calienta y se forma por presión de aire o por un tapón para formar la cavidad por el proceso de prensado (PTP). Puesto que no está presente ninguna capa de aluminio, se pueden conseguir altas posibilidades de formación que conducen a un tamaño pequeño del blíster.

20 Para el envase de blíster con requerimientos de barrera total al gas y a la luz, se requieren laminados con una capa de aluminio. La presencia de tal capa de aluminio limita considerablemente la profundidad de las cavidades en un proceso de embutición profunda, puesto que el alargamiento a rotura está condicionado por esta capa de aluminio. Por lo tanto, se utiliza un proceso llamado "formación de estiramiento en frío". En este proceso, la periferia de una cavidad futura se mantiene en posición mediante sujeción mientras la cavidad es embutida.

25 Para paquetes de blísteres de una capa con capa de aluminio, el estado de la técnica es que se forma la lámina inferior y se deforma la lámina de tapa. Herramientas de formación forman el laminado de aluminio de acuerdo con un proceso de formación en frío por medio de tapones y una sujeción. Sin embargo, la capacidad de deformación multiaxial es limitada. Blísteres de una capa de este tipo se describen principalmente en EP 1 780 005 B1, EP 1 733 872 A1, WO 2007/042174 A1, WO 2007/057081 A1 y US 2010/0155288 A1.

30 Un ejemplo bien conocido de un paquete de blísteres de una capa de acuerdo con la técnica anterior tiene la siguiente estructura: poliamida (PA) 25 μm / Al 45 μm / PVC 60 μm . esta estructura se puede moldear por estiramiento en frío multiaxialmente aproximadamente 30 %.

35 El documento EP 0 637 285 B1 describe un paquete de blísteres de una capa formado por estiramiento para aplicaciones de liofilización con una pluralidad de compartimentos fabricados de una estructura multicapa formable por estiramiento que comprende una capa de metal de 8 a 80 μm y una capa de soporte de plástico de poliamida orientada biaxialmente sobre cada lado que tiene un espesor entre 20 y 30 μm . La tapa no está formada por estiramiento y comprende una capa de aluminio de 15 a 25 μm . El paquete de blísteres está concebido para un proceso en el que se vierte un líquido en la cavidad y se liofiliza, lo que requiera una alta resistencia a las diferencias de temperaturas sin rizarse y sugiere el uso de estructuras de películas simétricas.

40 El documento DE 102011001929 (Amcor) describe un envase de blísteres de una capa utilizando PET amorfo de un espesor preferido entre 200 y 300 μm y una resistencia a tracción hasta rotura muy inferior a 200 N/mm^2 (MPa). PET (A-PET) para termoformación exhibe una resistencia a la tracción hasta la rotura entre 55 y 75 N/mm^2 (MPa) para permitir la capacidad de termoformación – ver http://en.wikipedia.org/wiki/Polyethylene_tereophthalate. Además, las estructuras multicapas descritas en DE 102011001929 no tienen dos o más capas de soporte de de capa de polímero orientado con una resistencia a la tracción hasta la rotura mayor que 200 N/mm^2 (MPa) y, en particular, ninguna capa de aluminio intercalada entre estas dos capas de soporte.

Objetos de la invención

55 La presente invención tiene el cometido de proporcionar un envase de doble capa para contenido médico, que exhibe una barrera total a la luz y una alta barrera al gas, en el que la única difusión del gas está limitada a los bordes.

60 La presente invención tiene el cometido también de optimizar el tamaño del envase de doble capa reduciendo

considerablemente la relación entre el laminado de película y el contenido medicinal adaptado el tamaño de la cavidad de doble capa estrechamente al tamaño de la cápsula o comprimido, reduciendo de esta manera el tamaño global del envase de blísteres y del embalaje con un efecto positivo lógico sobre el equilibrio global de CO₂.

- 5 La presente invención proporciona, además, un proceso para la producción de un blíster de doble capa eficiente de espacio de acuerdo con la invención.

Sumario de la invención

- 10 La presente invención describe un envase de blísteres de doble capa para contenido médico que comprende una o más cavidad(es) de una forma optimizada para el contenido medicinal, siendo dicho envase de doble capa el conjunto de una primera y una segunda estructuras multicapas selladas entre sí por medio de una o más capa(s) de sellado, comprendiendo cada estructura multicapa una o más capa(s) de aluminio con un espesor de al menos 20 μm, con preferencia 30 μm, y dos o más capas de soporte, donde dichas dos o más capas de soporte tienen una resistencia a la tracción hasta rotura medida en la dirección de la máquina y en la dirección transversal de 200 N/mm² o más, y un alargamiento hasta rotura de 50 % o más, con preferencia 70 % o más, medido de acuerdo con EN ISO 527-3 publicada en 1995; tipo de muestra 2, parte 1-6, comprendiendo cada una de dichas estructuras multicapas unas cavidades que, dispuestas cara a cara, incluyen en uso dicho contenido medicinal.
- 15
- 20 Formas de realización particulares de la presente invención comprenden una o más de las siguientes características:
- una o más capa(s) de aluminio están intercaladas entre las dos o más capas de soporte;
 - la relación entre el volumen de la cavidad y el volumen del contenido medicinal está comprendido entre 1,8 y 1, con preferencia entre 1,6 y 1,1, y más preferentemente entre 1,5 y 1,2;
 - 25 - curvas de la tensión/deformación medidas sobre dicha capa de soporte presentan una pendiente positiva para la medición del endurecimiento por deformación de acuerdo con EN ISO 527-3 publicada en 1995, tipo de muestra 2, parte 1-6;
 - el espesor de una o más capa(s) de aluminio dentro de una o más cavidad(es), debido al proceso de formación en frío por estiramiento, representa al menos el 30 % del espesor de una o más capa(s) de aluminio en la estructura multicapas en la periferia de dichas cavidades;
 - 30 - el blíster es de un tipo desgarrable, presionable o pelable que comprende una o más capa(s) de sellado seleccionado del grupo que consta de laca de sellado térmico con un espesor de 15 μm o menos, con preferencia 10 μm o menos, siendo determinada una temperatura de inicio del sellado por ensayos de soldadura de 125°C o menos, con preferencia 110°C o menos, y una temperatura de fusión determinada por calorimetría de exploración diferencial de 125°C o menos, con preferencia de 120°C, y más preferido de 115°C o menos, medida a una velocidad de calentamiento de 20°C/min, entre 50 y 150°C y representada por el pico máximo de la segunda pasada;
 - 35 - el blíster es un tipo desgarrable, presionable o pelable, que comprende una o más capa(s) de sellado que comprende películas de polímero coextruibles y revestimientos de extrusión con un espesor de 50 μm o menos, con preferencia de 35 μm o menos, siendo determinada una temperatura de inicio del sellado por ensayos de soldadura de 135°C o menos, con preferencia 120°C o menos, una temperatura de fusión determinada por calorimetría de exploración diferencia de 135°C o menos, con preferencia de 125°C, y más preferido de 115°C o menos, medida a una velocidad de calentamiento de 20°C/min, entre 50 y 150°C y representada por el pico máximo de la segunda pasada;
 - 40 - la capa de sellado para el blíster pelable tiene una resistencia al pelado comprendida entre 2 y 10 N/15mm;
 - 45 - la capa de sellado pelable comprende LLDPE, poli-1-buteno y material de relleno inorgánico;
 - la capa de sellado para el tipo de blíster pelable está seleccionada del grupo que consta de un polietileno lineal de baja densidad de una densidad entre 0,902 y 0,925 g/cm³, ionómero parcial o totalmente neutralizado, EMA, EBA, polietileno obtenido por catálisis de metaloceno, etileno vinil acetato, polietileno tereftalato glicol;
 - la capa de sellado pelable para el tipo de blíster pelable comprende composiciones seleccionadas del grupo que consta de mezclas de poliolefina y/o copolímeros de etileno acrilato modificado, mezclas de polietileno lineal de baja densidad o polietileno obtenido por catálisis de metaloceno y polibutileno;
 - 50 - la capa de sellado pelable para el blíster pelable comprende composiciones de laca seleccionadas del grupo que consta de resinas fenoxi, mezclas de copolímeros de éster metacrílico, olefinas y etilideno norborneno como aglutinante, mezclas de polibutylmetacrilato, polibutil-etacrilato y resinas acrílicas como aglutinante, adhesivos basados en alfametilestireno, copolímeros modificados con anhídrido de ácido maleico de vinil acetato y cloruro de vinilo y dispersiones basadas en agua a base de etileno vinil acetato, ácido etileno acrílico y ácido metacrílico y sus sales;
 - 55 - dichas estructuras multicapas comprenden adicionalmente dos o más capas adhesivas o de unión seleccionadas

del grupo que consta de EAA, ionómeros, EMA y EBA.

La presente invención describe, además, un proceso para la fabricación del envase de blísteres de acuerdo con la invención, que comprende las siguientes etapas:

- 5
- suministrar una primera y segunda estructuras multicapas que comprenden una o más capa(s) con un espesor de al menos 30 μm , y dos o más capas de soporte, teniendo dichas estructuras multicapas una deformabilidad multidireccional de 35 % o más;
 - formar en frío por estiramiento dichas primera y segunda multicapas para formar una o más cavidad(es);
- 10
- llenar dicha(s) una o más cavidad(es) de una de la primera o segunda estructura multicapa con el contenido medicinal;
 - sellar dichas primera y segunda estructuras multicapas cara a cara;
 - cortar la multicapa sellada en unidades de envases de blísteres;
 - acondicionar en cajas o bolsas en embalaje.

15 El proceso de acuerdo con la invención puede comprender una etapa adicional de corte de una línea de debilitamiento o muesca de desgarre en la primera y/o segunda estructura(s) multicapas para permitir una apertura por presión o una apertura por desgarre.

20 **Breve descripción de los dibujos**

Las figuras 1 a 3 son representaciones esquemáticas del fenómeno de difusión transversal en el paquete de blísteres de una capa de acuerdo con la técnica anterior, Puesto que tal envase de una capa para contenido medicinal tiene una tapa y una capa, que comprenden ambas una capa de aluminio, no es posible otra difusión que la difusión transversal.

La figura 4 representa las comparaciones entre envases de blísteres de una capa de la técnica anterior y envases de blísteres de doble capa de acuerdo con la invención. Debido a la formación en frío por estiramiento, el tamaño global del paquete de blísteres se puede reducir considerablemente.

La figura 5 representa una vista superior de las dimensiones entre un paquete de una capa de la técnica anterior con tapa (b) para una cápsula 00 que tiene 23,3 mm de largo con un diámetro de 8,5 mm (que se tomó como referencia para los cálculos en la Tabla 2) y la dimensión del paquete de doble capa de acuerdo con la invención (a).

La figura 6 representa una primera configuración del paquete de blísteres de doble capa de acuerdo con la invención, en el que el contenido medicinal (una cápsula 00) está envasado en una estructura de doble capa, en la que la capa de aluminio está situada entre dos capas de soporte y una capa de sellado. No se representan las capas de unión revestidas con adhesivo, imprimación o extrusión.

La figura 7 representa una segunda configuración del paquete de blísteres de doble capa de acuerdo con la invención, en el que el contenido medicinal (una cápsula 00) está envasado en una estructura de doble capa, en el que la capa de aluminio está intercalada entre dos capas de soporte. De nuevo no se representan las capas de unión posibles revestidas con adhesivo, imprimación o extrusión.

La figura 8 representa un ensayo de presión de reventón de la estructura multicapa utilizada para el blíster de doble capa de acuerdo con la invención.

La figura 9 representa el esquema del proceso para la producción del blíster de doble capa de acuerdo con la invención.

50 **Signos de referencia**

1. Paquete de blísteres de doble capa
2. Capa de soporte
3. Capa de sellado
4. Capa de aluminio

5. Contenido medicinal
6. Estación de formación
7. Estación de llenado
8. Estación de sellado
- 5 9. Estación de corte
10. Estación de envase

Descripción detallada de la invención

10 Los blísteres de comprimidos se producen en líneas de blísteres para la industria farmacéutica para envasar un contenido medicinal, por ejemplo comprimidos y cápsulas, formando una película de envase multicapas en una forma de cavidad, rellenando el contenido medicinal y sellándolo por una lámina de cubierta. La presencia de una capa de aluminio con un espesor de al menos 30 μm dentro de la multicapa del fondo y de la lámina de cubierta garantiza una barrera totalmente hermética al gas y a la luz, si es necesario.

15 La expresión "contenido medicinal" en la presente invención debe entenderse en su sentido más amplio y comprende comprimidos, píldoras, cápsulas, pero también contenidos que no se consideran estrictamente para uso médico, pero que requieren una barrera alta al gas.

20 Un primer objetivo de la presente invención es crear un blíster de doble capa hermético al gas, que comprende una capa de barrera de aluminio de al menos 20 μm , con preferencia 30 μm , con un tamaño de la cavidad comparable a un blíster ordinario termo--formado de doble capa (sin capa de aluminio como barrera al gas y a la luz).

25 Para alcanzar este objetivo, la presente invención utiliza un laminado multicapas, que comprende una capa de aluminio con una deformabilidad multiaxial incrementada de al menos 35 %, con preferencia de al menos 40 %. Se pueden formar en frío (formación en frío por estiramiento) dos estructuras multicapas con deformabilidad multiaxial incrementada creando cavidades en cada parte (superior e inferior) que están dispuestas simétricamente entre sí, siendo montadas esas partes formadas en frío mediante sellado después de haber sido llenadas con su contenido medicinal. El tamaño de tal configuración de doble capa se reduce considerablemente comparado con una capa individual con una tapa plana. La cantidad requerida de estructura multicapa se puede reducir el menos el 50 %, y con preferencia el menos el 70 % - ver la figura 5 y la Tabla 2. El tamaño de la cavidad se optimiza y es justamente ligeramente mayor que el tamaño del contenido medicinal en aproximadamente 5 a 60 %, con preferencia 10 a 40 % y más preferido 10 a 30 %.

35 Se realiza un ensayo de reventón para ensayar la deformabilidad multiaxial preparando una tira con una anchura de 20 cm fuera de la estructura multicapa, que se introduce debajo de una calota, en el caso de reventón durante el ensayo, debe ajustarse el tiempo de ensayo y los ensayos deben repetirse sobre toda la anchura de la tira. Los valores medidos deben promediarse y se calcula la desviación estándar (ver la figura 8).

40 La buena formabilidad de una estructura multicapa formada en frío estándar se consigue soportando la capa más débil en el laminado, es decir, la lámina de aluminio, por medio de al menos dos capas de plástico robustas. Se utiliza generalmente una película de poliamida orientada de 25 μm para esa finalidad así como otros plásticos que tienen una resistencia a la tracción hasta rotura en la dirección transversal de la máquina de al menos 200 N/mm^2 y un alargamiento hasta rotura de al menos 50 %, con preferencia de al menos 70 %, medido de acuerdo con EN ISO 527-3 publicada en 1995, tipo de muestra 2, parte 1-6.

45 La presente invención describe al uso de al menos dos o más películas de polímero rígido de este tipo, o bien ambas sobre un lado de la capa de aluminio o intercalando la capa de aluminio.

50 Ejemplos no limitativos de tal capa de polímero rígido son capas de polímero orientado, tales como oPET's (>230 MPa en MD y TD), oPPS, oPS, oEVOH, o poliamidas aromáticas no orientadas (aramida) o PEEK. Polímeros preferidos son formulaciones específicas de de poliamidas desarrolladas para aplicaciones de rigidez más alta. Un ejemplo de una estructura típica de un laminado final de acuerdo con la invención es (aquí no se mencionan capas de unión o adhesivas):

55 oPA 25 μm (lado exterior)/ Al 60 μm /oPA 25 μm /PETG 35 μm (lado interior).

En este estructura, oPA funciona como capa de soporte, aluminio como capa de barrera y PETG como capa de sellado.

60 El uso de tales estructuras multicapas relativamente gruesas requiere temperaturas de sellado altas en las mordazas, puesto que el calor debe atravesar varias capas antes de alcanzar la capa de sellado. Esto crea un

fenómeno llamado "Hot Tack Issue" (problema de adherencia en caliente, donde el aire en la cavidad se recalienta, incrementando de esta manera la presión en la cavidad. En esa etapa, la capa de sellado está todavía fundida y penetra aire en la periferia de la cavidad que conduce a un sellado pobre y a una barrera a la difusión transversal.

- 5 Para solucionar este problema, se necesita colada de alta viscosidad a la velocidad de sellado necesaria. Por lo tanto, las capas de sellado más conveniente son combinaciones de una temperatura baja de sellado y alto peso molecular (capa de sellado altamente viscosa), lo más finas posible para evitar un efecto de aislamiento. Ejemplos no limitativos de tales películas son PETG 35 μm , varias versiones de LLDPE con densidades entre 0,902 y 0,925 g/cm^3 o películas multicapas basadas en ellos así como películas/capas de ionómeros. Lacas MW altas o capas finas (1-10 μm) son alternativas posibles (ver ejemplo) como capa de sellado así como capas altamente rellenas de mineral, puesto que tienen una viscosidad de alta fusión. Las características claves para la capa de sellado son punto de fusión determinado por DSC y temperatura de inicio del sellado que debería ser inferior a 125°C, con preferencia inferior a 120°C e incluso inferior a 115°C, si es posible.
- 10
- 15 Para determinar la temperatura de inicio del sellado (SIT), se inician pruebas de sellado a una temperatura suficientemente baja para evitar cualquier sellado (resistencia al sellado = 0 N/15 mm), luego se incrementa la temperatura progresivamente (en etapas de 5 ó 10°C) y cuando ocurre un sellado, se mide la resistencia y se considera la SIT como determinada por encima de 2N/15 mm de resistencia de sellado.

- 20 El envase de blísteres de doble capa de acuerdo con la invención necesita un mecanismo de apertura seleccionado entre pelado, presión o desgarro.

La solución de apertura por desgarro se puede conseguir por el uso de un plástico apropiado que se rompe fácilmente capas de Al suficientemente finas. Tales estructuras de plástico están orientada la mayoría de las veces y son intrínsecamente frágiles. Como ejemplos no limitativos se pueden mencionar PETG, oPA, oPET, etc.

25

Otra opción para conseguir un "desgarro fácil" es un debilitamiento específico por corte por láser (sólo en distintas áreas y a través de capas específicas) o mecánicamente (punción/rascado sólo en el área específica en capas específicas) en la línea de producción de blísteres después de la formación o durante el proceso de producción de laminado. Estas técnicas son bien conocidas por los técnicos en la materia.

30

La solución pelable utiliza a menudo capa de sellado compuesta de un polímero de matriz y un material inorgánico u orgánico de fase dispersa, que debilita sustancialmente la resistencia cohesiva conduciendo a una apertura fácil. Ejemplos bien conocidos son, por ejemplo, polietileno mezclado con poli-1-buteno (PE/PB-1) o polietileno con talco añadido. Para lacas, se utilizan agentes de despegue, pero posiblemente se pueden utilizar estructuras de fallo adhesivo.

35

La resistencia al pelado y al sellado se da en N/15 mm. El procedimiento de ensayo genera un sello transversal a temperatura apropiada utilizando mordazas de sellado de 10 mm, siendo la presión de sellado 50 N/cm^2 , +/- 2 N/cm^2 , tiempo de sellado 0,5 seg. Para medir la fuerza de pelado o de sellado a través de una máquina de ensayo, la velocidad de ensayo es 100 mm/min, y el ángulo de bajada es 90°.

40

La solución de presión debe realizarse con cuidado sobre el comprimido, que no debería romperse y, por lo tanto, necesita una cavidad que debe ser suficientemente débil o romperse fácilmente. Éste es un requerimiento opuesto a la demanda de alta resistencia para conseguir formabilidad excepcionalmente alta. Por lo tanto, la característica de diseño de presión se puede conseguir después de la formación, es decir, en la línea de blísteres. Se puede utilizar ablación/corte por láser para debilitar las capas o se puede utilizar de nuevo rascado/punzado para debilitar el laminado en una cierta región/área, permitiendo la rotura fácil del laminado cuando se presiona a través del comprimido.

45

50

Otra ventaja de la presente invención es la sostenibilidad del paquete de blísteres de doble capa, puesto que los laminados "gruesos" conducen a una emisión más alta de CO_2 que las láminas finas y sería previsible un balance de emisión de CO_2 peor por metro cuadrado para las estructuras de acuerdo con la invención que para las combinaciones utilizadas en un blíster de una capa estándar, ya que son más gruesas y más pesadas. Sin embargo, el paquete de blísteres de acuerdo con la invención puede empaquetar hasta 75 % más comprimidos o cápsulas, ya que el tamaño del área de la cavidad es hasta 75 % menor, lo que conduce a un balance mejor de emisión de CO_2 que para blísteres de la técnica anterior (ver la Tabla 2).

55

Otro objeto de la invención es reducir considerablemente la llamada difusión transversal. La difusión transversal es la humedad y gas que entran en la cavidad por difusión a través de la capa de sellado (ver las figuras 1 a 3). La humedad es un asunto importante en aplicaciones farmacéuticas. La Tabla 1 muestra difusiones transversales calculadas basadas en el perímetro disponible de la cavidad de un paquete de blísteres acondicionado por una configuración de doble capa. La lámina del fondo del blíster de capa individual con el mismo lado interior que la lámina de fondo del blíster de doble capa y la tapa de la técnica anterior se toma como referencia 100 % para el

60

ejemplo respectivo.

5 Los cálculos tienen en cuenta los coeficientes de transmisión de vapor de agua ($\text{g/m}^2/\text{día}$) de la capa individual del fondo y la lámina de tapa sobre los lados interiores (IS y lado de sellado de la lámina de Al) - ver la capa relevante para difusión transversal en la figura 3. El cálculo tiene en cuenta también el espesor de estas capas individuales y el perímetro disponible con relación a un paquete de blísteres de capa individual con tapa (perímetro donde puede entrar humedad en la cavidad por difusión transversal). La figura 5 y la Tabla 2 permiten el cálculo del perímetro que representa aproximadamente el 55 % del perímetro de una cavidad de capa individual.

10 El ejemplo de doble capa B (PA25/PA25/Al/PE) consigue una reducción de la difusión transversal del 27 % comparado con el ejemplo de blíster de cavidad individual B de la técnica anterior. Importante es la reducción en el perímetro, donde la difusión transversal entre en la cavidad, reduciendo el tamaño de la cavidad del blíster y reduciendo al mínimo al espesor de la capa de sellado. Esto se consigue reduciendo el tamaño de la cavidad del blíster y, por consiguiente, el perímetro a través del cual ocurre difusión transversal utilizando un laminado de Al con deformabilidad multidireccional incrementada (aproximadamente 40 %) y formando la tapa y la lámina inferior creando una capa doble de acuerdo con la invención. Las cavidades se forman en una línea de blísteres formando la tapa y la lámina inferior. Un esquema de una línea de blísteres para esa finalidad se muestra en la figura 9.

20 La diferencia más importante con respecto a una línea de blísteres habitual es la segunda estación de formación para la tapa y la presencia posible de una segunda estación de sellado para calentar la estructura multicapas desde ambos lados.

Otras ventajas de la presente invención son:

- menos espacio en la estantería / menos volumen consumido por las estanterías;
- 25 - menos costes secundarios (caja de cartón plegada más pequeña, menos aire transportado en el camión);
- mayor productividad de la línea (más comprimidos envasados por minuto);
- menor tamaño en el bolsillo de un paciente.

30 La tasa de difusión transversal extremadamente baja de este tipo de envase es evaluada en aproximadamente $1,4 \cdot 10^{-6}$ g de vapor de agua/día. Por el contrario, el mejor blíster termoformado tiene típicamente una tasa de difusión transversal de aproximadamente $1 \cdot 10^{-4}$ g de vapor de agua/día entrando en la cavidad por debajo de $40^\circ\text{C}/75\%$ de humedad relativa fuera del blíster y $40^\circ\text{C}/0\%$ rh en el interior, donde el comprimido del blíster se considera como un sumidero de absorción de agua infinito.

35 Esta cantidad pequeña de difusión de vapor de agua es difícil de medir y sólo se puede realizar utilizando varios blísteres que tienen varias cavidades sobre periodos largos de tiempo (medio año por ejemplo, 10 blísteres con 10 cavidades). Entonces puede medirse una diferencia de 0,1 mg. Ejemplos: $1,4 \cdot 10^{-6} \cdot 10 \text{ blísteres} \cdot 10 \text{ cavidades} \cdot 183 \text{ días (medio año)} = 0,026 \text{ g en medio año}$. Y 1,83 g para el caso termoformado, que corresponde a medio año a $40/75$, es una condición de almacenamiento típica para compañías farmacéuticas (las llamadas condiciones ICH).

40 Para la capa de aluminio, se utilizan tipos de atemperado suave, ya que se requiere capacidad de estiramiento multidireccional. Ejemplos no limitativos son: EN AW 8006, EN AW 8021, EN AW 8021A, EN AW 8021B, EN AW 8014.

45 Las aleaciones de Al mencionadas anteriormente pueden ser trituradas y después del atemperado suave, su alargamiento hasta rotura está por encima del 8 % y la resistencia a la tracción está por encima de 60 MPa. La superficie de la lámina de Al debe ser homogénea y libre de aceite. Opcionalmente, la superficie de la lámina de aluminio puede ser tratada en la superficie (corona, plasma, químicamente, imprimación, lavado con disolvente MEK). La aleación debería ser de grano fino con tamaños pequeños y uniformes del grano, debiendo existir más de cinco, con preferencia siete, capas de granos superpuestas a través del espesor.

50 Las llamadas capas de soporte son capas plásticas específicas que, debido a su rigidez intrínseca o espesor, alcanzan una resistencia a la tracción hasta la rotura por encima de 200 N/mm^2 en la dirección de la máquina y en la dirección transversal de la máquina. Además, el endurecimiento por deformación debería tener una pendiente sustancialmente positiva en las curvas técnicas de tensión/deformación correspondiente. La determinación de la resistencia a la tracción y el alargamiento hasta rotura así como las curvas técnicas de tensión/deformación se realizan por una máquina de ensayo de tracción (Zwick/Instron) de acuerdo con EN ISO 527-3 1995, tipo de muestra 2, parte 1-6.

60 **Ejemplos**

Las Tablas siguientes muestran ejemplos de estructuras típicas de acuerdo con la invención por la parte superior y la parte inferior de blísteres de doble capa pelables (ejemplo 1 a 6) y blísteres abiertos por desgarro (ejemplos 7 a 12). Los tipos comerciales de los adhesivos de poliuretano, imprimadores, y la capa de unión coextrusionada así como la capa de soporte y las capas de sellado se especifican a continuación.

- 5
- PP MAH es Orevac® 18750 de Arkema (MAH = polipropileno injertado con anhídrido de ácido maleico)
 - PE MAH es Plexar® 3243 de Equistar (LLDPE, polietileno lineal de baja densidad, injertado con MAH)
 - PI (poliimida) es Kapton® de DuPont™
 - oPPS (sulfuro de polifenileno orientado) es Torelina® 3030 de Toray
- 10
- Aramid es Micron® de Toray; aramida es poliamida aromática
 - PVC es Perlalux mono 60H de Perlen Packaging; PVC es cloruro de polivinilo
 - Película Coex Rayopeel P med® de Amcor Flexibles Gent-Extrusion con LDPE, LLDPE y PB-1 como componente pelable utilizado para aplicaciones médicas
 - oPA es Honeywell Capran® Emblem(TM) 2500 (película de nylon 6 orientada biaxialmente)
- 15
- oPET es Mylar® 813 de Du Pont (película orientada biaxialmente de polietileno tereftalato)
 - Película PETG es película Amcor Flexibles Gent-Extrusion Rayopet G®, basada en Eastar 6763 de Eastman
 - Película pelable PETG de Amcor Flexibles Gent-Extrusion de acuerdo con EP2540492
- 20
- Película fundida coextruida PP con un ter-polímero TD215BF Borealis C2, C4 PP (MI = 6 y temperatura de fusión = 130 °C) capa sellante y una capa de Borealis homo PP HD214C índice de fusión = 8 y temperatura de fusión = 162°C), con una relación de las capas de ter-polímero/homo polímero (1/2).
 - Película coextruida marrón PE con una capa Dex Plastomers basada en C8 mVLDPE Exact0201FX (densidad 0,902, índice de fusión = 1,1 y temperatura de fusión = 96 °C) capa sellante y una capa de ExxonMobil basada en C4 LLDPE 1001XV (densidad 0,918, índice de fusión = 1,0 y temperaturas de fusión a 111 °C y 122 °C), con una relación de las capas (1/3)
- 25
- El laqueado de sellado pelable está compuesto de 5 % Dow Ucar™ VMCH, 25 % Degalan N80 de Evonik y 70 % de disolvente metiletilcetona (MEK)
 - El laqueado de sellado hermético es 7% Dow Ucar™ VMCH, 18 % Evonik Degalan P24 y 75 % MEK
 - PU adhesivo es Henkel Liofol® 6800 1,5 %, Henkel Liofol® 3640 75 % y 23,5 % de disolvente etilacetato
- 30
- PU imprimación es Luphen® 700, una dispersión de elastómero PU poliéster basada en agua de BASF (las lacas, imprimaciones y adhesivos se aplican con rodillos de revestimiento, el disolvente se evapora en un horno de secado). La etapa de laminación de los ejemplos se consigue mediante laminación por extrusión o laminación de adhesivo basado en disolvente.

El espesor de capa y el peso de los varios ejemplos se indica en las Tablas siguientes:

35

	[µm]	(g/m ²)	(µm)	(g/m ²)	(µm)	(g/m ²)	(µm)	(g/m ²)	(µm)
Blíster pelable Ejemplo 1	oPA 25	PU adhesivo 3	oPA 25	PU adhesivo 5	AI 8021B 45 blando	PU adhesivo 3	PVC 60 µm,		
	oPA 15	PU adhesivo 3	oPA 25	PU adhesivo 5	AI 8021B 45 blando	Laca sellado pelable 5gsm			
	oPA 25	PU adhesivo 3	oPA 25	PU adhesivo 3	AI 8021B 70 blando	Capa coextruida Dow Primacor 3003 (EAA) 5gsm y Appeel 72D811 (EMA) 10gsm			
Ejemplo 2	oPA 25	PU adhesivo 3	oPA 25	PU adhesivo 3	AI 8021B 70 blando	Capa coextruida Dow Primacor 3003 (EAA) 5gsm y Appeel 72D811 (EMA) 10gsm			
	oPET 23	Revest. exterior PE-MAH 7	oPET 23	Revest. exterior PE-MAH 7	AI 8021B 45 blando	Capa coextruida PP-MAH 7	oPA 15	Capa coextruida PP- MAH 7	Película sellante PPter/PPh.30
Ejemplo 3	oPET 23	Revest. exterior PE-MAH 7	oPET 23	Revest. exterior PE-MAH 7	AI 8021B 45 blando	Capa coextruida PP-MAH 7	oPA 15	Capa coextruida PP- MAH 7	Película sellante PPter/PPh.25
	oPPS 38	PU adhesivo 4	AL 8079 60 blando	PU adhesivo 4	oPPS 38	PU adhesivo 3	PETG 35 pelable		
Ejemplo 4	oPPS 38	PU adhesivo 4	AL 8079 60 blando	PU adhesivo 4	oPPS 38	PU adhesivo 3	PETG 35 pelable		
	Aramida 12	PU adhesivo + PU imprimac.5	AL 8079 80 blando	PU imprimac. + PU adhesivo 5	Aramida 12	PU adhesivo 3	Rayopeel P med 35		
Ejemplo 5	Aramida 12	PU adhesivo + PU imprimac.5	AL 8079 80 blando	PU imprimac. + PU adhesivo 5	Aramida 12	PU adhesivo 3	Rayopeel P med 35		
	oPA 25	PU adhesivo + PU imprimac.5	AL 8021B 60 blando	PU imprimac. + PU adhesivo 5	oPA 25	PU adhesivo 3	Rayopeel P med 35		
Ejemplo 6	oPA 25	PU adhesivo 4 + PU imprimac.5	AL 8021B 60 blando	PU imprimac. + PU adhesivo 5	oPA 25	PU adhesivo 3	Rayopeel P med 35		
	oPA 25	PU imprimac.5	AL 8021B 60 blando	PU imprimac. + PU adhesivo 5	oPA 25	PU adhesivo 3	Rayopeel P med 35		

	[µm]	(g/m ²)	[µm]	(g/m ²)	[µm]	(g/m ²)	[µm]	(g/m ²)	[µm]
Blistero abierto roto									
Ejemplo 7	oPA 25 pPA 15	PU adhesivo 3 PU adhesivo 3	oPA 25 oPA 25	PU adhesivo 5 PU adhesivo 5	Al 8021B blando 40 Al 8021B blando 40	PU adhesivo 3 Laca sellado hermético 5	PU adhesivo 3 PVC 30µm		
Ejemplo 8	oPA 25	PU adhesivo 3	oPA 25	PU adhesivo 3	Al 8021B blando 45	Capa ext. ionómero Du Pont Surlyn 1652 15gsm			
Ejemplo 9	oPA 25 oPet 15	PU adhesivo 3 PU adhesivo 3	oPA 25 oPet 15	PU adhesivo 3 PU adhesivo 5	Al 8021B blando 45 Al 8021B blando 45	oPET 15 µm PU Adh 3	PU adhesivo 3 nVLDPE/C4LLDPE película sellante 30µm		
	oPet 15	PU adhesivo 3	oPet 15	PU adhesivo 5	Al 8021B blando 45	PU Adh 3	PU adhesivo 3 nVLDPE/C4LLDPE película sellante 30µm		
Ejemplo 10	PI 25 (poliamida) PI 25	PU adhesivo 4 PU adhesivo 4	Al8079 blando 35 Al8079 blando 35	PU adhesivo 4 PU adhesivo 4	PI 25 PI 25	PU adhesivo 3 PU adhesivo 3	Rayopet G 35 Rayopet G 25		
Ejemplo 11	oPA 25	PU adhesivo + PU imprimac. 5	Al8021B blando 40 Al8021B blando 40	PU imprimación + PU adhesivo 5	oEVOH 15	PU adhesivo 3	Capa extrusión LLDPE Dow Elite 5811 10gsm		
	oPA 25	PU adhesivo + PU imprimac. 5	Al8021B blando 40	PU imprimación + PU adhesivo 5	oEVOH 15	PU adhesivo 3	Capa extrusión LLDPE Dow Elite 5811 10gsm		
Ejemplo 12	oPA 25	PU adhesivo + PU imprimac. 5	Al8021B blando 60	PU imprimación + PU adhesivo 5	oPA 25	PU adhesivo 3	Rayopet G 30		
	oPA 25	PU adhesivo + PU imprimac. 5	Al8021B blando 60	PU imprimación + PU adhesivo 5	oPA 25	PU adhesivo 3	Rayopet G 30		

Tabla 1

Tipo de blister	Sello estructura "inferior" Capa 1	Sello estructura de "tapa" Capa 2	Transmisión de vapor de agua (g/m ² /día)		Espesor capa sello (µm)		WVTR total (g/día)	Perímetro del sello (%) [*]	Difusión transversal (%) [*]
			Capa 1	Capa 2	Capa 1	Capa 2			
Blister de una capa A	PA25/AI45/PVC60(IS)	AI20/HSL7(IS)	0,3	2,8	60	7	0,376	100	100
Blister de dos capas A	PA25/PA25/AI60/PVC60(IS)	PA25/PA25/AI60/PVC60(IS)	0,3	0,3	60	60	0,036	54,7	52
Blister de una capa B	PA25/AI45/PE30(IS)	AI20/PE15(IS)	0,1	0,1	30	15	0,0045	100	100
Blister de dos capas B	PA25/PA25/AI45/PE30(IS)	PA25/PA25/AI45/PE30(IS)	0,1	0,1	30	30	0,006	54,7	72
Blister de una capa C	PA25/AI45/PETG35(IS)	AI20/HSL7(IS)	0,2	2,8	35	7	0,0266	100	100
Blister de una capa B	PA25/PET23/AI60/PETG35(IS)	PA25/PET23/AI60/PETG35(IS)	0,2	0,2	35	35	0,014	54,7	29

* con relación a la cavidad de una capa referenciada a 100 %

IS: sello interior

HLS: laca de sello térmico

Tabla 2

Cálculo comparativo de tamaño de blister de capa individual con tapa y blister de capa doble de acuerdo con la invención

Cápsula 00 (23,3 mm de largo y 8,5 mm de diámetro)

Concepto	Longitud (mm)	Anchura (mm)	Profundidad (mm) ⁽¹⁾	Volumen (cm ³)	Área de cavidad (mm ²)	Cavidad respecto a longitud de cápsula	Cavidad respecto a anchura de cápsula	Cavidad respecto a área de la cápsula	Cavidad respecto a volumen de cápsula	Factor ganancia área de la cavidad frente a FP	Factor ganancia volumen frente a FP
Blister capa individual	39	24,2	9,4	3,7	944	1,67	2,84	4,75	3,16		
Capa doble de la invención	25,4	10,6	4,7	1,4	269	1,09	1,24	1,35	1,20	3,51	2,64
Comorimido: cápsula 00	23,3	8,53	-	1,17	199						

Comprimido: redondo 9*3 mm²

Concepto	Diámetro (mm)	Profundidad (mm) ⁽¹⁾	Área del comprimido (mm) ⁽²⁾	Volumen (cm ³)	Área de cavidad (mm ²)	Cavidad respecto a diámetro de cápsula	Cavidad respecto a área del comprimido	Cavidad respecto a volumen del comprimido	Factor ganancia área de la cavidad frente a FP	Factor ganancia volumen frente a FP
Blister capa individual	14	3,6		0,35	154	1,56	2,42	1,84		
Capa doble de la invención	11	1,8		0,25	95	1,22	1,49	1,32	1,62	1,40
Comprimido: redondo 9*3 mm ²	9	3	64	0,19						

(1) Profundidad de formación

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Envase de blísteres de doble capa (1) para contenido médico (5) que comprende una o más cavidad(es), en el que la relación del volumen de la(s) cavidad(es) con respecto al volumen del contenido médico (5) está comprendido entre 1,8 y 1, con preferencia entre 1,6 y 1,1, y más preferido entre 1,5 a 1,2, siendo dicho envase de doble capa el conjunto de una primera y una segunda estructuras multicapas selladas entre sí a través de uno o más capa(s) de sellado (3), comprendiendo cada estructura multicapas una o más capas de aluminio (4) con un espesor de al menos 20 μm , con preferencia 30 μm , y dos o más capas de soporte (2), en el que dichas dos o más capas de soporte (2) tienen una resistencia a la tracción hasta rotura medida en la dirección de la máquina y en la dirección transversal de 200 N/mm^2 o más, y un alargamiento hasta rotura de 50 % o más, con preferencia 70 % o más, medida de acuerdo con EN ISO 527-3 publicada en 1995, tipo de muestra 2, parte 1-6, comprendiendo cada una de dichas estructuras multicapas unas cavidades que, dispuestas cara a cara, contienen en uso dicho contenido médico (5).
- 15 2.- Envase de blísteres (1) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dichas una o más capas de aluminio (5) están intercaladas entre las dos o más capas de soporte (2).
- 20 3.- Envase de blísteres (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que las curvas de la tensión/deformación medidas en dicha capa de soporte (2) presentan una pendiente positiva para la medición del endurecimiento por deformación de acuerdo con EN ISO 527-3 publicada en 1995, tipo de muestra 2, parte 1-6.
- 25 4.- Envase de blísteres (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el espesor de una o más capas de aluminio (4) dentro de una o más cavidades, debido al proceso de formación por estiramiento en frío, representa al menos el 30 % del espesor de una o más capas de aluminio (4) en la estructura multicapas en la periferia de dichas cavidades.
- 30 5.- Envase de blísteres (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho blíster es un tipo desgarrable, presionable o pelable, que comprende una o más capas de sellado (3) seleccionadas del grupo que consta de laca de sellado térmico con un espesor de 15 μm o menos, con preferencia 10 μm o menos, siendo determinada una temperatura de inicio del sellado por ensayos de soldadura de 125°C o menos, con preferencia 110°C o menos, y una temperatura de fusión determinada por calorimetría de exploración diferencial de 125°C o menos, con preferencia de 120°C, y más preferido de 115°C o menos, medida a una velocidad de calentamiento de 20°C/min, entre 50 y 150°C y representada por el pico máximo de la segunda pasada.
- 35 6.- Envase de blísteres (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho blíster es un tipo desgarrable, presionable o pelable, que comprende una o más capas de sellado (3) que comprende películas de polímero coextruibles y revestimientos de extrusión con un espesor de 50 μm o menos, con preferencia de 35 μm o menos, siendo determinada una temperatura de inicio del sellado por ensayos de soldadura de 135°C o menos, con preferencia 120°C o menos, una temperatura de fusión determinada por calorimetría de exploración diferencial de 135°C o menos, con preferencia de 125°C, y más preferido de 115°C o menos, medida a una velocidad de calentamiento de 20°C/min, entre 50 y 150°C y representada por el pico máximo de la segunda pasada.
- 40 7.- Envase de blísteres (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la capa de sellado (3) para el blíster pelable tiene una resistencia al pelado comprendida entre 1,2 y 10 N/15mm .
- 45 8.- Envase de blísteres de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha capa de sellado pelable comprende LLDPE, poli-1-buteno y material de relleno inorgánico.
- 50 9.- Envase de blísteres (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la capa de sellado (3) para el tipo de blíster pelable, presionable está seleccionada del grupo que consta de un polietileno lineal de baja densidad de una densidad entre 0,902 y 0,925 g/cm^3 , ionómero parcial o totalmente neutralizado, EMA, EBA, polietileno obtenido por catálisis de metaloceno, etileno vinil acetato, polietileno tereftalato glicol.
- 55 10.- Envase de blísteres (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha capa de sellado pelable (3) para el tipo de blíster pelable comprende composiciones seleccionadas del grupo que consta de mezclas de poliolefina y/o copolímeros de etileno acrilato modificado, mezclas de polietileno lineal de baja densidad o polietileno obtenido por catálisis de metaloceno y polibutileno.
- 60 11.- Envase de blísteres (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha capa de sellado pelable (3) para el blíster pelable comprende composiciones de laca seleccionadas del grupo que consta de resinas fenoxi, mezclas de copolímeros de éster metacrílico, olefinas de etilideno norborneno como aglutinante, mezclas de polibutimetacrilato, polibutiletacrilato y resinas acrílicas como aglutinante, adhesivos basados en alfa metil estireno, copolímeros modificados con anhídrido de ácido maleico de vinil acetato y cloruro de vinilo y

dispersiones basadas en agua a base de etileno vinil acetato, ácido etileno acrílico y ácido metacrílico y sus sales.

5 12.- Envase de blísteres (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dichas estructuras multicapas comprenden adicionalmente dos o más capas adhesivas o de unión seleccionadas del grupo que consta de EAA, ionómeros, EMA y EBA.

10 13.- Envase de blísteres (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo dicho envase líneas de debilitamiento o muescas de desgarro en la(s) capa(s) de polímero sobre la parte superior y/o sobre la parte inferior de dicha(s) y/o segunda(s) estructura(s) multicapa(s), preservando las líneas de debilitamiento el efecto de barrera de la capa de aluminio.

14.- Proceso para la fabricación del envase de blísteres de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende las siguientes etapas:

15 - suministrar una primera y segunda estructuras multicapas que comprenden una o más capas (4) con un espesor de al menos 20 μm , con preferencia 30 μm , y dos o más capas de soporte (2) que tienen una resistencia a la tracción hasta rotura medida en la dirección de la máquina y en la dirección transversal de 200 N/mm^2 o más y un alargamiento hasta rotura de 50 % o más, con preferencia 70 % o más, medida de acuerdo con EN ISO 527-3 publicada en 1995, tipo de muestra 2, parte 1-6, teniendo dichas estructuras multicapas una deformabilidad multidireccional de 35 % o más;

20

- formar en frío por estiramiento dichas primera y segunda multicapas para formar una o más cavidad(es);

25 - llenar dicha(s) una o más cavidad(es) de una de la primera o segunda estructura multicapa con el contenido medicinal (5);

- sellar dichas primera y segunda estructuras multicapas cara a cara;

30 - cortar la multicapa sellada en unidades de envases de blísteres (1);

- acondicionar en cajas o bolsas en embalaje.

35 15.- Proceso de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende una etapa adicional de cortar una línea de debilitamiento o muesca de desgarro en la(s) primera y/o segunda estructura(s) multicapas para permitir una apertura por presión o una apertura por desgarro de dicho envase de blísteres.

40 16.- Proceso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el corte de una línea de debilitamiento o una muesca de desgarro se realiza por corte con láser a través de la(s) capa(s) de polímero sobre la parte superior y/o la parte inferior de la primera y/o segunda estructura(s) multicapas, siendo detenido el rayo láser por la capa de aluminio para mantener una barrera total al gas.

45

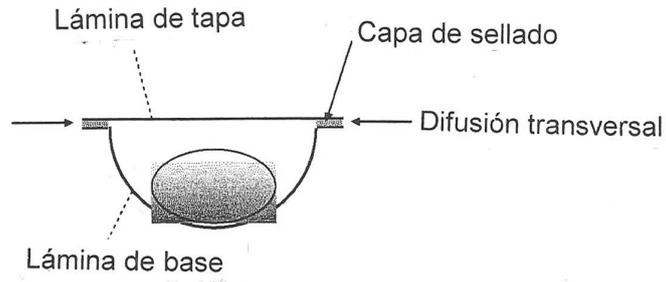


Figura 1 (técnica anterior)

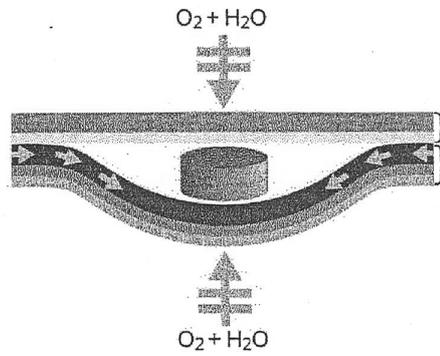


Figura 2 (técnica anterior)

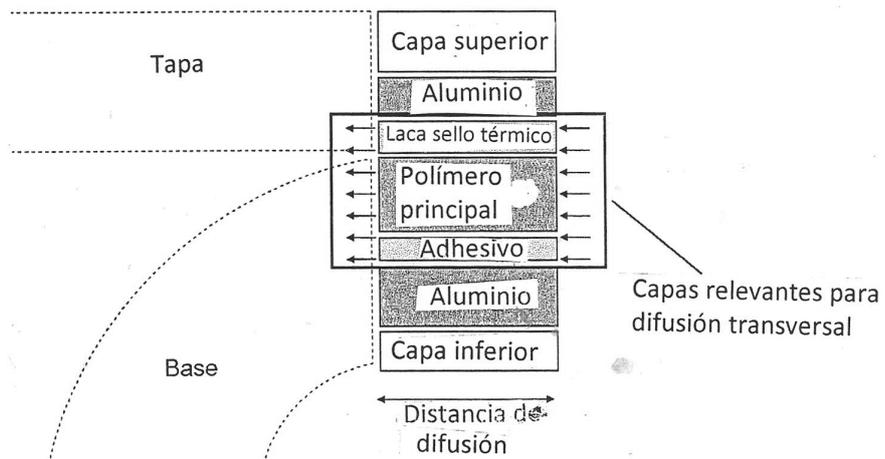


Figura 3 (técnica anterior)

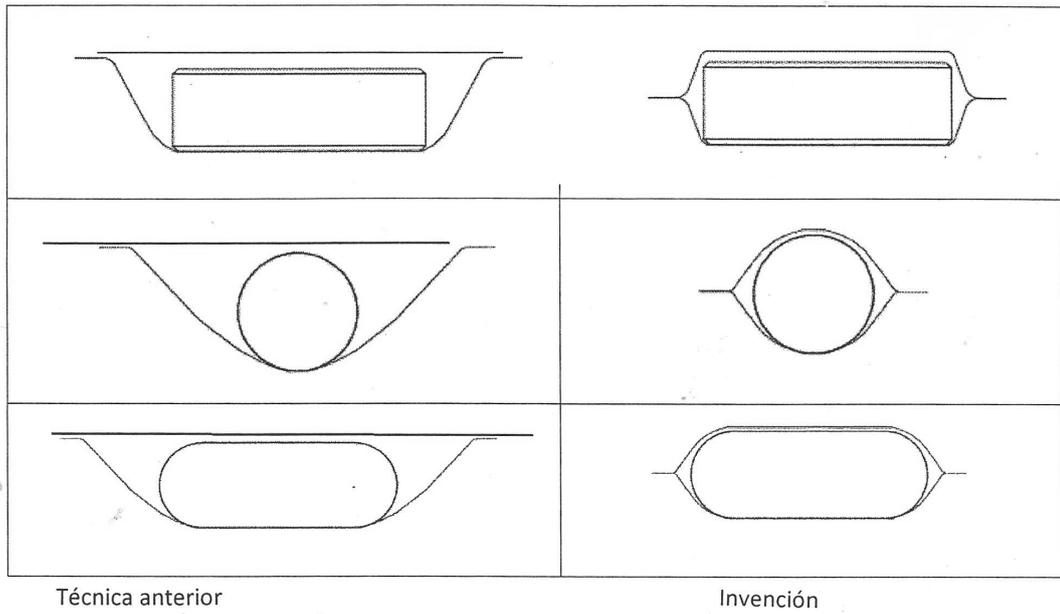
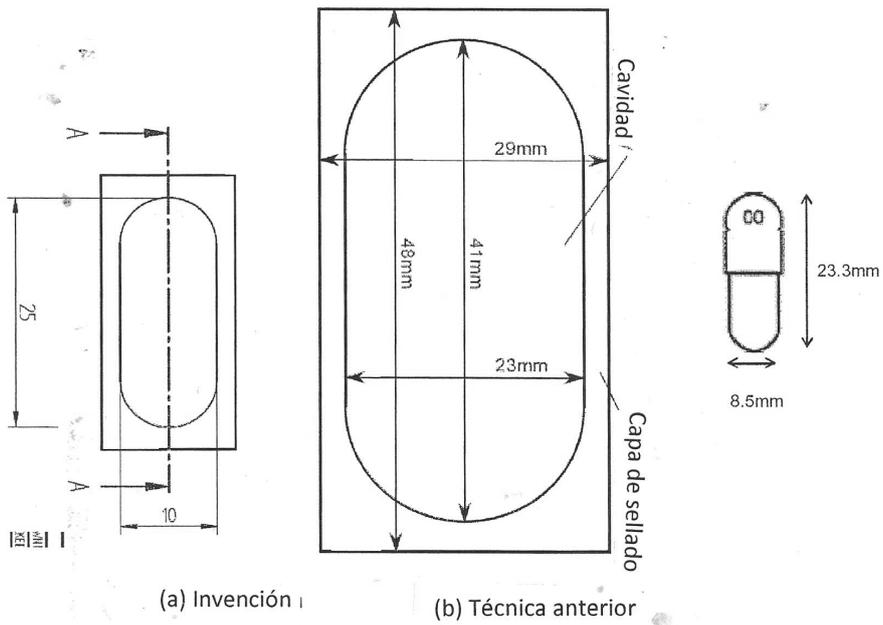


Fig.4



(a) Invención

(b) Técnica anterior

Fig.5

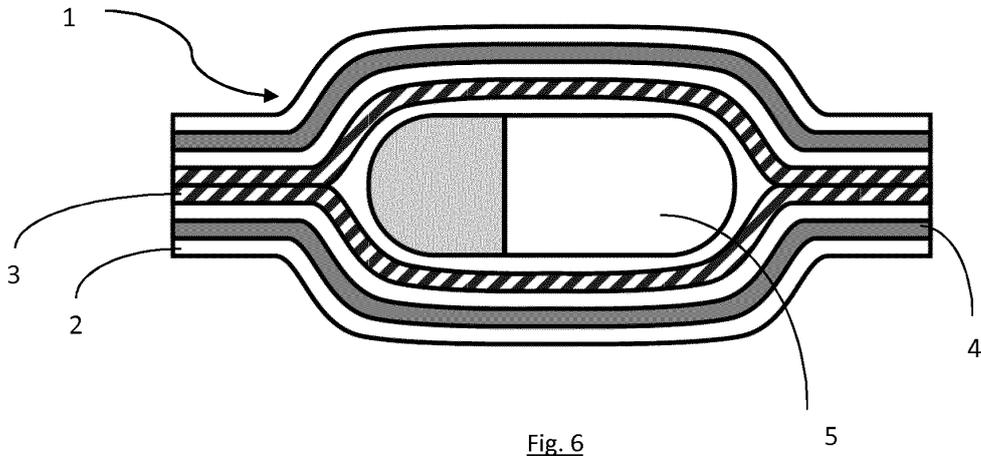


Fig. 6

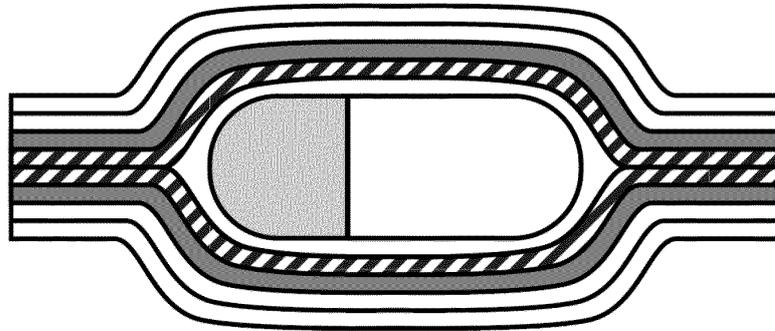


Fig. 7

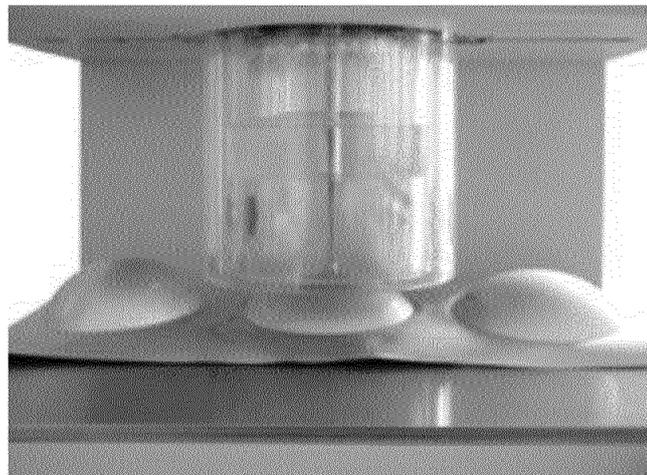


Fig. 8

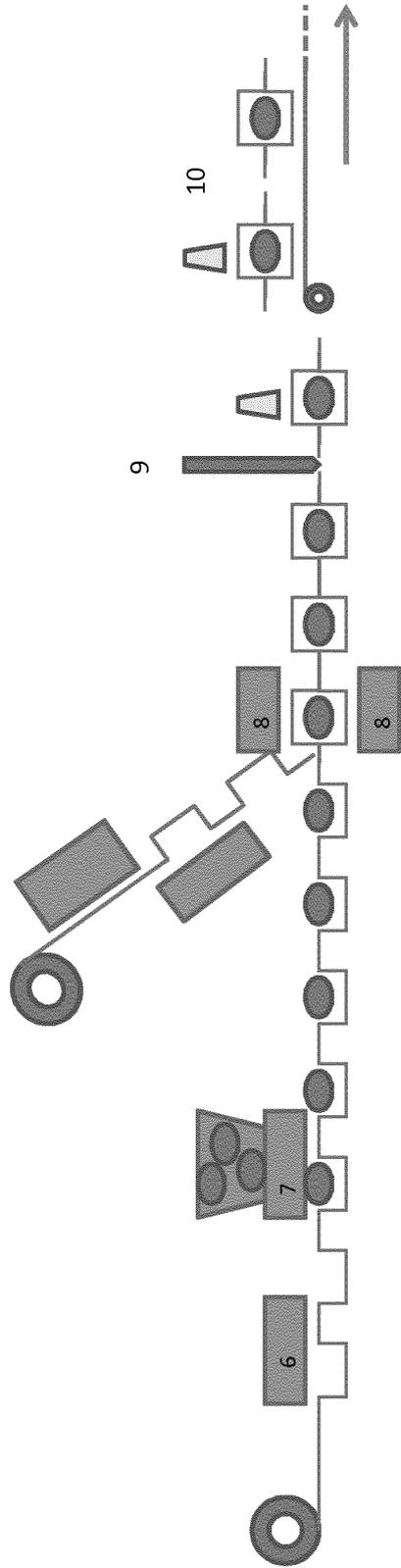


Fig.9