

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 336**

51 Int. Cl.:

A61J 1/10 (2006.01)

B32B 27/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.10.2013 PCT/JP2013/078801**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.05.2014 WO14069323**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2013 E 13850127 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018 EP 2898872**

54 Título: **Recipiente médico**

30 Prioridad:

31.10.2012 JP 2012240054

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

11.12.2018

73 Titular/es:

**KYORAKU CO., LTD. (100.0%)
598-1 Tatsumae-cho Nakadachiuri-sagaru
Karasumadori Kamigyo-ku
Kyoto-shi, Kyoto 602-0912, JP**

72 Inventor/es:

**SANO, TAKERU y
UCHIHASHI, KENTARO**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 693 336 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 médico

Campo técnico

5 [0001] Esta invención se refiere a un recipiente médico que se va a cargar con una diversidad de medicamentos líquidos, particularmente a una mejora de un recipiente médico sometido a esterilización mediante irradiación de radiación.

Técnica anterior

10 [0002] Un ejemplo de un recipiente médico que se va a cargar con una diversidad de medicamentos líquidos es una botella de moldeo por soplado, una bolsa de moldeo por soplado y similares formadas mediante moldeo por soplado de plástico. Mediante el moldeo por soplado, el recipiente es susceptible de ser fabricado de manera eficaz. En los últimos años, los recipientes médicos conocidos como viales también han sido fabricados mediante la técnica de moldeo por soplado.

15 [0003] Sin embargo, en comparación con un recipiente general, el recipiente médico está sometido a requerimientos severos en términos de resistencia química, funcionamiento como barrera frente a los gases y similares. Se requiere que el recipiente médico tenga transparencia, resistencia mecánica y similares además de los funcionamientos anteriores. Con el fin de satisfacer tales requerimientos, se ha llevado a cabo una variedad de estudios sobre el material plástico para su uso en el recipiente médico y la estructura de capas.

20 [0004] Por ejemplo, la Bibliografía relacionada con Patentes 1 describe un recipiente esterilizable fabricado de una película plástica que tiene al menos dos capas. El recipiente es flexible y se esteriliza previamente a su uso. La Bibliografía relacionada con Patentes 1 describe adicionalmente que la primera capa está fabricada de poli(etil vinil acetato) mientras que la segunda y tercera capas están fabricadas de polietileno o similar. El recipiente descrito en la Bibliografía relacionada con Patentes 1 no utiliza material que contenga plastificantes. Por lo tanto, el recipiente puede reducir al mínimo la transferencia del material tal como ácido acético al contenido del recipiente. Adicionalmente, el recipiente puede servir como un recipiente plástico flexible transparente que satisfaga la norma médica. El recipiente descrito en la Bibliografía relacionada con Patentes 1 muestra una resistencia mecánica suficientemente duradera a la prueba de caída, y se deforma o rompe apenas cuando se somete a esterilización por calor. El recipiente es excelente ya que que el recipiente no se pega a otro recipiente durante o después de la esterilización por calor.

30 [0005] Asimismo, la Bibliografía relacionada con Patentes 2 describe una herramienta médica fabricada de un producto laminado que tiene al menos tres capas. Cada capa del producto laminado tiene una densidad predeterminada y está fabricada de polietileno polimerizado mediante un catalizador de metaloceno o un copolímero de etilen- α -olefina. La herramienta médica descrita en la Bibliografía relacionada con Patentes 2 es aplicable preferiblemente a una bolsa de almacenamiento tipo plaqueta o similar. La Bibliografía relacionada con Patentes 2 describe que la herramienta médica tiene una flexibilidad, transparencia y adherencia excelentes, y que la herramienta médica se ajusta a la transmitancia de gases, y hace posible el moldeo por soplado y la esterilización mediante irradiación de radiación.

35 La Bibliografía relacionada con Patentes 3 describe un recipiente médico que comprende una resina de polietileno que tiene una estructura ramificada de cadena larga (véase la reivindicación 1). El recipiente puede tener múltiples capas y se puede preparar mediante moldeo por soplado (véase el párrafo [0028]).

El documento EP 1391295 A1 describe un recipiente médico sometido a tratamiento de esterilización mediante irradiación de radiación, que está fabricado a partir de un producto multicapa.

Lista de citas

Bibliografía relacionada con atentes

[0006]

Bibliografía relacionada con Patentes 1: JP-B-06-51049

Bibliografía relacionada con Patentes 2: JP-A-2002-136572

45 Bibliografía relacionada con Patentes 3: JP-A-2006-314490

Compendio de la invención

Problemas a ser resueltos por la invención

50 [0007] El tratamiento de esterilización es necesario para recipientes médicos. Como tal tratamiento de esterilización se ha llevado a cabo, por ejemplo, la esterilización por vapor de agua. En los últimos años, se han propuesto diversos métodos de esterilización. Según se describe en la Bibliografía relacionada con Patentes 2, está surgiendo un uso

más amplio del tratamiento de esterilización mediante irradiación de radiación. En comparación con la esterilización por vapor de agua de alta presión por autoclave, la esterilización con gas con empleo de óxido de etileno, y similares, el tratamiento de esterilización mediante irradiación de radiación resulta ventajoso en términos de bajo coste y el corto tiempo requerido para el tratamiento de esterilización. Adicionalmente, el tratamiento de esterilización mediante irradiación de radiación es también ventajoso, ya que no deja sustancias nocivas.

[0008] Por consiguiente, también se espera que los recipientes médicos fabricados de resina de polietileno (p. ej., aquellos descritos en las Bibliografías relacionada con Patentes 1 y 2) estén sometidos a tratamiento de esterilización mediante irradiación de radiación. Sin embargo, las series de estudios llevadas a cabo por los autores de la presente invención han demostrado que cuando un recipiente fabricado de resina de polietileno es sometido al tratamiento de esterilización mediante irradiación de radiación, se genera una sustancia ácida (ácido carboxílico).

[0009] De acuerdo con el experimento llevado a cabo por los autores de la presente invención, cuando un ensayo de extracción se lleva a cabo en un ensayo severo, los valores de pH se convierten en valores ácidos. Como resultado, el recipiente puede no satisfacer la norma que requiere la diferencia con respecto al blanco esté en 1,5. La producción de una sustancia ácida puede afectar negativamente al contenido del recipiente. Concretamente, en términos del recipiente médico que se va a cargar con medicamentos líquidos o similares, la producción de las sustancias ácidas necesita reducirse al mínimo.

[0010] La invención se propone con los antecedentes descritos anteriormente. El objeto de la invención es proporcionar un recipiente médico que tenga funcionamientos básicos excelentes tales como resistencia química, funcionamiento como barrera frente a los gases, transparencia y resistencia mecánica, y que apenas genera sustancias ácidas incluso cuando se somete a tratamiento de esterilización mediante irradiación de radiación.

Soluciones a los problemas.

[0011] En aras de los objetivos descritos anteriormente, los autores de la presente invención se han dedicado a series de estudios durante un largo tiempo. Como resultado de los mismos, los autores de la presente invención han descubierto que mediante el uso de un cierto polietileno, se reduce enormemente la producción de sustancias ácidas del recipiente médico incluso cuando se somete a tratamiento de esterilización mediante irradiación de radiación.

[0012] La invención se ha completado basándose en la experiencia obtenida de los mismos. Más específicamente, un recipiente médico de acuerdo con un aspecto en la invención se somete a tratamiento de esterilización mediante irradiación de radiación, y el recipiente médico incluye una superficie interna. En el recipiente médico, al menos la superficie interna está fabricada de una resina de polietileno que tiene una estructura ramificada de cadena larga.

Efectos de la invención.

[0013] De acuerdo con el aspecto de la invención, el recipiente médico tiene funcionamientos básicos excelentes tales como resistencia química, funcionamiento como barrera frente a los gases, transparencia y resistencia mecánica, y el recipiente médico apenas produce sustancias ácidas incluso cuando se somete a tratamiento de esterilización mediante irradiación de radiación.

Descripción de realizaciones.

[0014] En la siguiente descripción, se describirán con detalle realizaciones de un recipiente médico de acuerdo con el aspecto de la invención.

[0015] El recipiente médico de acuerdo con el aspecto de la invención está fabricado de una resina de polietileno. Los ejemplos típicos de polietileno son polietilenos de baja densidad y de alta presión ("LDPE" por sus siglas en inglés), polietileno de alta densidad y de media a baja presión ("HDPE" por sus siglas en inglés) y polietileno ramificado de cadenas cortas lineales ("LLDPE" por sus siglas en inglés). Sin embargo, en el aspecto de la invención, se utiliza el polietileno que tiene una estructura ramificada de cadena larga.

[0016] Un ejemplo de tal polietileno que tiene una estructura ramificada de cadena larga (referido en adelante como polietileno ramificado de cadena larga) es el que se describe en el documento JP-A-2012-136598. El polietileno descrito en la publicación tiene una estructura ramificada solo en el extremo terminal de una larga cadena de polietileno, y por lo tanto el número de las estructuras ramificadas es pequeño en comparación con el polietileno típico.

[0017] Semejante polietileno ramificado de cadena larga se fabrica al llevar a cabo la polimerización de etileno utilizando un catalizador fabricado de: un mineral de arcilla modificado orgánico formado mediante modificación de mineral de arcilla clasificado como hectorita del grupo de la esmectita por un cierto compuesto orgánico; y un compuesto de aluminio orgánico.

[0018] Las propiedades físicas del polietileno ramificado de cadena larga utilizado se pueden determinar adecuadamente. Por ejemplo, la densidad del polietileno ramificado de cadena larga está preferiblemente en un intervalo de 925 a 970 kg/m³ (el valor de la densidad medida de acuerdo con JIS K7676). Más preferiblemente la densidad está en un intervalo de 930 a 960 kg/m³. Adicionalmente, el polietileno ramificado de cadena larga utilizado

muestra preferiblemente dos picos en la medición de peso molecular mediante GPC.

5 [0019] Adicionalmente, la razón (Mw/Mn) del peso molecular medio en peso (Mw) con respecto al peso molecular medio en número (Mn) mostrada por el polietileno ramificado de cadena larga utilizado está en un intervalo de 2,0 a 7,0, preferiblemente en un intervalo de 2,5 a 7,0, más preferiblemente en un intervalo de 3,0 a 6,0. El peso molecular medio en número (Mn) medido mediante GPC es preferiblemente 15.000 o más, más preferiblemente en un intervalo de 15.000 a 100.000, adicionalmente más preferiblemente en un intervalo de 15.000 a 50.000.

10 [0020] El número de ramificaciones de cadena larga en el polietileno ramificado de cadena larga utilizado es preferiblemente 0,02 o más por 1.000 átomos de carbono en la cadena principal. El número de ramificaciones de cadena larga en una fracción que tiene un Mn de 100.000 o más, que se obtiene por fraccionamiento de peso molecular, es 0,15 o más por 1.000 átomos de carbono en la cadena principal. La razón de la fracción que tiene el peso molecular medio en número Mn de 100.000 o más, que se obtiene mediante fraccionamiento de peso molecular, es preferiblemente menor que 40% del polímero entero.

15 [0021] Los valores de propiedades físicas de tales polietilenos ramificados de cadena larga están dentro del intervalo preferido para asegurar la conformabilidad para formar el recipiente médico, las propiedades mecánicas del recipiente conformado y similares.

[0022] El recipiente médico de acuerdo con el aspecto de la invención está fabricado del polietileno ramificado de cadena larga descrito anteriormente. La estructura de capas es una estructura multicapa.

20 [0023] La estructura es una estructura de tres capas o cualquier otra estructura multicapa que incluya tres o más capas. Las capas interna y externa están fabricadas del polietileno ramificado de cadena larga descrito anteriormente. En cualquier caso, al fabricar la capa más interna del polietileno ramificado de cadena larga descrito anteriormente se puede reducir la influencia debida a la esterilización mediante irradiación de radiación (es decir, la influencia sobre el contenido debida a la producción de sustancias ácidas).

25 [0024] Las capas que no son la capa más interna y la capa externa se pueden fabricar de cualquier material de resina. Por ejemplo, una cualquiera de las capas distinta de la capa más interna se puede fabricar de polietileno ramificado de cadena larga. Alternativamente, una cualquiera de las capas distinta de la capa más interna se puede fabricar de polietileno típico tal como polietileno de baja densidad y alta presión (LDPE), polietileno de alta densidad y media a baja presión (HDPE), y polietileno ramificado de cadena corta lineal (LLDPE). Adicionalmente, de manera alternativa, tales otras capas se pueden fabricar de cualquier otra resina de olefina, copolímero, o similar.

30 [0025] Una de las capas se forma como una capa funcional con un funcionamiento como barrera frente a los gases excelente o similar. La capa funcional está fabricada de una resina que tiene un buen funcionamiento como barrera frente a los gases. La resina de barrera frente a los gases es resina de copolímero de etileno-alcohol vinílico.

35 [0026] Se pueden añadir diversos aditivos a las una o más capas distintas de la capa más interna. Los ejemplos de tales aditivos son agentes de protección contra la luz (p. ej., partículas de óxido de titanio, partículas de óxido de zinc, partículas de óxido de silicio) y absorbentes de ultravioleta (p. ej., absorbente de ultravioleta de benzotriazol, absorbente de ultravioleta de benzofenona, absorbente de ultravioleta de cianoacrilato). Se pueden añadir a las mismas antioxidantes, colorantes y similares distintos a los anteriores.

40 [0027] El recipiente médico de acuerdo con el aspecto de la invención es aplicable, por ejemplo, a un recipiente que se va a cargar con gotas oculares o cualquier otro medicamento líquido, un vial, y una bolsa de transfusión (medicamento líquido). Por norma, el recipiente médico de acuerdo con el aspecto de la invención no está limitado a la aplicabilidad anterior, si no que puede ser aplicable a cualquier recipiente médico en general para uso médico.

45 [0028] Se sabe poco sobre las razones o los mecanismos detallados por los que la utilización de polietileno ramificado de cadena larga conduce a la ausencia de sustancias ácidas incluso después del tratamiento de esterilización mediante irradiación de radiación. Sin embargo, este hecho ha sido confirmado experimentalmente. Por consiguiente, de acuerdo con el aspecto de la invención, el recipiente médico mantiene los funcionamientos básicos tales como la resistencia química, funcionamiento como barrera frente a los gases, la transparencia y la resistencia mecánica, y reduce enormemente la producción de sustancias ácidas incluso cuando se somete a tratamiento de esterilización mediante irradiación de radiación. El aspecto de la invención proporciona un recipiente médico altamente fiable.

50 [0029] En la descripción realizada hasta ahora, se han descrito las realizaciones de la invención. Sin embargo, no es necesario decir que la invención no está limitada a las realizaciones descritas anteriormente. La invención se puede aplicar con una diversidad de modificaciones o mejoras siempre que tales modificaciones y mejoras no se aparten de la invención.

Ejemplo

55 [0030] En la siguiente descripción, los ejemplos a los que se aplica la invención se describirán con referencia a los resultados del experimento. En este ejemplo, se fabricaron a partir de materiales distintos mediante moldeo por soplado dos recipientes cilíndricos, que tenían cada uno un volumen interno de 8 ml y dos recipientes cilíndricos que

tenían cada uno un volumen interno de 32 ml. La densidad de los mismos se midió de acuerdo con JIS K7676 mientras la velocidad de flujo en estado fundido (“MFR”) se midió de acuerdo con JIS K7210. El punto de fusión se midió mediante calorimetría de barrido diferencial (DSC).

Ejemplo (no forma parte de la invención)

- 5 [0031] Se fabricó un recipiente de una sola capa para gotas oculares de polietileno ramificado de cadena larga mediante moldeo por soplado. El polietileno ramificado de cadena larga utilizado tenía una densidad de 0,928 g/cm³, una velocidad de flujo en estado fundido (MFR) de 1 g/10 min, y el punto de fusión de 113°C.

Ejemplo comparativo 1

- 10 [0032] Se fabricó el mismo recipiente que en el ejemplo mediante moldeo por soplado utilizando polietileno ramificado de cadena corta lineal (LLDPE) en lugar de polietileno ramificado de cadena larga. El polietileno ramificado de cadena corta lineal (LLDPE) utilizado tenía una densidad de 0,919 g/cm³, una velocidad de flujo en estado fundido (MFR) de 2,1 g/10 min, y el punto de fusión 119°C.

Ejemplo comparativo 2

- 15 [0033] Se fabricó el mismo recipiente que en el ejemplo mediante moldeo por soplado utilizando polietileno de baja densidad y alta presión (HP-LDPE) en lugar de polietileno ramificado de cadena larga. El polietileno de baja densidad y alta presión (HP-LDPE) utilizado tenía una densidad de 0,919 g/cm³, una velocidad de flujo en estado fundido (MFR) de 1 g/10 min, y el punto de fusión de 109°C.

Ejemplo comparativo 3

- 20 [0034] Se fabricó el mismo recipiente que en el ejemplo mediante moldeo por soplado utilizando polietileno de alta densidad (HDPE) en lugar de polietileno ramificado de cadena larga. El polietileno de alta densidad (HDPE) utilizado tenía una densidad de 0,949 g/cm³, una velocidad de flujo en estado fundido (MFR) de 0,3 g/10 min, y el punto de fusión de 126°C.

Ejemplo comparativo 4

- 25 [0035] Se fabricó el mismo recipiente que en el ejemplo mediante moldeo por soplado utilizando polietileno ramificado de cadena corta lineal (LLDPE) en lugar de polietileno ramificado de cadena larga. El polietileno ramificado de cadena corta lineal (LLDPE) utilizado tenía una densidad de 0,86 g/cm³, una velocidad de flujo en estado fundido (MFR) de 0,5 g/10 min, y el punto de fusión de 48°C.

Evaluación

- 30 [0036] Con respecto a cada uno de los recipientes médicos (recipientes para gotas oculares) fabricados respectivamente como ejemplo y ejemplos comparativos, se llevó a cabo una evaluación para observar la presencia de sustancias ácidas, transparencia y funcionamiento como barrera al vapor de agua. La tabla 1 expone los resultados. Se determinó la presencia de sustancias ácidas conforme a las siguientes condiciones. El recipiente que tiene un volumen interno de 8 ml y sometido a la esterilización mediante irradiación de radiación se limpió dos veces con agua desionizada, y con agua Milipore una vez. Posteriormente se colocaron en el recipiente 2,69 ml de medicamento líquido, y se selló el recipiente. El recipiente sellado se dejó en una cámara termostática durante un día a 70°C. Después de eso, el recipiente sellado se sacó de la cámara termostática, y se dejó a temperatura normal durante 1 hora. Posteriormente, de añadir 0,5 ml de medicamento líquido con 0,0248 ml de cloruro de potasio, se midió el valor de pH. Cuando la diferencia entre el valor de pH medido y el valor de pH medido del mismo modo mediante el uso de un recipiente de vidrio era de 1,0 o más, el recipiente se clasificaba como “NG”. Cuando la diferencia era de 0,5 a 1,0, el recipiente se clasificaba como “Favorable”. Cuando la diferencia era de 0,5 o menor, el recipiente se clasificaba como “OK”.

- 45 [0037] Para medir la transparencia se fabricó una pieza de ensayo que tenía un tamaño de 9 mm de ancho, 40 mm de longitud y 1 mm de grosor. Empapando la pieza de ensayo en una célula de medición del espectro de absorción ultravioleta, se midió la transmitancia de 450 nm de longitud de onda en agua. Cuando la transmitancia era de 70% o más, la pieza de ensayo se clasificaba como “OK”. Cuando la transmitancia era de 50% o más pero menos de 70%, la pieza de ensayo se clasificaba como “Favorable”. Cuando la transmitancia era menos de 50% la pieza de ensayo se clasificaba como “NG”.

- 50 [0038] En términos del funcionamiento como barrera al vapor de agua, se colocaron 20 ml de agua en el recipiente con un volumen interno de 32 ml, y se midió la cantidad de transmisión por día a 55°C (humedad-sequedad). Según la norma, cuando la cantidad de transmisión era 0,008 g o menos, el recipiente se clasificaba como “OK”. Cuando la cantidad de transmisión era 0,008 g o más, pero 0,015 g o menos, el recipiente se clasificaba como “Favorable”. Cuando la cantidad de transmisión era más de 0,015 g, el recipiente se clasificaba como “NG”.

Tabla 1

| | Tipo de resina | Densidad (g/cm ³) | MFR (g/10 min) | Punto de fusión (°C) | Sustancia ácida | Transparencia | Funcionamiento como barrera al vapor de agua |
|-----------------------|---------------------------------------|-------------------------------|----------------|----------------------|-----------------|---------------|--|
| Ejemplo | Polietileno molecular de cadena larga | 0,928 | 1 | 113 | OK | OK | OK |
| Ejemplo Comparativo 1 | LLDPE | 0,919 | 2,1 | 119 | NG | OK | Favorable |
| Ejemplo Comparativo 2 | HP-LDPE | 0,919 | 1 | 109 | Favorable | OK | Favorable |
| Ejemplo Comparativo 3 | HDPE | 0,949 | 0,3 | 126 | Favorable | NG | OK |
| Ejemplo Comparativo 4 | LLDPE | 0,86 | 0,5 | 48 | NG | OK | NG |

[0039] Como resulta evidente a partir de la tabla 1, el recipiente médico (recipiente para gotas oculares) de acuerdo con el Ejemplo muestra una elevada transparencia y un excelente funcionamiento como barrera al vapor de agua, y produce pocas sustancias ácidas. Por otra parte, en los recipientes médicos (recipientes para gotas oculares) de acuerdo con los Ejemplos Comparativos 1 a 4 (es decir, los recipientes fabricados de polietileno típico), se ha observado la producción de sustancias ácidas, y por lo tanto preocupa la influencia sobre el contenido.

5

REIVINDICACIONES

1. Un recipiente médico sometido a un tratamiento de esterilización mediante irradiación de radiación, que comprende:
- una superficie interna, en donde
- 5 al menos la superficie interna está fabricada de una resina de polietileno que tiene una estructura ramificada de cadena larga y en donde
- el recipiente médico está fabricado de un producto de moldeo multicapa, caracterizado por que
- la capa más interna y la capa más externa del mismo están fabricadas de una resina de polietileno que tiene una estructura ramificada de cadena larga y al menos una capa está fabricada de resina de copolímero de etileno-alcohol
- 10 vinílico y
- en donde la transmitancia de la longitud de onda de 450 nm es de 70% o más y la cantidad de transmisión por día a 55°C es 0,008 o menos.
2. El recipiente médico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el recipiente médico se forma por moldeo por soplado.
- 15 3. El recipiente médico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde
- la resina de polietileno que tiene una estructura ramificada de cadena larga tiene una densidad de 925 a 970 kg/m³ y una velocidad de flujo en estado fundido (MFR) de 0,1 a 100 g/10 min,
- la resina de polietileno muestra dos picos en la medición del peso molecular mediante cromatografía de penetración en gel,
- 20 la razón (Mw/Mn) de peso molecular medio en peso (Mw) con respecto a peso molecular medio en número (Mn) mostrada por la resina de polietileno está en el intervalo de 2,0 a 7,0, y
- cuando la resina de polietileno se somete a fraccionamiento de peso molecular, el número de ramificaciones de cadena larga en una fracción que tiene Mn de 100.000 o más es 0,15 o más por 1.000 átomos de carbono en una cadena principal.