

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 727 710**

51 Int. Cl.:

A61M 5/31 (2006.01)

C23C 16/40 (2006.01)

A61M 5/19 (2006.01)

A61F 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.04.2016 PCT/EP2016/058895**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2016 WO16170054**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2016 E 16720381 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019 EP 3285836**

54 Título: **Envase primario y método de fabricación del envase primario**

30 Prioridad:

21.04.2015 DE 102015207228

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.10.2019

73 Titular/es:

**VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO. KG
(100.0%)**

**Schützenstrasse 87
88212 Ravensburg, DE**

72 Inventor/es:

**KÜHNLE, SARAH;
BÖTTGER, FRANK y
NELLES, PAUL**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 727 710 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

Envase primario y método de fabricación del envase primario

La invención hace referencia a un envase o embalaje primario para preparados medicinales conforme a la reivindicación 1 así como a un procedimiento para la fabricación de dicho envase primario conforme a la reivindicación 9.

5 Los envases primarios, en particular los sistemas de doble cámara o las jeringas de doble cámara previamente rellenas se emplean para el almacenamiento y para la administración parenteral de principios activos y/o adyuvantes. Un envase primario conocido del estado de la técnica se ha revelado en la patente americana 2013/041241 A1. En este caso existen aplicaciones que requieren además de una esterilidad interna del envase primario también una esterilidad externa, es decir, una esterilidad de la cara externa del envase primario. Esto hace referencia en particular al envase primario para formas farmacéuticas oftálmicas con fines de inyección, las cuales han adquirido gran importancia últimamente por la admisión de nuevos y modernos medicamentos para el tratamiento de la degeneración macular. Dichos envases primarios deben ser sometidos a un tratamiento en un envase secundario, por ejemplo, un blíster, que garantice la esterilidad exterior. Por ello quedan excluidos los métodos térmicos o de radiación intensa, puesto que el principio activo podría quedar dañado en el envase primario. 10 Por este motivo habitualmente se eligen esterilizaciones químicas, como por ejemplo un tratamiento con óxido de etileno o con peróxido de hidrógeno vaporizado. El envase primario debe pues ser suficientemente hermético frente a una penetración de dichos reactivos, para evitar una contaminación del contenido. Esto dificulta en general la selección de materiales para el envase primario. Los envases primarios de vidrio satisfacen los mencionados requisitos, pero condicionan un elevado gasto en control y evolución, en particular para conseguir una cifra tolerable de partículas subvisuales en una solución que va a ser inyectada. Este es especialmente el caso cuando dichos cuerpos de cristal son siliconados en su interior para mejorar las propiedades de deslizamiento de un tapón. Existe además el peligro de que se desprendan partículas de cristal microscópicas como las que aparecen en el transporte o en un almacenamiento, pero no son detectables al ojo humano. Los inconvenientes específicos aquí mencionados del envase primario de vidrio pueden evitarse ciertamente mediante el uso de envases de plástico. Pero se tiene que tener en cuenta que los plásticos altamente transparentes habitualmente empleados tienen el inconveniente de que son permeables al gas. 15 20 25

La invención tiene el cometido de crear un envase primario así como un método para fabricar dicho envase primario, donde no aparezcan los inconvenientes mencionados. 30

El cometido se resuelve si se siguen las reivindicaciones independientes. Las configuraciones preferidas se deducirán de las subreivindicaciones.

El cometido se resuelve en particular mientras se cree o fabrique un envase primario para preparados medicinales, que tenga un cuerpo de base, que tenga un plástico o que sea a base de plástico, de manera que el cuerpo de base al menos presente una pared con una cara exterior y al menos una cara interior. Es decir, que la cara exterior se dirija al exterior del envase primario, de forma que la cara interior se dirija a un espacio interior del envase primario, en particular un espacio interior para el alojamiento de un principio activo y/o adyuvante o un disolvente. También es posible que el envase primario tenga una pared cilíndrica, que presente un cara o superficie externa y una cara periférica interna. El envase primario se caracteriza por que la cara externa dispone de un revestimiento hermético al gas. El envase primario tiene ventajas frente al estado de la técnica. En particular estas ventajas se ponen de manifiesto cuando están en relación con el cuerpo de base formado a base de plástico en comparación con un envase primario de vidrio, es decir cuando se teme que un número claramente pequeño de partículas subvisuales aparezca en las soluciones, de manera que el gasto en el control y el desarrollo relacionado con el envase primario sea claramente bajo. Además no existe el peligro de que se desprendan partículas de vidrio microscópicas. EL revestimiento hermético al gas, previsto en la cara externa concede al envase primario unas propiedades impermeables, en particular frente a reactivos, que se emplean para una esterilización química. Por ello para el envase primario se puede garantizar una esterilidad externa mediante la esterilización química, por ejemplo, con óxido de etileno o peróxido de hidrógeno vaporizado. Es decir el envase primario es suficientemente hermético gracias al revestimiento de la cara exterior para evitar una penetración de estos reactivos. 35 40 45 50

Preferiblemente toda la cara externa del cuerpo de base, en particular sin costuras, se ha dotado de un revestimiento hermético al gas. De ese modo se excluye que en una esterilización terminal puedan difundirse en el interior del envase primario residuos del medio esterilizante por las regiones de plástico eventualmente no protegidas. 55

Preferiblemente el revestimiento hermético al gas se ha previsto en la cara externa como una capa inmovilizada. Esta se ha dispuesto por tanto estable a largo plazo e inalterable, así como resistente y segura en la cara externa.

El revestimiento hermético al gas tiene unas propiedades muy impermeables frente al oxígeno, dióxido de carbono, óxido de etileno, y/o peróxido de hidrógeno. Se trata de reactivos corrientes que se emplean para una esterilización terminal química con el fin de garantizar la esterilidad externa del envase primario.

5 Se prefiere una configuración a modo de ejemplo del envase primario que se caracterice por que el revestimiento hermético al gas tenga una capa que presente un metal o un semimetal, o bien que conste de un metal o de un semimetal. En particular la capa tendrá preferiblemente una lámina semimetálica o bien metálica o bien constará de una lámina metálica o semimetálica. Por tanto la capa puede presentar oro, aluminio, cromo, plata o algún otro metal o semimetal, o bien constar de uno de los metales mencionados o bien de otro metal o semimetal adecuado.

10 Alternativa o adicionalmente también es posible que el revestimiento hermético al gas presente una capa que tenga preferiblemente silicio o bien un compuesto de silicio, preferiblemente con una composición de cuarzo o tipo cristal, o bien conste de silicio o de un compuesto de silicio, preferiblemente con una composición tipo vidrio o cuarzo. Se prefiere especialmente que la capa tenga una lámina construida a base de compuesto de silicio con una composición tipo vítrea o bien que se componga de una lámina de ese tipo. Se destacan pues los revestimientos tipo cuarzo.

15 Dicha capa de metal o de un semimetal o de silicio o de un compuesto de silicio, en particular con una composición vítrea facilita las propiedades deseadas como barrera de gas. El revestimiento hermético al gas puede presentar una multitud de capas mínimas en su composición, iguales o distintas, o bien estar compuesto por dichas capas parciales.

20 También es posible que el revestimiento hermético al gas tenga diamante o conste de diamante. Alternativa o adicionalmente, también es posible que el revestimiento hermético al gas presente teflón o bien esté compuesto por teflón.

25 También se prefiere un ejemplo de envase primario que se caracterice por que el cuerpo de base tenga un plástico transparente o traslúcido o bien se componga de un plástico transparente o traslúcido. El plástico transparente se elige preferiblemente de un grupo compuesto por un polímero cíclico de olefina (COP), un copolímero cíclico de olefina (COC) y policarbonato (PC). Estos materiales son especialmente adecuados para fabricar cuerpos de base transparentes para un envase primario.

30 Se prefiere también un ejemplo de envase primario que se caracterice por que entre la cara externa y el revestimiento hermético al gas se disponga una capa de adhesivo. La capa de adhesivo sirve para tener una mejor adherencia del revestimiento hermético al gas a la cara externa. En particular, la capa adhesiva facilita preferiblemente una unión covalente del revestimiento hermético al gas aplicado sobre la misma.

35 También se prefiere un ejemplo de configuración de envase primario que se caracterice por que sobre el revestimiento hermético al gas al menos se disponga parcialmente o en su totalidad una capa funcional. La capa funcional sirve pues para facilitar una función específica o bien una mejora local de las propiedades de una cara externa del revestimiento hermético al gas para una función determinada. Es decir la capa funcional puede estar provista por ejemplo de una mejor adherencia para las etiquetas velcro. En particular, puede tratarse de una capa inmovilizada, que tenga las características que impidan que puedan emigrar las sustancias o el contenido de señalización externas o de etiquetas, especialmente etiquetas velcro, al producto de relleno. La capa funcional puede estar provista también de manera que se puedan aplicar colorantes o señalizaciones, de forma que ésta tenga mejores propiedades que el propio revestimiento hermético al gas. Además se podrá disponer de una capa funcional que tenga una sensibilidad reducida frente a arañazos y defectos cosméticos si se compara con el revestimiento hermético al gas.

40 Es posible que el envase primario presente multitud de capas funcionales que se hayan dirigido y previsto para distintas finalidades, por lo que se puedan prever distintas capas funcionales de forma local en distintos lugares del envase primario. También es posible que distintas capas funcionales se dispongan unas sobre otras, para que se puedan garantizar distintas funciones de manera acumulativa en un lugar del envase primario.

45 Al menos una capa funcional se ha configurado preferiblemente como capa inmovilizada y se ha dispuesto de forma estable y firme sobre el revestimiento hermético al gas. Es posible que tanto el revestimiento hermético al gas como también al menos la capa funcional de silicio o de compuesto de silicio presenten una composición con cuarzo o vítrea. Es decir es posible que el revestimiento hermético al gas y al menos una capa funcional se diferencien en un contenido en oxígeno. Especialmente puede tratarse en ambas capas de capas tipo cuarzo, en general con un contenido distinto de oxígeno.

50 Es posible que el contenido de oxígeno de al menos una capa funcional sea mayor que el contenido de oxígeno del revestimiento hermético al gas. Cuanto mayor es el contenido de oxígeno del revestimiento tipo cuarzo, más vítreo es este. Eso demuestra que por ejemplo las etiquetas adhesivas se optimizan para una unión adhesiva con vidrio. Por eso es favorable que en una región en la que deba pegarse una etiqueta adhesiva se prevea una capa funcional

vítrea a ser posible sobre el revestimiento hermético al gas, por ejemplo mientras allí – en especial localmente – el contenido de oxígeno del revestimiento es elevado.

5 En relación a la invención el envase primario se caracteriza por que la cara interior está provista de un revestimiento interior hermético al gas. Por ello se puede incrementar adicionalmente la hermeticidad al gas del envase primario, puesto que el revestimiento hermético al gas de la cara externa y el revestimiento interior hermético al gas, juntos elaboran una hermeticidad especialmente elevada frente a las sustancias en forma de gas, en particular las empleadas para la esterilización química. Preferiblemente el revestimiento interior hermético al gas se ha dispuesto como una capa inmovilizada.

10 El revestimiento interior hermético al gas presenta preferiblemente al menos una de las propiedades que se han descrito previamente para el revestimiento hermético al gas de la cara exterior. En particular presenta al menos una capa, que tiene un metal o semimetal o bien compuesta de un metal o semimetal, o bien que presenta silicio o un compuesto de silicio – preferiblemente con una composición tipo cuarzo o vítrea – o bien que consta de silicio o de un compuesto de silicio – preferiblemente con una composición tipo cuarzo o vítrea. Además entre la capa interna y el revestimiento interior hermético al gas se ha dispuesto preferiblemente una capa promotora de la adherencia.

15 Para el revestimiento interior hermético al gas se cuestionan especialmente las láminas de semimetal o de metal, por ejemplo, de oro, aluminio, plata, cromo o bien otro material adecuado y/o las láminas estructuradas a base de silicio o un compuesto de silicio, en particular con una composición vítrea o tipo cuarzo. También es posible que el revestimiento interior hermético al gas conste de una multitud de capas parciales algo distintas o similares, especialmente en lo que se refiere a su composición química.

20 También es posible que el revestimiento interior hermético al gas presente o bien conste de diamante. Alternativa o adicionalmente es posible que el revestimiento interior hermético al gas tenga teflón o conste de Teflón.

25 Preferiblemente la cara interior de la pared del cuerpo de base se ha previsto en conjunto y en particular sin costuras con el revestimiento interior hermético al gas. Pero también es posible ahorrarse el revestimiento interior hermético al gas de forma local o por regiones.

30 En armonía con la invención el envase primario se caracteriza por que sobre el revestimiento interior hermético al gas al menos se ha dispuesto por zonas una capa funcional interior. Se trata pues de una capa inmovilizada. Evidencia que un principio activo y/o adyuvante relleno durante el proceso de relleno y de almacenamiento en un estado lleno está libre de impurezas. En particular, en las aplicaciones oftálmicas la mínima partícula representa una amenaza en una región subvisual, perjudicando la capacidad visual del paciente. La capa funcional interior se puede haber previsto en todo el revestimiento interior hermético al gas, pero también solo en determinadas secciones.

35 Además existe el peligro de que un material de la pared del envase primario al entrar en contacto con un principio activo y/o un adyuvante en un secado por congelación aséptico se desmorone, de manera que pasen impurezas al principio activo y/o al adyuvante. Este peligro y/o estos inconvenientes se podrán evitar especialmente con una capa funcional interna inmovilizada, que se mantenga estable frente a desmoronamientos y desgastes.

40 Adicional o alternativamente se ha previsto preferiblemente una capa funcional interior, que reduzca un rozamiento en reposo de las sustancias elastoméricas, de manera que se permita una dosificación simplificada de pequeños volúmenes. Además entonces no se necesita ninguna siliconación de la cara interior, de manera que mediante la cual se eviten las impurezas de las partículas.

45 Se prefiere especialmente que la capa funcional interior se haya configurado de manera que no deposite partículas apenas medibles o sustancias extrañas, como por ejemplo gotas de silicona, sobre el adyuvante y/o el principio activo.

50 Se prefiere especialmente al menos una capa funcional interior que se haya configurado como una película o lámina deslizante e impermeable.

55 Se omitirá localmente el revestimiento interior hermético al gas y/o la capa funcional interior. Eso significa que en al menos una zona libre de la cara interior– preferiblemente alrededor en forma de aro – no se dispondrá ningún revestimiento interior hermético al gas y/o ninguna capa funcional interior. La región libre está por tanto libre de revestimiento interior hermético al gas y/o de capa funcional interior. El envase primario presenta preferiblemente como zona libre una región en la que se ha dispuesto un liofilizado en el llenado y secado del envase primario. Se prefiere especialmente aquella configuración para un envase primario configurado como sistema de doble cámara, que preferiblemente se ha dispuesto para una aplicación oftálmica. En un sistema de doble cámara la región libre es una zona preferiblemente en forma de aro, distal por encima de una zona medio llena, en la cual se ha dispuesto un tapón central.

60

Se prefiere especialmente un ejemplo en el cual la cara interior de la pared del cuerpo de base se haya previsto sin costuras con un revestimiento interior hermético al gas. Respecto a la presente invención la capa funcional interior se ha omitido en al menos una zona libre.

5 Otra posibilidad consiste en que se omita el revestimiento interior – es decir una capa deslizante – en una región parcial. Esto tiene la ventaja de que una solución del producto liofilizada entra en contacto con la pared del recipiente y opcionalmente con el revestimiento. De ese modo se puede evitar básicamente que existan interacciones entre el producto y el revestimiento durante el proceso de fabricación, en particular durante el liofilizado del medicamento final y de su almacenamiento, las cuales perjudican la calidad del producto. En las interacciones no deseadas en productos oftálmicos podrían aparecer gotas de silicona en solución, por ejemplo, o fragmentos del revestimiento. Adicional o alternativamente se ha previsto preferiblemente una capa funcional interior la cual según la necesidad en un envase primario en concreto, presenta propiedades hidrófilas o bien hidrófobas. Una capa hidrófoba tiene preferiblemente polidimetilsiloxano o bien un compuesto perfluorado, por ejemplo, el politetrafluoretileno (PTFE), o bien consta de una de las sustancias mencionadas. En particular la capa hidrófoba tiene preferiblemente una película que tiene una de las sustancias mencionadas o consta de la misma. Una capa funcional interior hidrófila tiene preferiblemente grupos carboxilo, de manera que dicha capa funcional interior hidrófila se pueda fabricar por polimerización inducida en plasma del ácido acrílico.

20 En general, dichas capas funcionales interiores hidrófobas o hidrófilas sirven para una reducción del rozamiento en reposo así como en particular para la capacidad de vaciado total, donde para la capacidad de descarga total de una sustancia activa o de un adyuvante se puede haber previsto una capa funcional interior hidrófoba, de manera que para el vaciado completo de un adyuvante y/o de un principio activo se puede haber previsto una capa funcional interior hidrófila.

25 Al menos una capa funcional interior presenta preferiblemente una capacidad de reticulación o bien una reticulación, en particular en forma de grupos funcionales adicionales, grupos reactivos, grupos radicales, grupos iónicos, dobles enlaces o bien otros grupos funcionales, que pueden ser reticulados unos con otros, en particular mediante la radiación UV de la capa funcional interior. De este modo, la masa molar de la capa funcional interior se puede incrementar, por lo que ésta se puede configurar especialmente inmóvil, de manera que se puede evitar una migración o disolución de la capa funcional interior en el adyuvante y/o el principio activo.

35 Se prefiere especialmente un ejemplo de configuración de envase primario, que se caracterice por que éste se haya configurado como un sistema de cámara doble. Se puede configurar como cartucho de doble cámara o como jeringa de doble cámara, de manera que presente una primera cámara para una administración medicinal en forma liofilizada, en forma de polvo o en forma fluida. En una segunda cámara aparece una forma líquida, en particular un disolvente, que poco antes de una administración sirve para disolver la forma medicinal sólida en la primera cámara o bien una mezcla rápida para una inyección, con una dosis medicinal líquida existente en la primera cámara.

40 Alternativamente es posible que el envase primario se configure como cartucho de una cámara o como jeringa de una cámara.

45 Se prefiere especialmente un ejemplo de envase primario que se haya preparado para una aplicación oftálmica. Es decir que el envase primario se caracterice por un volumen de relleno pequeño inferior a bien como máximo de 200 µl. Esto se debe a que normalmente no se deben inyectar más de 50µl en el cuerpo de base del ojo humano. Preferiblemente en el envase primario se disponen unas señalizaciones o marcas externas para facilitar al médico una dosificación simplificada. Un formato dimensionado adecuado para el envase primario es un volumen de 1 ml o 0,5 ml. Las presentaciones oftálmicas para fines de inyección han experimentado recientemente una importancia creciente mediante la admisión de nuevos y modernos medicamentos para el tratamiento de la degeneración macular. Por ello el envase primario presenta preferiblemente una presentación para el tratamiento de la degeneración macular, en particular para el tratamiento de la degeneración macular condicionada por la edad, de la degeneración macular inducida por la diabetes, de la Wet-AMD, o de algún otro tipo de degeneración macular.

55 Se prefiere especialmente el envase primario diseñado como un cartucho de cámara doble o como jeringa de cámara doble para la aplicación oftálmica. Alternativamente es posible que el envase primario se haya dispuesto como cartucho de una sola cámara o como jeringa de una cámara para la aplicación oftálmica.

El envase primario se suministra preferiblemente en forma previamente esterilizada y/o en una cubeta o recipiente.

60 El cometido se resuelve en particular creándose un método para la fabricación de un envase primario, que consista en las siguientes etapas: Se prepara un cuerpo de base formado de plástico para el envase primario, y una cara exterior de una pared del cuerpo de base se reviste de un revestimiento hermético a gas. Se prefiere en particular en lo que atañe al método que se fabrique un envase primario conforme a uno de los ejemplos antes descritos. En el ámbito del método se realizan las ventajas descritas en relación con el envase primario. Es decir el envase primario fabricado siguiendo el método no presentará los inconvenientes que presenta un envase primario de vidrio, de

manera que al mismo tiempo es hermético al gas, en particular las sustancias empleadas frente a la esterilización química, por ejemplo el óxido de etileno, oxígeno, dióxido de carbono o peróxido de hidrógeno.

5 Preferiblemente una superficie completa del cuerpo de base, en particular una cara completa externa de la misma, se ha dispuesto sin costuras con el revestimiento hermético al gas. En una esterilización terminal posterior no se difundirán residuos del medio de esterilización por las zonas poco protegidas de la cara exterior en el principio activo y/o adyuvante dispuesto en el envase primario.

10 Es posible que el revestimiento hermético al gas se fabrique en un ciclo de revestimiento único. Pero se prefiere también una configuración del método en la cual el revestimiento hermético al gas se haya fabricado en una multitud de ciclos de revestimiento, de forma que se puedan producir muchas capas parciales iguales o distintas, especialmente en relación a su composición química, capas parciales insignificantes distintas. Por lo que es posible que las propiedades del revestimiento hermético al gas partiendo de la cara exterior varíen de forma flexible y según las necesidades y de ese modo se construya una capa modificable con propiedades variables a lo largo de su altura
15 – respecto al envase primario en la dirección radial.

Se prefiere en particular una configuración a modo de ejemplo en la que el revestimiento hermético al gas presente silicio o un compuesto de silicio, donde se modifique un contenido de oxígeno del revestimiento vítreo o de cuarzo a lo largo de una altura de la capa o bien de una extensión radial del envase primario, donde el porcentaje de oxígeno
20 preferiblemente partiendo de la cara exterior de la pared del cuerpo de base crezca hacia fuera. Por un lado se garantiza una buena adherencia del revestimiento hermético al gas a la cara externa del cuerpo de base formado a base de plástico, donde las propiedades vítreas y del cuarzo del revestimiento hermético al gas aumentan hacia fuera. Por tanto el revestimiento hermético al gas es más adecuado, inmóvil, resistente a arañazos, para conseguir una buena adherencia para etiquetas adhesivas, colorantes o señalizaciones.

25 Se prefiere un ejemplo del método que se caracterice por que el cuerpo de base haya sido sometido a un tratamiento previo. Es decir se prefiere que el plástico del cuerpo de base se funcionalice en la cara externa, en particular para facilitar un enlace covalente del revestimiento permeable al gas creado sobre ella. También se prefiere que se produzca una adherencia entre la cara exterior y el revestimiento permeable al gas. En una configuración preferida del método se trata previamente el cuerpo de base mediante un tratamiento a plasma y/o
30 mediante un método químico húmedo. Con ello se forman en la cara exterior grupos funcionales, en particular grupos radicales, iónicos y/o fuertemente polares, que permiten una buena adherencia al revestimiento permeable al gas.

35 El método reivindicado se caracteriza por que una cara interna de la pared del cuerpo de base está recubierta de un revestimiento interior permeable al gas. Esta se fabrica preferiblemente en un ciclo de revestimiento o en unos cuantos ciclos de revestimiento, como ya se ha explicado en relación al revestimiento permeable al gas de la cara externa. Es preferible que el revestimiento interior se fabrique de ese modo al menos en lo que se refiere a una etapa del procedimiento, tal como se ha aclarado antes para el revestimiento exterior.

40 En particular se ha previsto preferiblemente que una superficie completa de la cara interior sin costuras se disponga con el revestimiento interior permeable al gas. Al igual que se ha explicado para el revestimiento exterior esto sirve para que mejore la permeabilidad al gas del envase primario. Pero también es posible que se omita en algunas zonas el revestimiento interior permeable al gas.

45 Se prefiere asimismo una configuración del método en la que el revestimiento permeable al gas fuera y/o el revestimiento interior permeable al gas dentro, al menos por regiones o bien en su totalidad, estén equipado con una capa funcional, que en relación con el revestimiento interior se defina como capa funcional interior. Por eso a continuación se habla de una representación más simple debido en parte a la “capa funcional”. Al menos una capa
50 funcional se ha diseñado como capa inmovilizada. Está equipada para reducir un rozamiento de los tapones de elastómero, como capa funcional interior, para en general otorgar una sensibilidad reducida frente a arañazos o defectos cosméticos, garantizar una adherencia mejorada de etiquetas adhesivas, colorantes y/o señalizaciones, y/o para limitar que las sustancias contenidas en las señalizaciones externas o en las etiquetas emigren hacia el principio activo y/o el adyuvante en el interior del cuerpo base. La capa funcional tiene preferiblemente propiedades
55 hidrófobas e hidrófilas. En particular es posible que la capa funcional esté formada por al menos una lámina que tenga polidimetilsiloxano o un compuesto perfluorado, por ejemplo PTFE o bien se componga de uno de los materiales mencionados.

60 El revestimiento interior hermético al gas se prefiere y conforme a la invención permite ahorrar la capa funcional interior localmente, en algunas regiones. Esto significa que en al menos una zona libre – preferiblemente circular – de la cara interior no se dispone ningún revestimiento interior y/o ninguna capa funcional interior. En particular, en un sistema de doble cámara se prefiere como región libre una zona en la que se disponga un liofilizado al llenar y al liofilizar el envase primario, especialmente una zona en forma de anillo, distal por encima de una región medio llena, en la cual se ha dispuesto un tapón central, que se mantiene libre del revestimiento hermético al gas y/o de la capa
65 funcional interior.

Se prefiere en particular una configuración del procedimiento, en la cual la cara interior de la pared del cuerpo de base se ha revestido en su totalidad y sin costuras del revestimiento interior hermético al gas. Conforme a la presente invención la capa funcional interior se ha omitido en al menos una región libre.

5 También es posible que la capa promotora de la adherencia, el revestimiento hermético al gas o el revestimiento interior y/o al menos una capa funcional penetren una en otra, de forma que preferiblemente cada una de estas capas tenga silicio, en particular con una composición vítrea o tipo cuarzo, de forma que el contenido de oxígeno a lo largo de las capas varíe. Así que se fabrique preferiblemente la capa promotora de la adherencia con un contenido bajo en oxígeno, el revestimiento hermético al gas con un contenido medio de oxígeno, y al menos una capa funcional con un contenido elevado de oxígeno.

10 El revestimiento hermético al gas y/o el revestimiento interior hermético al gas puede/pueden estar formados de una película fina de metal o semimetal, por ejemplo, de oro, plata, aluminio, cromo o bien otro material apropiado. El revestimiento hermético al gas y/o el revestimiento interior permeable al gas puede/pueden estar formados por diamante o teflón.

15 Se prefiere un procedimiento que se caracterice por que se cree un porcentaje de oxígeno variable, visto en una dirección o sentido radial, con la capa que comprende silicio o un compuesto de silicio. Esta capa se puede construir en la cara exterior y/o en la cara interior. De ese modo variarán las propiedades de la capa, en particular las propiedades de adherencia hasta conseguir las propiedades adecuadas para la adherencia de etiquetas tal como se ha explicado antes.

20 Preferiblemente el revestimiento hermético al gas y/o el revestimiento interior hermético al gas se ha fabricado mediante la deposición química en fase vapor (chemical vapor deposition-CVD), en particular mediante la deposición química en fase vapor asistida por plasma (plasma enhanced chemical vapor deposition- PE-CVD). Alternativa o adicionalmente también es posible que el revestimiento interior hermético al gas y/o el revestimiento hermético al gas se fabriquen mediante la deposición física en fase vapor o por pulverización catódica de metales.

25 También es posible que como material de partida para el revestimiento hermético al gas y/o el revestimiento interior hermético al gas se emplee un metal o semimetal, por ejemplo, oro, plata, aluminio, cromo o bien otro material adecuado. Dependiendo del grosor de capa se podrán fabricar capas semitransparentes y/o capas tipo espejo.

30 Finalmente se prefiere una configuración del procedimiento en el que al menos se elija una capa del revestimiento hermético al gas y se reticule la capa interior hermética al gas. Es decir se dispondrá de grupos funcionales, grupos reactivos, grupos radicales, grupos iónicos o dobles enlaces, en particular mediante el tratamiento por plasma, que reaccionarán unos con otros y así se podrá formar una estructura o red tridimensional de la capa. Es posible que la reticulación se active por medio de la radiación UV. De este modo se puede incrementar la masa molar de la capa y se puede inmovilizar la capa de forma efectiva.

35 Preferiblemente el revestimiento hermético al gas y el revestimiento interior hermético al gas se aplican a la cara exterior en un procedimiento de una sola etapa.

40 La descripción del envase primario por un lado y del procedimiento por otro lado se entiende que son complementarias. Las características del envase primario, que se han explicado implícita o explícitamente en relación con el procedimiento, son características individuales o combinadas unas con otras de un ejemplo preferido de envase primario. Las etapas del proceso que se han explicado de forma explícita o implícita en relación con el envase primario son etapas individualizadas o combinadas de una configuración preferida del procedimiento. Esta se caracteriza por al menos una etapa del proceso, que condiciona una característica del envase primario. El envase primario se caracteriza por al menos una propiedad, que está a su vez condicionada por al menos una etapa de una configuración preferida del procedimiento.

45 A continuación se aclara la invención con ayuda de la figura siguiente. La propia figura muestra una representación esquemática de un ejemplo de configuración de un envase primario.

50 La figura muestra una representación esquemática de un ejemplo de configuración de un envase primario 1 para preparados medicinales, que tiene un cuerpo de base 3, que está formado por plástico. Este presenta una pared 5 que tiene una cara exterior 7 y una cara interior 9. En este tipo de envases primarios 1 de plástico existe en general el problema de que los reactivos empleados en una esterilización química para garantizar una esterilidad exterior se introducen en el interior del envase primario 1 a través del plástico del cuerpo de base 3 y allí pueden contaminar los principios activos y/o adyuvantes.

60 Para evitar esto, la cara exterior 7 se ha previsto aquí de un revestimiento hermético al gas 11. Con ello se prevé que toda la cara exterior 7 sin costuras esté equipada con un revestimiento hermético al gas 11, de forma que no se puedan difundir en una esterilización terminal del envase primario 1 previamente llenado ningún residuo del medio

de esterilización por los principios activos y/o adyuvantes existentes en las zonas menos protegidas del cuerpo de base 3.

5 El revestimiento hermético al gas se aplica preferiblemente por medio de la deposición química por vapor CVD y en especial por medio de la deposición química por vapor asistida por plasma PE-CVD, o bien por deposición física de vapor PVD o por pulverización catódica de metales.

10 Preferiblemente antes de la aplicación del revestimiento hermético al gas 11 sobre la cara exterior 7 se aplicará una capa promotora de la adherencia no representada en la figura.

15 El revestimiento hermético al gas 11 presenta preferiblemente un metal o un semimetal, de manera que se compone de al menos una película de un metal o de un semimetal. Como materiales metálicos o semimetálicos se consideran el plomo, la plata, el aluminio, el cromo o bien otros materiales apropiados. Alternativa o adicionalmente el revestimiento impermeable al gas 11 tiene preferiblemente silicio o un compuesto de silicio – en particular una composición vítrea o tipo cuarzo – o bien consta de silicio o de un compuesto de silicio – en particular una composición vítrea o con cuarzo. También es posible que el revestimiento hermético al gas 11 tenga diamante o conste de diamante. Alternativa o adicionalmente también es posible que el revestimiento hermético al gas 11 presente teflón o se componga de teflón.

20 El revestimiento hermético al gas y la capa promotora de la adherencia se pueden fabricar también en un único proceso de revestimiento y a base de un mismo material de partida, mientras que varíe una composición química del revestimiento hermético al gas 11 durante el proceso de revestimiento.

25 El revestimiento hermético al gas 11 está formado preferiblemente por hexametildisiloxano (HMDSO), donde éste se aplica en particular mediante el revestimiento por plasma con argón como gas portador mezclando con oxígeno. Es decir un porcentaje de oxígeno puede variar durante el proceso de revestimiento, de manera que se puede incrementar el porcentaje de oxígeno de forma continuada o por etapas. Así es posible aplicar una capa inicialmente a la cara exterior 7 – casi como capa promotora de la adherencia – que contenga silicio con un contenido pequeño de oxígeno, donde el porcentaje de oxígeno se incrementa luego hacia el exterior, de manera que el revestimiento hermético al gas 11 presente propiedades crecientes tipo cuarzo o vítreas hacia el exterior.

30 El cuerpo de base tiene preferiblemente un polímero de olefina cíclico (COP), un copolímero de olefina cíclico (COC) o bien policarbonato (PC) o bien consta de uno de los materiales mencionados.

35 En la figura se ha representado también que sobre el revestimiento hermético al gas 11 se ha dispuesto una capa funcional 13 a modo de regiones. Esta se ha preparado, en particular, a ser posible para mostrar las propiedades de adherencia más favorables para las etiquetas adhesivas. Alternativa o adicionalmente es posible que la capa funcional 13 presente una sensibilidad menor frente a arañazos o defectos cosméticos que el revestimiento permeable al gas 11. Para ello la capa funcional 13 se podrá configurar íntegramente con el revestimiento hermético al gas 11, en particular mientras el porcentaje de oxígeno de un revestimiento que presenta silicio se pueda incrementar. Por tanto la capa funcional 13 es preferiblemente una capa vítrea o tipo cuarzo, que presenta un porcentaje de oxígeno superior al del revestimiento 11 hermético al gas.

40 El revestimiento hermético al gas 11 y/o la capa funcional 13 están preferiblemente inmóviles, por lo que puede darse una reticulación en al menos una de estas capas.

45 El cuerpo de base 3 presenta también preferiblemente un revestimiento interior hermético al gas no representado en la figura, sobre la cara interior 9.

50 Aquí es también posible que entre la cara interior 9 y el revestimiento interior hermético al gas se disponga una capa promotora de la adherencia. Además es posible que sobre el revestimiento interior hermético al gas se disponga una capa funcional interior al menos en algunas zonas. Esta está preparada especialmente para reducir un rozamiento en reposo de los tapones obturadores de elastómero 15, 15', y por tanto facilitar también una dosificación de volúmenes más pequeños. Además el revestimiento interior hermético al gas se inmovilizará preferiblemente, de manera que apenas partículas o sustancias extrañas medibles, como las gotitas de silicona, pasen a los principios activos y/o adyuvantes dispuestos en el envase primario 1. Además el revestimiento interior hermético al gas y/o al menos una capa funcional interior sobre el revestimiento interior hermético al gas tiene preferiblemente propiedades hidrófobas o hidrófilas. Estas propiedades sirven en especial en una descarga completa del envase primario 1, de manera que se ajusten preferiblemente a los principios activos y/o adyuvantes dispuestos en el envase primario 1.

55 Una capa hidrófoba está formada preferiblemente de al menos una película que se basa en un compuesto de polidimetilsiloxano o bien un compuesto perfluorado, por ejemplo, de politetrafluoretileno (PTFE). Una capa hidrófila se podrá fabricar, por ejemplo, por polimerización inducida por plasma del ácido acrílico. Con ello se formarán grupos carboxilo en la superficie de la capa.

60

Además el revestimiento interior permeable al gas y/o una capa funcional interior aplicada a éste protege el envase primario 1 de una descomposición en un proceso de liofilización, de manera que ninguna partícula pueda pasar a los principios activos y/o adyuvantes dispuestos en el envase primario 1.

5 Este revestimiento interior permeable al gas y/o la capa funcional interior puede/pueden ahorrarse incluso en una zona libre, especialmente para evitar una interacción con un material sometido a una criodesecación o liofilizado. En particular se puede omitir la capa funcional interior tan solo en la zona libre.

10 En una única etapa del proceso se aplican preferiblemente las capas dispuestas en el interior y las capas creadas sobre la cara exterior 7.

15 La configuración ejemplo del envase primario 1 representada en la figura se ha configurado como un sistema de doble cámara. Por lo que presenta una primera cámara distal 17 y una segunda cámara proximal 19. En la primera cámara distal 17 se ha dispuesto un principio activo y/o un adyuvante 21, en particular, una sustancia activa liofilizada o en forma de polvo. En la segunda cámara proximal 19 se ha dispuesto una segunda sustancia activa y/o adyuvante 23, en particular un disolvente líquido. La separación de la primera sustancia activa y/o el adyuvante 21 de la segunda sustancia activa y/o adyuvante 23 servirá en particular para una capacidad de almacenamiento prolongada del preparado medicinal.

20 La primera cámara distal 17 y la segunda cámara proximal 19 están conectadas por un bypass 25 de un modo ya conocido. Un primer tapón obturador de elastómero 15 sirve como tapón final de la realización de una inyección, donde un segundo tapón de elastómero 15' se ha dispuesto como tapón intermedio en un estado de almacenamiento del envase primario 1 en una zona del bypass 25, de manera que la obstruya, por lo que la primera cámara 17 quede separada de la segunda cámara 19. Para acondicionar el envase primario 1, el primer tapón de elastómero 15 se puede desplazar en un sentido axial – en la figura hacia abajo –, de forma que aumente la presión en la segunda cámara proximal 19, de manera que el segundo tapón obturador 15' se desplace en un sentido distal. Por lo que en definitiva el bypass 25 queda liberado, de manera que el segundo principio activo y/o adyuvante 23, en particular el disolvente, puede rebosar pasando de la segunda cámara 19 a la primera cámara 17, donde se mezclará con el primer principio activo y/o adyuvante 21. Mediante otro desplazamiento distal del primer tapón de elastómero 15 se podrá realizar una inyección.

35 Alternativamente es posible que el envase primario 1 se configure como un cartucho de una cámara, como jeringa de una cámara o como cartucho de doble cámara. El envase primario 1 se equipa especialmente para aplicaciones oftálmicas, donde en particular presenta principios activos y/o adyuvantes, que son especialmente apropiados para el tratamiento de enfermedades oculares, en particular la degeneración macular, la degeneración macular inducida por la diabetes, la degeneración macular senil o la degeneración macular húmeda. Es decir el envase primario 1 está equipado para efectuar una inyección directamente en el cuerpo vítreo del ojo humano, por lo se debe garantizar obligatoriamente la esterilidad externa del envase primario 1.

40 Además el envase primario está equipado preferiblemente para administrar volúmenes de llenado pequeños de como máximo 200 µl, donde en particular no se pueden inyectar más de 50 µl en el cuerpo vítreo del ojo humano. Es posible que el envase primario 1 tenga un volumen nominal de 1 ml o de 0,5 ml.

45 En conjunto se demuestra que con el envase primario 1 se ha elaborado un envase primario que no tiene los inconvenientes relacionados con un envase primario de cristal, como son el peligro de las partículas de vidrio microscópicas disueltas así como una cifra intolerable de partículas subvisuales en un principio activo y/o adyuvante presente en el envase primario 1, y al mismo tiempo es esterilizable en un estado lleno terminal por medio de una esterilización química.

50

55

60

REIVINDICACIONES

1. Envase primario (1) para preparados medicinales, con:
- 5 - un cuerpo de base (3), que tiene un plástico, en el cual
 - el cuerpo de base (3) tiene al menos una pared (5) que incluye una cara exterior (7) y al menos una cara interior (9), en la que
- 10 la cara exterior (7) está revestida de una capa hermética de gas (11), y en la que una capa funcional interior se ha dispuesto en secciones sobre el revestimiento interior hermético al gas, **que se caracteriza por que** la capa funcional interior se ha omitido en al menos una zona o sección libre.
2. Envase primario (1) conforme a la reivindicación 1, **que se caracteriza por que** el revestimiento hermético al gas (11) tiene una capa, que presenta un metal o un semimetal, o bien compuesta de un metal o semimetal, o bien que presenta silicio – preferiblemente con una composición tipo cuarzo o vítrea – o bien que consta de un compuesto de silicio – preferiblemente con una composición tipo cuarzo o vítrea.
3. Envase primario (1) conforme a una de las reivindicaciones anteriores, **que se caracteriza por que** el cuerpo de base (3) consta de un material plástico transparente o está hecha de un material plástico transparente, donde el material plástico transparente se elige preferiblemente de un grupo formado por un polímero cíclico de olefina, un copolímero cíclico de olefina y policarbonato.
4. Envase primario (1) conforme a una de las reivindicaciones anteriores, **que se caracteriza por que** entre la cara exterior (7) y el revestimiento hermético al gas (11) se ha dispuesto una capa promotora de la adherencia.
- 25 5. Envase primario (1) conforme a una de las reivindicaciones anteriores, **que se caracteriza por que** una capa funcional (13) se ha dispuesto al menos por secciones sobre el revestimiento hermético al gas (11), donde al menos una capa funcional (13) está formada y/o configurada como una capa inmovilizada para dar una sensibilidad reducida frente a arañazos o defectos cosméticos, y/o para asegurar una adherencia mejorada a las etiquetas adhesivas, colorantes y/o señalizaciones, y/o para impedir que los constituyentes de señalizaciones o etiquetas externas puedan migrar a una sustancia activa y/o adyuvante en el interior del cuerpo de base (3).
- 30 6. Envase primario (1) conforme a una de las reivindicaciones anteriores, **que se caracteriza por que** la capa funcional interior consta de propiedades hidrofóbicas o hidrofílicas.
- 35 7. Envase primario (1) conforme a una de las reivindicaciones anteriores, **que se caracteriza por que** el envase primario (1) se ha configurado como un cartucho de doble cámara, como una jeringa de doble cámara, como un cartucho de cámara individual o bien como una jeringa de cámara individual.
- 40 8. Envase primario (1) conforme a una de las reivindicaciones anteriores, **que se caracteriza por que** el envase primario (1) se ha configurado para una aplicación oftálmica, en la que un volumen de relleno del envase primario (1) es de un 1 ml, o de 0,5 ml o de como máximo 200 µl.
- 45 9. Método para fabricar un envase primario (1), en particular para fabricar un envase primario conforme a una de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende las etapas siguientes:
- Disponer de un cuerpo de base (3) que comprenda un material plástico;
 - Revestir una cara exterior (7) de una pared (5) del cuerpo de base (3) con un revestimiento hermético al gas (11);
 - 50 - Revestir una cara interior de la pared (5) del cuerpo de base (3) de un revestimiento interior hermético al gas (9), y
 - Disponer una capa funcional interior en secciones sobre el revestimiento interior (9) hermético al gas, donde la capa funcional interior se elimina en al menos una zona libre.
- 55 10. Método conforme a la reivindicación 9, **que se caracteriza por que** la cara exterior (7) y/o una cara interior (9) de la pared (5) es pretratada, en particular para promover la adherencia por el revestimiento hermético al gas (11) o el revestimiento interior hermético al gas.
- 60 11. Método conforme a una de las reivindicaciones 9 y 10, **que se caracteriza por que** sobre el revestimiento hermético al gas (11) se ha dispuesto una capa funcional (13) al menos en secciones, donde la capa funcional (13) está formada y/o configurada como una capa inmovilizada para proporcionar una sensibilidad reducida frente a arañazos o defectos cosméticos, y/o para garantizar una adherencia mejorada de las etiquetas adhesivas, colorantes y/o señalizaciones, y/o para impedir que los constituyentes de las señalizaciones exteriores o de las etiquetas puedan migrar a una sustancia activa y/o a un adyuvante en el interior del cuerpo de base (3).
- 65

12. Método conforme a una de las reivindicaciones 9 hasta 11, **que se caracteriza por que** como revestimiento hermético al gas (11) o como revestimiento interior hermético al gas se ha creado una capa que presenta silicio con un porcentaje variado de oxígeno a lo largo de su altura.
- 5 13. Método conforme a una de las reivindicaciones 9 hasta 12, **que se caracteriza por que** al menos una capa, elegida del revestimiento hermético al gas (11), del revestimiento interior hermético al gas, de una capa funcional (13) o de una capa funcional interior, se ha sometido a una reticulación.

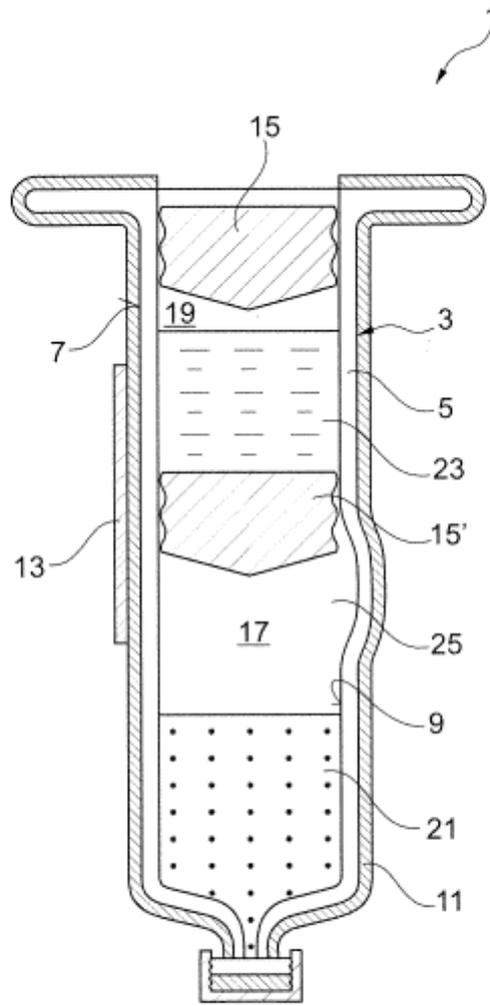


Fig.