

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-532076

(P2004-532076A)

(43) 公表日 平成16年10月21日(2004.10.21)

(51) Int. Cl. ⁷	F I		テーマコード (参考)
A 6 1 L 2/06	A 6 1 L 2/06	Z	4 C O 5 8
// A 6 1 M 5/28	A 6 1 M 5/28		4 C O 6 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 33 頁)

(21) 出願番号	特願2002-586992 (P2002-586992)	(71) 出願人	595117091
(86) (22) 出願日	平成14年5月3日 (2002.5.3)		ベクトン・ディキンソン・アンド・カンパニー
(85) 翻訳文提出日	平成15年11月4日 (2003.11.4)		BECTON, DICKINSON AND COMPANY
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/013941		アメリカ合衆国 ニュー・ジャージー 07417-1880
(87) 国際公開番号	W02002/089860		フランクリン・レイクス ベクトン・ドライブ 1
(87) 国際公開日	平成14年11月14日 (2002.11.14)		1 BECTON DRIVE, FRANKLIN LAKES, NEW JERSEY 07417-1880, UNITED STATES OF AMERICA
(31) 優先権主張番号	09/849, 090	(74) 代理人	100077481
(32) 優先日	平成13年5月4日 (2001.5.4)		弁理士 谷 義一
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 環状オレフィン医療機器の屈折欠陥を取り除く方法

(57) 【要約】

水蒸気滅菌中に医療用機器の透明な環状オレフィン構成要素に形成された屈折欠陥を取り除く方法であって、水蒸気の下、透明なポリ環状オレフィン構成要素を120 から130 の間の温度に加熱した方法。この方法は、ポリ環状オレフィン構成要素の温度を周囲温度まで低下させることなく、比較的乾燥した雰囲気中、第2の温度でポリ環状オレフィン構成要素を維持することを含む。環状オレフィン構成要素が充填済み医療用貯蔵または送達機器である場合、第2の温度は80 から100 未満の間である。本発明の方法は、最終滅菌後に充填済み注射器またはカートリッジのポリ環状オレフィンパレルの母材に形成された屈折欠陥を取り除くのに特に適している。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

滅菌中に医療機器の透明な環状オレフィン構成要素の母材に形成された屈折欠陥を取り除く方法であって、
順に実施される、

前記環状オレフィン構成要素を、水蒸気の存在下、100 よりも高い第1の温度に少なくとも30分間加熱して、前記環状オレフィン構成要素を滅菌する第1のステップと、
前記環状オレフィン構成要素の温度を、少なくとも80 の第2の温度に少なくとも20分間維持して、前記環状オレフィン構成要素の母材から前記屈折欠陥を取り除く第2のステップと

を含むことを特徴とする方法。

10

【請求項 2】

前記環状オレフィン構成要素を、前記第1の加熱ステップに比べて乾燥している雰囲気中で前記第2の温度に維持することを含むことを特徴とする請求項1に記載の透明な環状オレフィン構成要素の母材に形成された屈折欠陥を取り除く方法。

【請求項 3】

前記環状オレフィン構成要素を、オートクレーブ内で水蒸気の存在下、100 よりも高い前記第1の温度に加熱し、次いで前記環状オレフィン構成要素を前記オートクレーブから取り出して、前記環状オレフィン構成要素を比較的乾燥した雰囲気中有するオープンに移し、前記オープン内で少なくとも40分間、前記第2の温度に維持することを含むことを特徴とする請求項1に記載の環状オレフィン構成要素の母材の屈折欠陥を取り除く方法

20

【請求項 4】

前記環状オレフィン構成要素を、オートクレーブ内で前記第1の温度に加熱し、次いで前記オートクレーブ内の温度を前記第2の温度まで下げて、前記オートクレーブ内の前記温度を少なくとも30分間維持することを含むことを特徴とする請求項1に記載の環状オレフィン構成要素の母材の屈折欠陥を取り除く方法。

【請求項 5】

前記構成要素は乾燥状態の医療用容器であり、前記乾燥状態の医療用容器を、水蒸気の存在下、オートクレーブ内で加熱し、前記第1の温度が、前記乾燥状態の医療用容器を滅菌するよう120 から130 の間にあり、次いで前記乾燥状態の医療用構成要素の前記温度を、80 から120 の間にある前記第2の温度まで低下させることを含むことを特徴とする請求項1に記載の環状オレフィン構成要素の母材の屈折欠陥を取り除く方法。

30

【請求項 6】

前記構成要素は液体が入っている医療用容器であり、前記医療用容器および液体を、オートクレーブ内で水蒸気の存在下、少なくとも30分間加熱し、前記第1の温度が120 から130 の間であり、次いで前記容器および液体の温度を、80 から100 の間にある前記第2の温度まで低下させることを含むことを特徴とする請求項1に記載の環状オレフィン構成要素の母材の屈折欠陥を取り除く方法。

【請求項 7】

前記オートクレーブ内への水の導入を中断することによって、前記医療用容器および液体を、比較的乾燥した雰囲気中で前記第2の温度に維持することを含むことを特徴とする請求項6に記載の環状オレフィン構成要素の母材の屈折欠陥を取り除く方法。

40

【請求項 8】

前記構成要素は、環状オレフィンポリマーまたはコポリマーで形成された注射器バレルであり、前記環状オレフィンバレルを、120 から130 の間にある前記第1の温度のオートクレーブ内で滅菌し、次いで温度を80 から120 の間にある前記第2の温度まで低下させ、前記第2の温度を維持することを含むことを特徴とする請求項1に記載の環状オレフィン構成要素の母材の屈折欠陥を取り除く方法。

【請求項 9】

50

液体が入っている、環状オレフィンポリマー、コポリマー、またはブレンドで形成されたバレルを有する注射器またはカートリッジのアセンブリを、最終的に滅菌する方法であって、

順に実施される、

前記注射器またはカートリッジのバレルに液体を充填し、前記バレルの開放端を栓で封止するステップと、

前記注射器またはカートリッジのアセンブリを、水蒸気の存在下、オートクレーブ内で100よりも高い第1の温度に加熱し、前記注射器またはカートリッジのアセンブリを滅菌するステップと、

前記注射器のアセンブリの温度を、80 から100 未満の間の第2の温度まで低下させ、前記第2の温度を少なくとも20分間維持し、それによって、滅菌中に形成された前記注射器またはカートリッジのバレルの母材に形成された屈折欠陥を取り除くステップとを含むことを特徴とする方法。 10

【請求項10】

前記注射器アセンブリを、乾燥雰囲気中で前記第2の温度に加熱することを含むことを特徴とする請求項9に記載の注射器アセンブリを最終的に滅菌する方法。

【請求項11】

前記注射器アセンブリを、前記オートクレーブから、比較的低い湿度を有するオープンに移し、前記オープン内の注射器アセンブリの前記第2の温度を少なくとも40分間維持することを含むことを特徴とする請求項10に記載の注射器アセンブリを最終的に滅菌する方法。 20

【請求項12】

前記オートクレーブ内の前記注射器アセンブリの湿度および温度を前記第2の温度まで低下させ、前記オートクレーブ内の前記第2の温度を少なくとも30分間維持することを含むことを特徴とする請求項10に記載の注射器アセンブリを最終的に滅菌する方法。

【請求項13】

前記オートクレーブ内の前記注射器アセンブリを、120 から130 の間にある前記第1の温度に加熱し、次いで前記注射器アセンブリの温度を前記第2の温度まで低下させ、前記第2の温度を乾燥雰囲気中で少なくとも30分間維持することを含むことを特徴とする請求項9に記載の注射器アセンブリを最終的に滅菌する方法。 30

【請求項14】

透明な環状オレフィンポリマーまたはコポリマーで形成された医療用容器または送達機器を最終的に滅菌し、滅菌中に形成された、環状オレフィン医療用容器の母材に形成された屈折欠陥を取り除く方法であって、

順に実施される、

前記環状オレフィン容器または送達機器を、水蒸気の存在下、オートクレーブ内で、120よりも高い第1の温度で少なくとも20分間加熱し、それによって前記環状オレフィン容器または送達機器を滅菌するステップと、

前記環状オレフィン容器または送達機器の湿度を低下させ、第2の温度を120 未満に維持し、前記環状オレフィン容器または送達機器を低い湿度で少なくとも20分間、前記第2の温度に維持し、それによって、滅菌中に環状オレフィン容器または送達機器の母材に形成された屈折欠陥を取り除くステップと 40

を含むことを特徴とする方法。

【請求項15】

前記環状オレフィン容器または送達機器を、前記第2の温度の乾燥雰囲気中で、前記第2の温度に維持することを含み、前記第2の温度が80 から120 の間であることを特徴とする請求項14に記載の医療用容器または送達機器を最終的に滅菌する方法。

【請求項16】

前記環状オレフィン容器または送達機器を前記オートクレーブから取り出し、前記環状オレフィンまたは送達機器を、比較的乾燥した雰囲気を有するオープンに移し、前記オーブ 50

ン内の前記環状オレフィン容器または送達機器の前記第2の温度を維持することを含み、前記第2の温度が、少なくとも40分間、80 から120 であることを特徴とする請求項14に記載の医療用容器または送達機器を最終的に滅菌する方法。

【請求項17】

前記医療用容器には液体が入っており、前記環状オレフィン容器の温度を、80 から100 未満の間である前記第2の温度まで低下させることを含むことを特徴とする請求項14に記載の医療用容器または送達機器を最終的に滅菌する方法。

【請求項18】

前記環状オレフィン容器を前記オートクレーブ内に維持し、湿度および温度を前記オートクレーブ内で前記第2の温度まで低下させることを含むことを特徴とする請求項14に記載の医療用容器または送達機器を最終的に滅菌する方法。

10

【請求項19】

前記医療用容器は、透明な環状オレフィンポリマーまたはコポリマーで形成された注射器バレルであり、前記注射器バレルに液体を充填して前記注射器バレルの開放端を栓で封止することにより注射器アセンブリを形成し、次いで前記注射器アセンブリを前記オートクレーブ内で120 から130 の間の前記第1の温度に加熱し、次いで前記注射器アセンブリの温度を80 から100 未満の間の前記第2の温度まで低下させ、前記第2の温度を少なくとも30分間維持することを含むことを特徴とする請求項14に記載の医療用容器および送達機器を最終的に滅菌する方法。

【請求項20】

前記環状オレフィン容器または送達機器の前記第2の温度を、50%未満の相対湿度で維持することを含むことを特徴とする請求項19に記載の医療用容器または送達機器を最終的に滅菌する方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、例えばオートクレーブでの充填済み注射器またはカートリッジの最終滅菌も含めた水蒸気滅菌中に、医療機器の透明なまたは透過性の環状オレフィン構成要素の母材に形成された、屈折欠陥を取り除く方法に関する。

【背景技術】

30

【0002】

環状オレフィンポリマーの開発により、そのようなポリマーで形成された医療機器の透明度が良好で耐薬品性を含めた性質が好ましいことから、そのようなポリマーを医療機器の製造に使用することが提示されてきた。このため、環状オレフィンポリマー、コポリマー、またはブレンドで形成された医療用の移送または貯蔵機器は、薬剤、ワクチン、または薬物を吸収せずまたは溶解することなく、そしてそのような医療機器は、例えば構造的な損傷や、その内部に入っている薬剤、薬物、またはワクチンとの化学的な相互作用をもたらすことなく、オートクレーブで滅菌することができる。

【0003】

しかしポリ環状オレフィン構成要素は、オートクレーブ処理によって視覚的な異常を示すことがわかった。これらの異常は、ポリ環状オレフィン部分の母材の曇り、微小なボイド、光沢、混在物、またはむらとして顕れ、特に暗い背景で明るい光を当てたときに顕著である。ポリ環状オレフィン構成要素の母材にはこのような屈折欠陥があるので、例えばバイアルや注射器、カートリッジなどの貯蔵または送達機器に入っている薬剤、薬物、またはワクチンについて製薬会社が検査するのを妨げている。そのような貯蔵または送達機器は、薬剤、薬物、またはワクチン中の微粒子に関して製薬会社が検査するが、医療用の貯蔵または送達機器の母材における屈折欠陥は、そのような検査に影響を及ぼす。またヘルスケアワーカーは、一般にそのような医療用容器および送達機器を使用する前に目で確認し、そのような屈折欠陥を有する機器は、目視検査で内容物が曇って見えるので排除する可能性がある。

40

50

【0004】

ポリ環状オレフィン機器または構成要素の母材にこのような屈折欠陥が生じる現象は、完全に理解されていない。しかし現在、本出願人は、これらの屈折欠陥が、例えばオートクレーブなど水蒸気の存在下で滅菌する間に、ポリ環状オレフィンが水分を吸収しまたは吸着することによって生じると考えている。ポリ環状オレフィンは、防湿性に優れ、抽出分が少なく、オートクレーブ処理の前はガラスと同様に透明でありまたは透過性がある。しかしオートクレーブ処理の後、屈折欠陥が、曇り、光沢、混在物などの形でポリ環状オレフィンの母材に生じる。上述のように、そのような屈折欠陥があると、水蒸気滅菌後に検査しなくてはならない医療用容器または送達機器へのポリ環状オレフィンの使用が制限される。

10

【0005】

最終滅菌は主に、送達機器に生理食塩水、薬剤、薬物、またはワクチンを充填した後、注射器やカートリッジ、またはその他の送達機器などの医療用送達機器を滅菌するために、製薬会社などが使用する。医療用送達機器は、まず液体が充填され、次いで約120 から125 の温度で水蒸気滅菌する。そのような薬物送達機器は、最終的に、密閉容器またはキャビネットであるオートクレーブで滅菌することができ、このオートクレーブには、当業者に知られている様々な方法で、水蒸気、温水、または過熱水蒸気が導入される。一般に注射器アセンブリは、針カニューレを一般に含んだ直径の小さい先端部分を有するガラスまたはプラスチックで形成することができるバレルであって、ルアー(Luer)コネクタと呼ばれるねじ山付き接続および開放端を含むことができるバレルを含む。一般にエラストマー材料で形成される栓がこの開放端に受容され、栓にはプランジャが取着されて、カニューレを通して薬剤、薬物、またはワクチンの送達を行う。医療用カートリッジは同じ構造を持つが、プランジャは含まない。最終滅菌中、充填済み注射器またはカートリッジをオートクレーブ内に配置し、30 から50 分間水蒸気滅菌する。

20

【0006】

【特許文献1】

日本ゼオン株式会社、米国特許第5,468,803号明細書

【特許文献2】

米国特許第5,561,208号明細書

【発明の開示】

30

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

しかし前述のように、注射器またはカートリッジのバレルを環状オレフィンポリマー、コポリマー、またはブレンドで形成する場合、水蒸気滅菌中にポリ環状オレフィンの母材に屈折欠陥が形成される。したがって、特にバレルまたは構成要素を目視検査にかける場合、水蒸気滅菌の後に環状オレフィンバレルの母材に形成された屈折欠陥を取り除くことが求められている。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明の、滅菌中に医療用機器の透明な環状オレフィン構成要素の母材に形成された屈折欠陥を取り除く方法は、水蒸気の存在下、100 よりも高い第1の温度に環状オレフィン構成要素を少なくとも30分間加熱して環状オレフィン構成要素を滅菌する、水蒸気滅菌から始まる。上述のように、本出願人は、この水蒸気滅菌ステップ中、環状オレフィン構成要素の母材に屈折欠陥が形成されることを見出した。次のステップでは、環状オレフィン構成要素の温度を、少なくとも80 の第2の温度まで下げ、その第2の温度を少なくとも20分間維持し、好ましくは比較的「乾燥した雰囲気」中で好ましくは少なくとも40分間維持する。あるいは、環状オレフィン構成要素の温度を水蒸気滅菌温度から第2の温度まで、例えば周囲温度まで、長時間かけて、例えば3時間かけて、ゆっくりと下げることができる。この第2のステップは、環状オレフィン構成要素の母材に形成された屈折欠陥を取り除き、または消失させて、構成要素をもとの透明なまたは透過性のある状態

40

50

に戻す。

【0009】

本発明の1つの好ましい方法は、まずオートクレーブ内で水蒸気の存在下、120 から130 の間の温度で30から50分間、環状オレフィン構成要素を加熱することである。この結果、上述のように、ポリ環状オレフィン医療用構成要素の滅菌が行われる。次いで医療用構成要素をオートクレーブから取り出し、比較的乾燥した雰囲気をもつ従来のオープンに移して、好ましくは少なくとも40分間、第2の温度に維持する。あるいは、手順全てをオートクレーブ内で行うことができ、その場合は、まず医療用構成要素を上述のように水蒸気滅菌または最終滅菌し、次いでオートクレーブ内への水または水蒸気の導入を停止し、好ましくはオートクレーブの排気を行ってオートクレーブ内の湿度をほぼ周囲湿度まで、好ましくは相対湿度70%未満に、より好ましくは50%未満に下げ、医療用構成要素を第2の温度で少なくとも20分間、より好ましくは少なくとも40分間維持する。商用としての処理という観点からは好ましくないが、本出願人は、オートクレーブを停止して、オートクレーブの排気を行わずに構成要素をゆっくりと周囲温度まで冷却することによって屈折欠陥を取り除くことも可能であることを見出した。

10

【0010】

上述のように、水蒸気滅菌中、ポリ環状オレフィンで形成された構成要素の母材になぜ屈折欠陥が形成されるのか、完全に理解されていない。しかし、水蒸気滅菌中に、水分がポリ環状オレフィンに吸収されまたは吸着すると考えられる。屈折欠陥がポリ環状オレフィンの母材に顕れることに鑑み、水蒸気滅菌中に水分がポリ環状オレフィンに吸収される可能性があると考えられる。このため、本発明の、透明な環状オレフィン構成要素の母材に形成された屈折欠陥を取り除く好ましい方法では、環状オレフィン構成要素の温度を、水蒸気滅菌の後に少なくとも70 という温度に維持する。

20

【0011】

ポリ環状オレフィン構成要素を好ましくは低い湿度で第2の温度に維持する本発明の方法の第2のステップに関し、その好ましい温度は、構成要素に左右される。ポリ環状オレフィン構成要素が、薬剤や薬物、ワクチンなどの液体を充填した医療用バイアルや注射器、カートリッジなどの容器または送達機器である場合、第2の温度は、液体が沸騰しないように100 未満にすべきである。しかし、ポリ環状オレフィン構成要素が乾燥している場合、第2の温度は80 から125 の間でよい。

30

【0012】

本明細書で使用する「環状オレフィン」および「ポリ環状オレフィン」は、環状オレフィンポリマー、コポリマー、およびポリマーブレンドを広く包含するものであり、様々な添加剤を含んでもよい。しかし以下に論じるように、ある特定の環状オレフィンポリマーは、他のポリマーよりも屈折欠陥を取り除くことが難しいこともわかった。以下にさらに論じるように、本発明の方法は、例えば開示されている（例えば、特許文献1参照。）環状オレフィンポリマーブレンドから屈折欠陥を取り除く際に、特に有利であることがわかった。

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

上述のように、本発明の方法は、透明な環状オレフィンポリマー、コポリマー、またはポリマーブレンドで形成された医療機器の構成要素の母材における屈折欠陥を、取り除きまたはなくすことに関する。本発明の方法は特に、バイアル、注射器、カートリッジなどを含めた医療用の貯蔵または送達機器に適合され、バイアルまたはバレルは、特に最終滅菌も含めた水蒸気滅菌を必要とする環状オレフィンポリマー、コポリマー、またはポリマーブレンドで形成されたものであり、その場合、医療用の貯蔵または送達機器の内容物について最終滅菌の後に目視検査をするものである。しかし以下の事項から理解されるように、本発明の方法は、水蒸気滅菌の後に透明なポリ環状オレフィンで形成された医療機器の任意の構成要素の母材の屈折欠陥を取り除くのにも利用することができる。

40

【0014】

50

図1から5は、充填済み注射器アセンブリの最終滅菌についての本発明の方法の一実施形態を示す図である。しかし上述のように、同じ方法を、カートリッジやバイアルも含めたその他の医療用の貯蔵または移送機器に使用することができる。開示した方法では、図2に示すように、生理食塩水や薬剤、薬物、またはワクチンなどの所定の体積の液体22を、注射器バレル20に充填する。開示した注射器バレルの実施形態は、バレルと一体的な直径が狭められた先端部分24を含み、この部分にはねじ山付き端部26があってキャップ28を受容し、先端部分の端部を封止する。あるいは先端部分は、直径が狭められた先端部分24の端部に接着結合されまたはねじ込むように結合された針カニューレを含んでもよく、先端部分が針シールドまたはシース(図示せず)で封止される。従来の注射器バレルは、開放端32にフランジ30も含む。図2に示すように注射器バレル20に充填した後、図3に示すように、開放端32を通して栓およびプランジャアセンブリで開放端32を封止する。図3に示すプランジャおよび栓のアセンブリは、一般にエラストマー材料で形成された栓34と、接着剤やねじ山付き接続などの適切な固定手段によって栓34に固定されたプランジャ36とを含み、図3に示すような封止済み注射器アセンブリを形成する。

10

【0015】

本発明の方法の次のステップは、図4に示すように、オートクレーブのキャビネットなどの閉鎖容器38内での水蒸気滅菌を含む。当業者に理解されるように、水蒸気、過熱水蒸気、または温水、および空気をオートクレーブのキャビネット内に導入し、オートクレーブの内容物を、100よりも高い温度、一般には120から125の間の温度に加熱する、様々なタイプのオートクレーブがある。このため、オートクレーブ内の注射器アセンブリは、図4に示すように、水蒸気の存在下、100よりも高い温度、または好ましくは120よりも高い温度に加熱される。注射器アセンブリは、少なくとも20分間、より好ましくは30から50分の間、滅菌温度に維持し、注射器バレル20内に液体22が入っている注射器アセンブリを滅菌する。

20

【0016】

図に示す注射器のバレル20は、透明なまたは透過性のある環状オレフィンで形成される。本明細書で使用する「環状オレフィン」という用語は、環状オレフィンポリマー、コポリマー、およびブレンドを広く包含するものとする。ポリ環状オレフィン、ポリシクロオレフィンとも呼ばれる。上述のように、屈折欠陥は、曇り、微小ボイド、光沢、混在物、またはむらの形で、水蒸気滅菌中に環状オレフィンバレル20の母材に形成される。これらの屈折欠陥は、バレル20内の液体22の目視検査、特に微粒子に関する液体の目視検査を妨げる。ヘルスケアワーカーは、ポリ環状オレフィンバレル20の母材の屈折欠陥が原因で液体22が曇って見える場合は、充填済み注射器を排除する可能性もある。したがって、透明な環状オレフィンバレル20からこれらの屈折欠陥を取り除くことが非常に望ましい。

30

【0017】

次いでポリ環状オレフィンバレル20の屈折欠陥を取り除く方法は、充填済み注射器を、好ましくはオートクレーブの湿度よりも低い湿度で、第2の温度に、好ましくはバレル内の液体22の沸騰温度未満に、すなわち100未満に加熱することを含む。このステップを実行する1つの方法は、オートクレーブ38から注射器アセンブリを取り出して、その注射器アセンブリを、図5の40で示すような比較的湿度の低い従来のオープンまたはその他の加熱閉鎖容器内に配置する。次いで注射器アセンブリを第2の温度に少なくとも20分間維持し、または注射器アセンブリの温度が70よりも高い温度で少なくとも40分間維持されるように、その温度をゆっくりと低下させる。第2の閉鎖容器40内の温度は、透明な環状オレフィンバレル20の母材に形成された屈折欠陥を実質的に完全に除去するように、少なくとも80で好ましくは少なくとも40分間維持すべきことがわかった。このため、第2の閉鎖容器40内の好ましい温度範囲は、最終滅菌を行う充填済み注射器の場合、約80から100の間である。

40

【0018】

50

図6は、本発明の代替方法を示し、水蒸気滅菌と屈折欠陥の除去をオートクレーブ内で行う。この方法は、最初に、図2に示すようにかつ上述のように、液体22を注射器バレル20に充填することを含む。次いで注射器バレルを、上述の図4で示すように、栓34で封止する。次に、例えば図4に関して既に述べたように、充填済み注射器アセンブリをオートクレーブ38内で水蒸気滅菌する。次に、ベント40を開放することによってオートクレーブの排気を行い、図7に概略的に示すように水蒸気を除去し、オートクレーブへの水または水蒸気のラインを遮断する。最後に、図8に示すオートクレーブ38内で上述のように、充填済み注射器アセンブリを第2の温度に、好ましくは80 から100 の間の温度に加熱する。注射器アセンブリは、比較的乾燥した雰囲気中で、好ましくは相対湿度が50%未満の雰囲気中で、少なくとも20分間、またはより好ましくは少なくとも40分間、このように加熱する。あるいは、オートクレーブを停止して、注射器が70 よりも高い温度で少なくとも40分間維持されるように、排気を行わずに充填済み注射器を周囲温度までゆっくりと冷却する。

10

20

30

40

50

【0019】

前述のように、本発明の方法は、事前に充填されていない医療用の貯蔵または送達機器の透明なオレフィン構成要素の母材に形成された屈折欠陥を取り除くのに利用してもよい。例えば本発明の方法は、水蒸気滅菌の後に環状オレフィン注射器バレル、カートリッジ、またはバイアルの屈折欠陥を取り除くために使用してもよい。医療用の貯蔵または送達機器が液体を含まない場合、第2の温度は100 より高くてもよく、乾燥状態の環状オレフィン構成要素を、上述のように比較的乾燥した雰囲気中で加熱する。この方法で、第2の温度の好ましい範囲は80 から127 の間である。しかし理解されるように、水蒸気を必要としない、乾燥状態の医療用構成要素を滅菌するその他の方法がある。したがって本発明の方法は、最終水蒸気滅菌を必要とする充填済み医療用構成要素の最終滅菌に最も好ましい。

【0020】

前述のように、本発明の方法は特に、医療用機器の透明な環状オレフィン構成要素の母材に形成された屈折欠陥を取り除くようになされている。しかし本発明の方法は、ケッタッキー州LouisvilleのZeon Chemicalsから入手可能なZeonex (商標)などの透明な環状オレフィン熱可塑性プラスチックの母材に、形成された屈折欠陥を取り除くのに特に適していることがわかった。本出願人が実施した試験で利用された環状オレフィン熱可塑性プラスチックは、Zeonex 690Rであった。Zeonex (商標)は、その開示を本明細書に参照により援用する文献(例えば、特許文献1および特許文献2参照。)に記載されている、熱可塑性ノルボルネンポリマーまたはゴム様ポリマーとのノルボルネンポリマーブレンドを含むポリマー組成物であることが理解される。環状オレフィンを上述のように概略的に定義したが、本出願人は、本発明の方法が、全ての環状オレフィンに関して屈折欠陥を取り除くのにうまく実施されたわけではないことを見出した。具体的には、本発明の方法は、Celanese AGのTicona Divisionから入手可能なポリエチレンとの環状オレフィンコポリマーである、Tопас (商標)で形成された注射器バレルの母材に形成された屈折欠陥を、除去しなかった。この方法がTопас (商標)環状オレフィンの場合にうまくいかなかった理由は、現在のところわかっていない。

【0021】

当業者に理解されるように、本発明の方法には、上述の特許請求の範囲内で、様々な変更を加えることができる。本発明の方法は、最終滅菌の後に環状オレフィンコポリマーブレンドで形成された充填済み医療用容器または送達機器の屈折欠陥を取り除くため、特に開発されたが、本発明の方法は、水蒸気滅菌後その他のポリ環状オレフィン構成要素に利用してもよい。本発明の方法の好ましい実施形態では、環状オレフィン構成要素の温度を70 よりも高い温度に維持し、またはその温度までゆっくりと低下させ、その後、好ましくは比較的乾燥した雰囲気中で第2の温度に加熱する。したがって理解されるように、環状オレフィン構成要素を第2の温度に維持するステップは、構成要素をオープンに移動さ

せるなどして温度を水蒸気滅菌温度から第2の温度まで急速に低下させることによって、または例えばオートクレーブ内の温度をゆっくり低下させることによって実現することができ、それによって、構成要素を70よりも高い温度に、またはより好ましくは80よりも高い温度に少なくとも20分間、またはより好ましくは30分より長い時間維持する。水蒸気滅菌の後に透明な環状オレフィン構成要素から屈折欠陥を取り除くことによって、そのようなポリマーの使用が医療用容器および送達機器にまで、特に注射器およびカートリッジのパレルにまで広がる。

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】本発明の方法の一実施形態のフローチャートである。

【図2】従来の注射器パレルへの充填を概略的に示す図である。

【図3】栓およびプランジャアセンブリの挿入を概略的に示す図である。

【図4】例えばオートクレーブ内での水蒸気滅菌を概略的に示す図である。

【図5】図1に示す方法の最終ステップを概略的に示す図である。

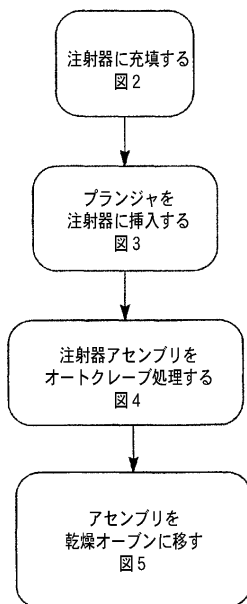
【図6】本発明の方法の代替の実施形態を示すフローチャートである。

【図7】図6の方法のステップを概略的に示す図である。

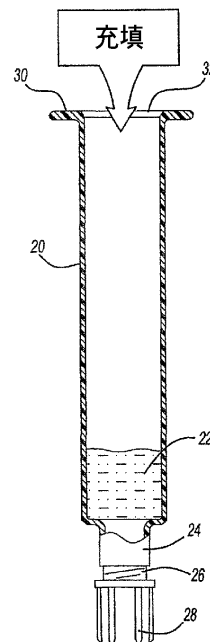
【図8】図6の方法の最終ステップを概略的に示す図である。

10

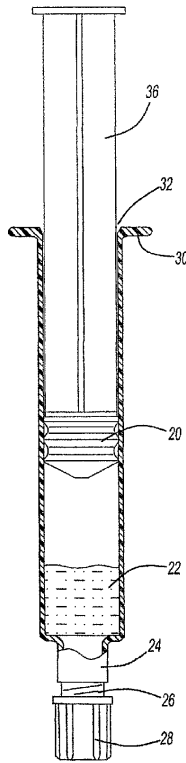
【図1】



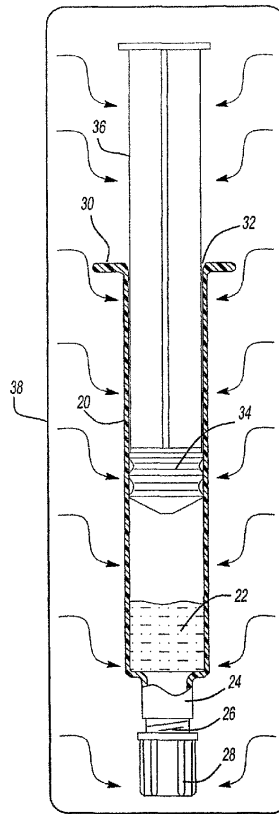
【図2】



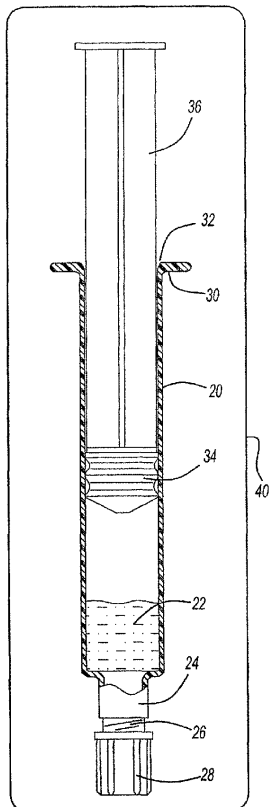
【 図 3 】



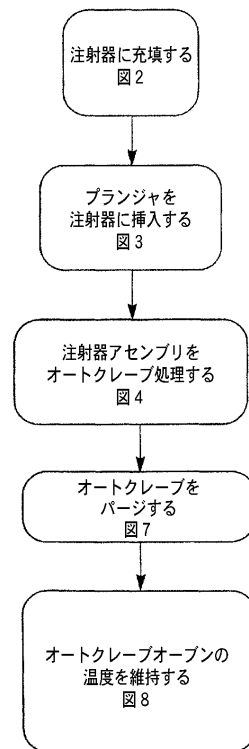
【 図 4 】



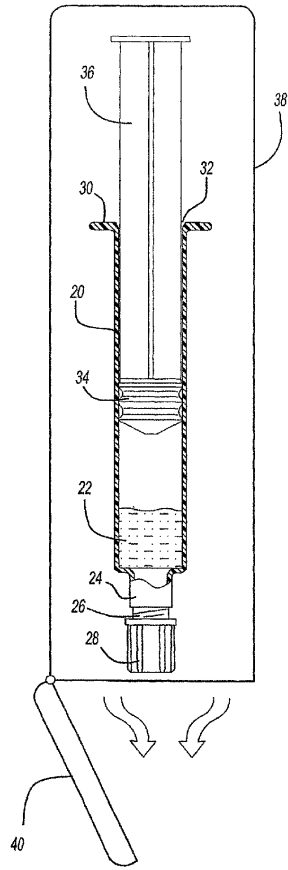
【 図 5 】



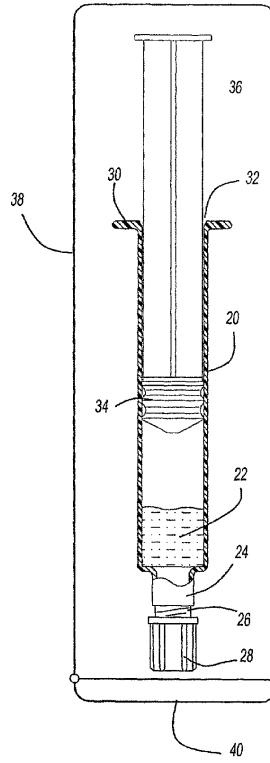
【 図 6 】



【 図 7 】



【 図 8 】



【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
14 November 2002 (14.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/089860 A1

- (51) International Patent Classification: A61L 2/07, 2/26, A61M 5/00, B65B 55/02, C08F 6/00
- (21) International Application Number: PCT/US02/13941
- (22) International Filing Date: 3 May 2002 (03.05.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 09/849,090 4 May 2001 (04.05.2001) US
- (71) Applicant: BECTON DICKINSON AND COMPANY [US/US]; 1 Becton Drive, Franklin Lakes, NJ 07417 (US).
- (72) Inventor: HETZLER, Kevin, G.; 20 Boulder Ridge Crossing, Sparta, NJ 07871 (US).
- (74) Agent: DEGRAZIA, Gregory, D.; Howard & Howard Attorneys, P.C., 39400 Woodward Avenue, Suite 101, Bloomfield Hills, MI 48304 (US).
- (81) Designated States (national): AU, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KR, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BE, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published: with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/089860 A1

(54) Title: METHOD OF REMOVING REFRACTIVE DEFECTS IN CYCLIC OLEFIN MEDICAL DEVICES

(57) Abstract: A method of removing refractive defects formed in the matrix of a clear cyclic olefin component of a medical device during steam sterilization, wherein the clear polycycloolefin component has been heated to a temperature of between 120 °C to 130 °C in the presence of steam. The method includes maintaining the polycycloolefin component at a second temperature in a relatively drier atmosphere without reducing the temperature of the polycycloolefin component to ambient temperature. Where the cyclic olefin component is a prefilled medical storage or delivery device, the second temperature is between 80 °C and less than 100 °C. The method of this invention is particularly suitable to remove refractive defects formed in the matrix of a polycycloolefin barrel of a prefilled syringe or cartridge following terminal sterilization.

WO 02/089860

PCT/US02/13941

-1-

**METHOD OF REMOVING REFRACTIVE DEFECTS IN CYCLIC
OLEFIN MEDICAL DEVICES****FIELD OF THE INVENTION**

5

[0001] This invention relates to a method of removing refractive defects formed in the matrix of a clear or transparent cyclic olefin component of a medical device during steam sterilization, particularly including terminal sterilization of a prefilled syringe or cartridge in an autoclave for example.

10

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] The development of cyclic olefin polymers has suggested the use of such polymers for manufacture of medical devices because medical devices formed of such polymers have good transparency and favorable properties including chemical resistance. Thus, a medical transfer or storage device formed of a cyclic olefin polymer, copolymer or blend will not absorb or dissolve medicaments, vaccines or drugs and such medical devices may be sterilized in an autoclave, for example, without structural damage or chemical interaction with the medicament, drug or vaccine contained therein.

20

[0003] However, it has been found that polycycloolefin components exhibit visual aberrations following autoclaving. These aberrations appear as a haze, microvoids, sparkles, inclusions or irregularities in the matrix of the polycycloolefin part and are especially noticeable when illuminated by a bright light in front of a dark background. These refractive defects in the matrix of the polycycloolefin components hinder drug companies, for example, from inspecting the medicament, drug or vaccine contained in a storage or delivery device, such as a vial, syringe, cartridge or the like. Such storage or delivery devices are inspected by drug companies for particulates in the medicament, drug or vaccine and the refractive defects in the matrix of the medical storage or delivery device interferes with such inspection. Also, health care workers generally visually inspect such medical containers and delivery devices prior to use and may reject such a device having refractive defects because the content appears cloudy upon visual inspection.

25

30

WO 02/089860

PCT/US02/13941

-2-

[0004] The phenomena which creates these refractive defects in the matrix of a polycycloolefin device or component is not fully understood. However, it is now believed by the Applicant that these refractive defects may result from absorption or adsorption of moisture by the polycycloolefin during sterilization in the presence of steam, for example, in an autoclave. Polycycloolefins have an excellent moisture barrier, low extractables, and are as clear or transparent as glass prior to autoclaving. However, following autoclaving, refractive defects appear in the matrix of the polycycloolefin in the form of a haze, sparkles, inclusions or the like. As stated above, such refractive defects restrict the use of polycycloolefins for medical containers or delivery devices which must be inspected following steam sterilization.

[0005] Terminal sterilization is used by drug manufacturers and others primarily to sterilize a medical delivery device, such as a syringe, cartridge or other delivery device after filling the delivery device with a saline solution, medicament, drug or vaccine. The medical delivery device is first filled with liquid and then steam-sterilized at a temperature of about 120° to 125°C. Such drug delivery devices may be terminally sterilized in an autoclave, which is a sealed container or cabinet, and steam, hot water, or superheated steam is introduced into the autoclave by various methods known by those skilled in this art. A syringe assembly generally includes a barrel, which may be formed of glass or plastic having a reduced diameter tip portion generally including a needle cannula, but which may include a threaded connection referred to as a Luer connector and an open end. A stopper, generally formed of an elastomeric material, is received in the open end, and a plunger is attached to the stopper for delivery of a medicament, drug or vaccine through the cannula. A medical cartridge has a similar construction, but does not include a plunger. During terminal sterilization, the prefilled syringe or cartridge is placed in an autoclave and steam sterilized for 30 to 50 minutes.

[0006] However, as set forth above, where the barrel of the syringe or cartridge is formed of a cyclic olefin polymer, copolymer or blend, refractive defects are formed in the matrix of the polycycloolefin during steam sterilization. There is, therefore, a need to remove the refractive defects formed in the matrix of the cyclic

WO 02/089860

PCT/US02/13941

-3-

olefin barrel following steam sterilization, particularly where the barrel or component is subject to visual inspection.

SUMMARY OF THE INVENTION

- 5 **[0007]** The method of removing refractive defects formed in the matrix of a clear cyclic olefin component of a medical device during sterilization of this invention begins with steam sterilization, wherein the cyclic olefin component is heated to a first temperature greater than 100°C in the presence of steam for at least 30 minutes to sterilize the cyclic olefin component. As set forth above, it has been found by the
- 10 Applicant that the refractive defects are formed in the matrix of the cyclic olefin component during this steam sterilization step. The next step is to reduce the temperature of the cyclic olefin component to a second temperature of at least 80°C and maintain the second temperature for at least 20 minutes, preferably in a relatively "dry atmosphere" for preferably at least 40 minutes. Alternatively, the temperature of the
- 15 cyclic olefin component may be slowly reduced from the steam sterilization temperature to a second temperature, such as ambient, over an extended period of time such as three hours. This second step removes or dissipates the refractive defects formed in the matrix of the cyclic olefin component, returning the component to its original clear or transparent state.
- 20 **[0008]** One preferred method of this invention is to first heat the cyclic olefin component in the presence of steam in an autoclave at a temperature of between 120°C and 130°C for 30 to 50 minutes. This results in sterilization of the polycycloolefin medical component as described above. The medical component is then removed from the autoclave and transferred to a conventional oven having a
- 25 relatively dry atmosphere and maintaining the second temperature for preferably at least 40 minutes. Alternatively, the entire procedure may be performed in an autoclave, wherein the medical component is first steam or terminally sterilized as described above, then the introduction of water or steam to the autoclave is stopped and the autoclave is preferably vented to reduce the humidity in the autoclave to generally
- 30 ambient humidity, preferably less than 70% or more preferably less than 50% relative humidity, and the medical component is maintained at the second temperature for at

WO 02/089860

PCT/US02/13941

-4-

least 20 minutes, more preferably at least 40 minutes. Although not preferred from a commercial processing standpoint, it has been found by the applicant that it is also possible to remove the refractive defects by turning off the autoclave and allowing the component to slowly cool to ambient temperature without venting the autoclave.

5 **[0009]** As stated above, the reasons why refractive defects form in the matrix of a component formed of a polycycloolefin during steam sterilization is not fully understood. It is believed, however, that moisture may be absorbed or adsorbed into the polycycloolefin during steam sterilization. In view of the fact that the refractive defects appear to be in the matrix of the polycycloolefin, it is believed that
10 moisture may be absorbed by the polycycloolefin during steam sterilization. Thus, in the preferred method of removing refractive defects formed in the matrix of a clear cyclic olefin component of this invention, the temperature of the cyclic olefin component is maintained at a temperature of at least 70°C following steam sterilization.

15 **[0010]** The preferred temperature for the second step of the method of this invention, wherein the polycycloolefin component is maintained at the second temperature, preferably at a reduced humidity, will depend upon the component. Where the polycycloolefin component is a container or a delivery device, such as a medical vial, syringe or cartridge filled with a liquid, such as a medicament, drug or vaccine, the second temperature should be less than 100°C to prevent boiling of the
20 liquid. However, where the polycycloolefin component is dry, the second temperature may be between 80°C and 125°C.

25 **[0011]** As used herein, the terms "cyclic olefin" and "polycycloolefin" are intended to broadly cover cyclic olefin polymers, copolymers and polymer blends and which may also include various additives. However, as discussed below, it has also been found more difficult to remove refractive defects from certain cyclic olefin polymers than others. As discussed further below, the method of this invention has been found to be particularly advantageous for removing refractive defects from cyclic olefin polymer blends as disclosed, for example, in U.S. Patent No. 5,468,803 of Nippon Zeon Co. Ltd.

WO 02/089860

PCT/US02/13941

-5-

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

- [0012] Figure 1 is a flow chart of one embodiment of the method of this invention;
- 5 [0013] Figure 2 schematically illustrates filling a conventional syringe barrel;
- [0014] Figure 3 schematically illustrates insertion of the stopper and plunger assembly;
- 10 [0015] Figure 4 schematically illustrates steam sterilization in an autoclave, for example;
- [0016] Figure 5 schematically illustrates the final step in the method illustrated in Figure 1;
- [0017] Figure 6 is a flow chart illustrating an alternative embodiment of the method of this invention;
- 15 [0018] Figure 7 schematically illustrates a step in the method of Figure 6; and
- [0019] Figure 8 schematically illustrates the final step in the method of Figure 6.

DETAILED DESCRIPTION OF A PREFERRED EMBODIMENT

- 20 [0020] As set forth above, the method of this invention relates to the removal or elimination of refractive defects in the matrix of a component of a medical device formed of a clear cyclic olefin polymer, copolymer or polymer blend. The method of this invention is particularly adapted for medical storage or delivery devices including vials, syringes, cartridges and the like, wherein the vial or barrel is formed of
- 25 a cyclic olefin polymer, copolymer or polymer blend which requires steam sterilization, particularly including terminal sterilization where the content of the medical storage or delivery device is visually inspected following terminal sterilization. As will be understood from the following description, however, the method of this invention may also be utilized to remove refractive defects in the matrix of any component of a
- 30 medical device formed of a clear polycycloolefin following steam sterilization.

WO 02/089860

PCT/US02/13941

-6-

[0021] Figures 1 to 5 illustrate one embodiment of the method of this invention with terminal sterilization of a prefilled syringe assembly. As set forth above, however, the same method can be used for other medical storage or transfer devices including cartridges, vials, etc. In the method disclosed, the syringe barrel 20 is filled with a predetermined volume of liquid 22, such as a saline solution, medicament, drug or vaccine as shown in Figure 2. The disclosed embodiment of the syringe barrel includes an integral reduced diameter tip portion 24 having a threaded end 26 which receives a cap 28 sealing the end of the tip portion. Alternatively, the tip portion may include a needle cannula adhesively bonded to or threaded onto the end of the reduced diameter tip portion 24, wherein the tip portion is sealed with a needle shield or sheath (not shown). A conventional syringe barrel also includes a flange 30 at the open end 32. Following the filling of the syringe barrel 20 as shown in Figure 2, the open end 32 is sealed with a stopper and plunger assembly through the open end 32 as shown in Figure 3. The plunger and stopper assembly shown in Figure 3 includes a stopper 34 generally formed of an elastomeric material and a plunger 36 fixed to the stopper 34 by a suitable fastening means including adhesive, a threaded connection, etc. forming a sealed syringe assembly as shown in Figure 3.

[0022] The next step in the method of this invention includes steam sterilization in an enclosure 38 as shown in Figure 4, such as the cabinet of an autoclave. As will be understood by those skilled in this art, there are various types of autoclaves wherein steam, superheated steam or hot water and air are introduced into the autoclave cabinet, heating the content of the autoclave to a temperature of greater than 100°C, generally between 120°C and 125°C. Thus, the syringe assembly is heated in the autoclave in the presence of steam to a temperature greater than 100°C or preferably greater than 120°C as shown in Figure 4. The syringe assembly is maintained at the sterilization temperature for at least 20 minutes, more preferably between 30 and 50 minutes, sterilizing the syringe assembly including the liquid 22 in the syringe barrel 20.

[0023] The barrel 20 of the syringe illustrated in the figures is formed of a clear or transparent cyclic olefin. As used herein, the term "cyclic olefin" is intended to broadly cover cyclic olefin polymers, copolymers, and blends. Polycyclicolefins are

WO 02/089860

PCT/US02/13941

-7-

also known as polycycloolefins. As set forth above, refractive defects are formed in the matrix of the cyclic olefin barrel 20 during steam sterilization in the form of a haze, microvoids, sparkles, inclusions or irregularities. These refractive defects interfere with visual inspection of the liquid 22 in the barrel 20, particularly visual inspection of the liquid for particulates. Health care workers may also reject a prefilled syringe where the liquid 22 appears cloudy because of the refractive defects in the matrix of the polycycloolefin barrel 20. It is therefore very desirable to remove these refractive defects from the clear cyclic olefin barrel 20.

[0024] The method of removing the refractive defects in the polycycloolefin barrel 20 then includes heating the prefilled syringe at a second temperature preferably less than the boiling temperature of the liquid 22 in the barrel or less than 100°C preferably at a reduced humidity compared to the humidity of the autoclave. One method of performing this step is to remove the syringe assembly from the autoclave 38 and place the syringe assembly in a conventional oven or other heated enclosure having a relatively low humidity as shown at 40 in Figure 5. The syringe assembly is then maintained at the second temperature for at least 20 minutes or the temperature is slowly reduced such that the temperature of the syringe assembly is maintained above 70°C for at least 40 minutes. It has been found that the temperature in the second enclosure 40 should be maintained at least 80°C preferably for at least 40 minutes to substantially fully remove the refractive defects formed in the matrix of the clear cyclic olefin barrel 20. Thus, the preferred range of temperatures in the second enclosure 40 is between about 80°C and 100°C for a prefilled syringe following terminal sterilization.

[0025] Figure 6 illustrates an alternative method of this invention, wherein the steam sterilization and removal of the refractive defects is performed in the autoclave. This method first includes filling the syringe barrel 20 with a liquid 22 as shown in Figure 2 and described above. The syringe barrel is then sealed with a stopper 34 as shown in Figure 4 as described above. Next, prefilled syringe assembly is steam sterilized in an autoclave 38, for example, as described above in regard to Figure 4. Next, the autoclave is vented by opening vent 40 to remove the steam as schematically illustrated in Figure 7 and the water or steam lines to the autoclave are

WO 02/089860

PCT/US02/13941

-8-

shut off. Finally, the prefilled syringe assembly is heated at the second temperature, preferably between 80°C and 100°C as described above in the autoclave 38 as shown in Figure 8. The syringe assembly is thus heated in a relatively dry atmosphere, preferably having a relative humidity of less than 50% for at least 20 minutes, or more preferably at least 40 minutes. Alternatively, the autoclave is turned off and the prefilled syringe is permitted to slowly cool to ambient without venting such that the syringe is maintained at a temperature greater than 70°C for at least 40 minutes.

[0026] As set forth above, the method of this invention may also be utilized to remove refractive defects formed in the matrix of a clear olefin component of a medical storage or transfer device, wherein the medical storage or delivery device is not prefilled. For example, the method of this invention might be used to remove refractive defects in a cyclic olefin syringe barrel, cartridge or vial following steam sterilization. Where the medical storage or delivery device does not include a liquid, the second temperature may be greater than 100°C, wherein the dry cyclic olefin component is heated in a relatively dry atmosphere as described above. In this method, the preferred range for the second temperature is between 80°C and 127°C. As will be understood, however, there are other methods of sterilizing dry medical components which do not require steam. Therefore, the method of this invention is most preferred for terminal sterilization of prefilled medical components which requires terminal steam sterilization.

[0027] As set forth above, the method of this invention is particularly adapted for removing refractive defects formed in the matrix of a clear cyclic olefin component of a medical device. It has been found, however, that the method of this invention is particularly suitable for removing refractive defects formed in the matrix of a clear cyclic olefin thermoplastic such as Zeonex™ available from Zeon Chemicals of Louisville, Kentucky. The cyclic olefin thermoplastic utilized in the test conducted by the Applicant was Zeonex 690R. It is understood that Zeonex™ is a polymer composition including a thermoplastic norbornene polymer or norbornene polymer blend with a rubber-like polymer as set forth in U.S. Patent No. 5,468,803 and U.S. Patent No. 5,561,208 the disclosures of which are incorporated herein. Although cyclic olefin has been broadly defined above, it has been found by the Applicant that the

WO 02/089860

PCT/US02/13941

-9-

method of this invention was not successful in removing refractive defects in all cyclic olefins. Specifically, the method of this invention did not remove refractive defects formed in the matrix of syringe barrels formed of Topas™, which is a cyclic olefin copolymer with polyethylene available from the Ticona Division of Celanese AG. The reason why this method was not successful with Topas™ cyclic olefin is not presently understood.

[0028] As will be understood by those skilled in this art, various modifications may be made to the method of this invention within the purview of the appended claims. Although the method of this invention was particularly developed for removing refractive defects in a prefilled medical container or delivery device formed of a cyclic olefin copolymer blend following terminal sterilization, the method of this invention may also be utilized for other polycyclicolefin components following steam sterilization. In the preferred embodiment of the method of this invention, the temperature of the cyclic olefin component is maintained at or slowly reduced to a temperature of greater than 70°C prior to heating at the second temperature preferably in a relatively dry atmosphere. As will thus be understood, the step of maintaining the cyclic olefin component at the second temperature may be accomplished either by quickly reducing the temperature from the steam sterilization temperature to the second temperature, such as by moving the component to an oven, or by slowly reducing the temperature in the autoclave for example, whereby the component is maintained at a temperature greater than 70°C or more preferably greater than 80°C for at least 20 minutes or more preferably greater than 30 minutes. The removal of the refractive defects from the clear cyclic olefin component following steam sterilization opens the use of such polymers for medical containers and delivery devices, particularly the barrels of syringes and cartridges. Having described the preferred embodiments of the method of this invention, it is now claimed as follows.

WO 02/089860

PCT/US02/13941

-10-

CLAIMS

1. A method of removing refractive defects formed in the matrix of a clear cyclic olefin component of a medical device during sterilization, said method comprising the following steps performed in sequence:
- 5 first heating said cyclic olefin component to a first temperature greater than 100°C in the presence of steam for at least 30 minutes to sterilize said cyclic olefin component; and
- second maintaining the temperature of said cyclic olefin component at a second temperature of at least 80°C for at least 20 minutes to remove said refractive defects from the matrix of said cyclic olefin component.
- 10
2. The method of removing refractive defects formed in the matrix of a clear cyclic olefin component as defined in Claim 1, wherein said method includes maintaining said cyclic olefin component at said second temperature in a dry atmosphere relative to said first heating step.
- 15
3. The method of removing refractive defects in the matrix of a cyclic olefin component as defined in Claim 1, wherein said method includes heating said cyclic olefin component to said first temperature of greater than 100°C in the presence of steam in an autoclave, then removing said cyclic olefin component from said autoclave and transferring said cyclic olefin component to an oven having a relatively dry atmosphere and maintaining said second temperature in said oven for at least 40 minutes.
- 20
4. The method of removing refractive defects in the matrix of a cyclic olefin component as defined in Claim 1, wherein said method includes heating said cyclic olefin component to said first temperature in an autoclave, then reducing the temperature in said autoclave to said second temperature and maintaining said temperature in said autoclave for at least 30 minutes.
- 25
- 30

WO 02/089860

PCT/US02/13941

-11-

5. The method of removing refractive defects in the matrix of a cyclic olefin component as defined in Claim 1, wherein said component is a dry medical container and said method includes heating said dry medical container in the presence of steam in an autoclave, wherein said first temperature is between 120°C to 130°C to
5 sterilize said dry medical container, then reducing said temperature of said dry medical component to said second temperature, wherein said second temperature is between 80°C and 120°C.

6. The method of removing refractive defects in the matrix of a cyclic
10 olefin component as defined in Claim 1, wherein said component is a medical container containing a liquid and said method includes heating said medical container and liquid in the presence of steam in an autoclave for at least 30 minutes, wherein said first temperature is between 120°C to 130°C, and then reducing the temperature of said container and liquid to said second temperature, wherein said second temperature is
15 between 80°C and 100°C.

7. The method of removing refractive defects in the matrix of a cyclic olefin component as defined in Claim 6, wherein said method includes maintaining said medical container and liquid at said second temperature in a relatively dry atmosphere
20 by discontinuing introduction of water into said autoclave.

8. The method of removing refractive defects in the matrix of a cyclic olefin component as defined in Claim 1, wherein said component is a syringe barrel formed of a cyclic olefin polymer or copolymer, said method including sterilizing said
25 cyclic olefin barrel in an autoclave at said first temperature, wherein said first temperature is between 120°C and 130°C, then reducing the temperature to said second temperature, wherein said second temperature is between 80°C and 120°C and maintaining said second temperature.

WO 02/089860

PCT/US02/13941

-12-

9. The method of terminally sterilizing a syringe or cartridge assembly having a barrel formed of a cyclic olefin polymer, copolymer or blend containing a liquid, comprising the following steps performed in sequence:
- filling said syringe or cartridge barrel with a liquid and sealing an open
5 end of said barrel with a stopper;
heating said syringe or cartridge assembly in an autoclave in the presence of steam to a first temperature greater than 100°C, sterilizing said syringe or cartridge assembly; and
10 reducing the temperature of said syringe assembly to a second temperature of between 80°C and less than 100°C and maintaining said second temperature for at least 20 minutes, thereby removing refractive defects formed in the matrix of said syringe or cartridge barrel formed during sterilization.
10. The method of terminally sterilizing a syringe assembly as defined in
15 Claim 9, wherein said method includes heating said syringe assembly at said second temperature in a dry atmosphere.
11. The method of terminally sterilizing a syringe assembly as defined in
20 Claim 10, wherein said method includes transferring said syringe assembly from said autoclave to an oven having a relatively low humidity and maintaining said second temperature of syringe assembly in said oven for at least 40 minutes.
12. The method of terminally sterilizing a syringe assembly as defined in
25 Claim 10, wherein said method includes reducing the humidity and temperature of said syringe assembly in said autoclave to said second temperature and maintaining said second temperature in said autoclave for at least 30 minutes.
13. The method of terminally sterilizing a syringe assembly as defined in
30 Claim 9, wherein said method includes heating said syringe assembly in said autoclave to said first temperature, wherein said first temperature is between 120°C and 130°C,

WO 02/089860

PCT/US02/13941

-13-

then reducing the temperature of said syringe assembly to said second temperature and maintaining said second temperature for at least 30 minutes in a dry atmosphere.

14. A method of terminally sterilizing a medical container or delivery device
5 formed of a clear cyclic olefin polymer or copolymer and removing refractive defects formed in the matrix of the cyclic olefin medical container formed during sterilization, comprising the following steps performed in sequence:

heating said cyclic olefin container or delivery device in an autoclave in
the presence of steam to a first temperature greater than 120°C for at least 20 minutes,
10 thereby sterilizing said cyclic olefin container or delivery device; and

reducing the humidity of said cyclic olefin container or delivery device
and maintaining a second temperature less than 120°C and maintaining said cyclic
olefin container or delivery device at said second temperature at a reduced humidity for
at least 20 minutes, thereby removing refractive defects formed in the matrix of they
15 cyclic olefin container or delivery device during sterilization.

15. The method of terminally sterilizing a medical container or delivery
device as defined in Claim 14, wherein said method includes maintaining said cyclic
olefin container or delivery device at said second temperature in a dry atmosphere at
20 said second temperature, wherein said second temperature is between 80°C and 120°C.

16. The method of terminally sterilizing a medical container or delivery
device as defined in Claim 14, wherein said method includes removing said cyclic
olefin container or delivery device from said autoclave and transferring said cyclic
25 olefin container or delivery device to an oven having a relatively dry atmosphere and
maintaining said second temperature of said cyclic olefin container or delivery device
in said oven, wherein said second temperature is between 80°C and 120°C for at least
40 minutes.

30 17. The method of terminally sterilizing a medical container or delivery
device as defined in Claim 14, wherein said medical container contains a liquid and

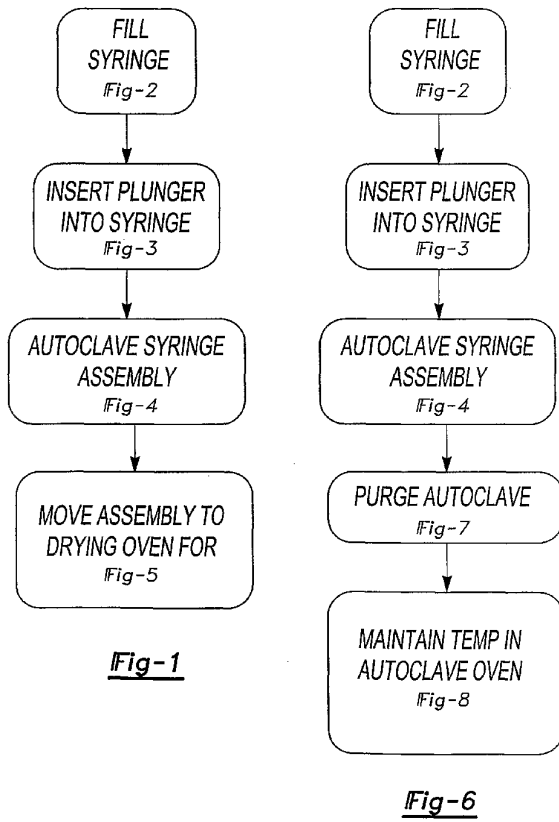
WO 02/089860

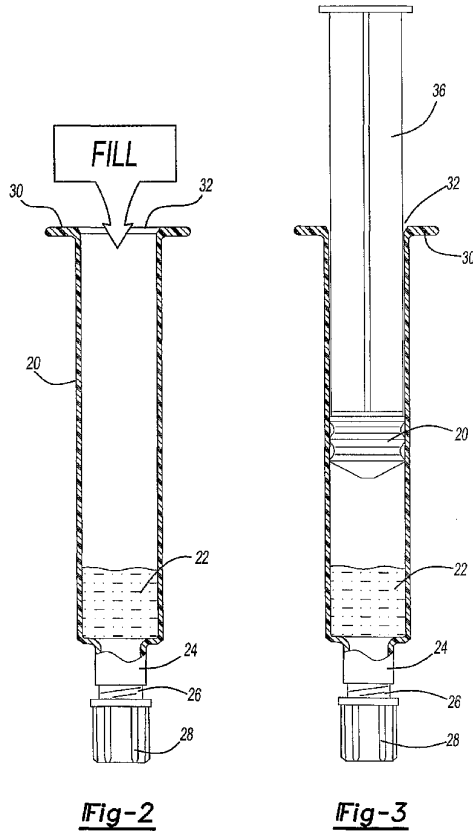
PCT/US02/13941

-14-

wherein said method includes reducing the temperature of said cyclic olefin container to said second temperature, wherein said second temperature is between 80°C and less than 100°C.

- 5 18. The method of terminally sterilizing a medical container or delivery device as defined in Claim 14, wherein said method includes maintaining said cyclic olefin container in said autoclave and reducing the humidity and temperature to said second temperature in said autoclave.
- 10 19. The method of terminally sterilizing a medical container and delivery device as defined in Claim 14, wherein said medical container is a syringe barrel formed of a clear cyclic olefin polymer or copolymer and said method includes filling said syringe barrel with a liquid and sealing an open end of said syringe barrel with a stopper forming a syringe assembly, then heating said syringe assembly in said
15 autoclave to said first temperature, wherein said first temperature is between 120°C and 130°C, then reducing the temperature of said syringe assembly to said second temperature, wherein said second temperature is between 80°C and less than 100°C and maintaining said second temperature for at least 30 minutes.
- 20 20. The method of terminally sterilizing a medical container or delivery device as defined in Claim 19, wherein said method includes maintaining said second temperature of said cyclic olefin container or delivery device at a relative humidity of less than 50 percent.





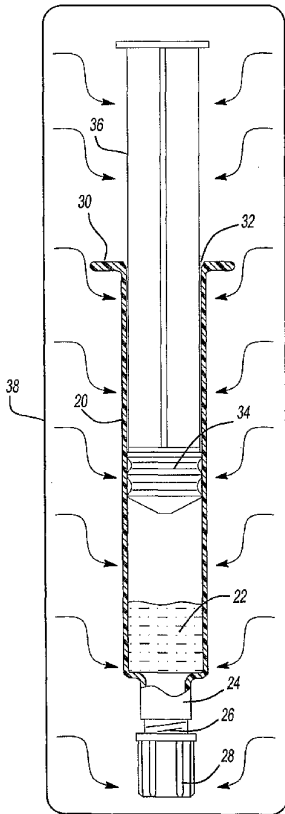


Fig-4

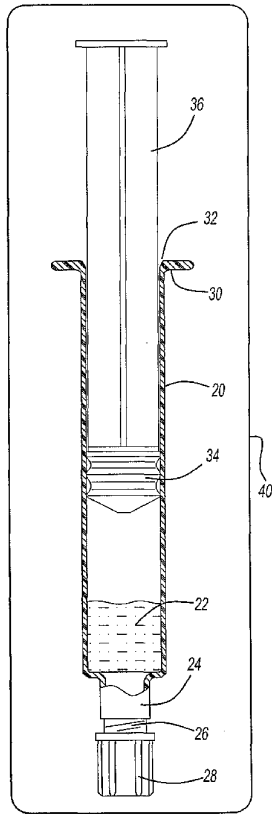
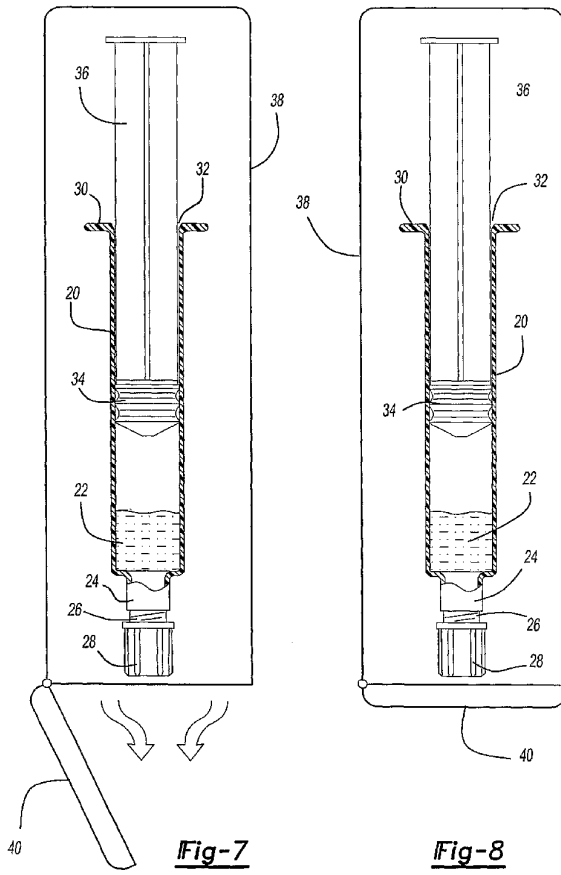


Fig-5



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		PCT/US 02/13941
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61L2/07 A61L2/26 A61M5/00 B65B55/02 C08F6/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61L A61M B65B C08F		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 559 146 A (NIPPON ZEON CO) 8 September 1993 (1993-09-08) cited in the application page 4, line 13 - line 42	1-20
A	EP 0 418 079 A (AUTOMATIC LIQUID PACKAGING) 20 March 1991 (1991-03-20) claims	1-20
A	US 6 193 688 B1 (BALESTRACCI ERNEST ET AL) 27 February 2001 (2001-02-27) column 2, line 29 - line 32; claim 2	1-20
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed **I* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone **A* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *S* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 July 2002		Date of mailing of the international search report 31/07/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5616 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Jochheim, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

patent family members

PCT/US 02/13941

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0559146	A	08-09-1993	CA 2098032 A1	10-12-1994
			JP 3189364 B2	16-07-2001
			JP 5247324 A	24-09-1993
			JP 5317411 A	03-12-1993
			JP 6197965 A	19-07-1994
			EP 0559146 A1	08-09-1993
			US 5468803 A	21-11-1995
			US 5561208 A	01-10-1996
			DE 69330320 D1	19-07-2001
			DE 69330320 T2	21-03-2002
			EP 0418079	A
DE 69004642 D1	23-12-1993			
DE 69004642 T2	11-05-1994			
EP 0418079 A1	20-03-1991			
JP 3176912 B2	18-06-2001			
JP 3237980 A	23-10-1991			
US 6193688	B1	27-02-2001	NONE	

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100088915

弁理士 阿部 和夫

(72)発明者 ケヴィン ジー . ヘッツラー

アメリカ合衆国 07871 ニュージャージー州 スパルタ ボールダー リッジ クロッシン
グ 20

Fターム(参考) 4C058 AA12 BB05 CC02 CC05 CC07 DD11

4C066 AA09 BB01 CC01 DD08 EE06 EE14 HH02 PP02