

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 164584 B

Patentdirektoratet  
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1842/86

(51) Int.Cl.5

B 65 B 55/02  
A 61 L 2/26

(22) Indleveringsdag: 22 apr 1986

(41) Alm. tilgængelig: 28 mar 1987

(44) Fremlagt: 20 jul 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 27 sep 1985 JP 214350/85

(71) Ansøger: \*NISSHO CORPORATION; Osaka-shi; 9-3; Horjo-nishi 3-chome; Oyodo-ku, JP

(72) Opfinder: Toshiaki \*Masuda; JP, Hitoshi \*Omiya; JP, Kiyoshi \*Fukui; JP

(74) Fuldmægtig: Kontor for Industriel Eneret

(54) **Bestrålingssteriliseret, emballeret medicinsk indretning**

(56) Fremdragne publikationer

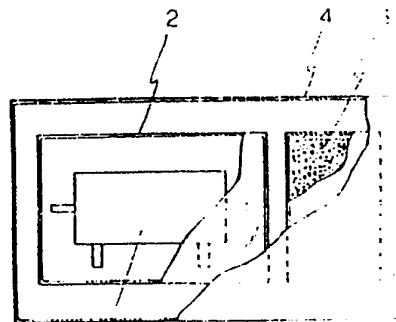
FIG. 1

1842-86

(57) Sammendrag:

1842-86

Emballeret medicinsk indretning omfattende en medicinsk indretning indeholdt i en steril pose og indesluttet i en indpakning fremstillet af oxygenimpermeabelt materiale. Posen, som er gaspermeabel og forseglet, er bestrålingssteriliseret med sit indhold, samt indesluttet i indpakningen sammen med et afokideringsmiddel. Den emballerede medicinske indretning afgiver ingen lugt ved udpakning og er fri for styrkesvækkelse af dens plastikdele.



DK 164584 B

Opfindelsens baggrund

Den foreliggende opfindelse angår en bestrålingssteriliseret, emballeret medicinsk indretning. Nærmere bestemt angår opfindelsen en emballeret medicinsk indretning forsynet med deodoriseringsmidler indrettet til at forhindre afgivelse af lugt ved udtagning af den bestrålingssteriliserede medicinske indretning fra en steril indpakning.

Som metode til sterilisering af medicinske indretninger anvendes i vidt omfang sterilisering med gammastråler i de senere år, især i området for medicinske engangsindretninger. For at bibeholde steriliteten op til brugstidspunktet er sådanne medicinske engangsindretninger normalt forseglede i en steril pose og derefter steriliseret med gammastråler i posen. Imidlertid vil bestrålingen med gammastråler på grund af tilstedeværelsen af ilt i posen påvirke ilten til dannelse af ozon, en allotrop af ilt, og følgelig frembringe den såkaldte gammalugt, som anses at være forbundet med ozonen. Denne duft afgives ved åbningen af den sterile pose ved udtagelsen af den medicinske indretning og giver brugeren af indretningen en ubehagelig fornemmelse.

Endvidere er medicinske engangsindretninger for det meste fremstillet af et plastmateriale og kan lide af reduceret styrke på grund af oxidering med tiden. Især ved tør bestrålingssterilisering i en gasatmosfære, hvor overfladen af plastmaterialet er udsat for luftens påvirkning, vil tilstedeværelsen af strålingspåvirket ilt fremme oxidering af plastmaterialet med tiden ved høje temperaturer, hvorved der afledes en formindskelse af styrken.

Med henblik på de nævnte problemer har opfinderne gennemført en intensiv forskning og fundet at disse problemer alle kan føres tilbage til tilstedeværelsen af oxygen. Følgelig har de søgt midler til eliminering af oxygenen.

Formålet med den foreliggende opfindelse er at tilvejebringe en emballeret, medicinsk indretning, som ikke afgiver duft ved udpakningen og som er fri for aftagende styrke i plastikdelene.

Dette og andre formål med opfindelsen fremgår af den følgende beskrivelse.

### Sammenfatning af opfindelsen

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer en emballeret medicinsk indretning omfattende en medicinsk indretning indeholdt i en steril pose og indeholdt i en indpakning fremstillet af oxygenimpermeabelt materiale, og er ejendommelig ved at posen, som er gaspermeabel og forseglet, er bestrålingssteriliseret med sit indhold, samt indeholdt i indpakningen sammen med et afoxideringsmiddel.

### 10 Kort beskrivelse af tegningen

Fig. 1 er en skematisk afbildning, der viser en emballeret medicinsk indretning ifølge opfindelsen.

### Detaljeret beskrivelse

15 I henhold til den foreliggende opfindelse er bestrålingssteriliseringen fortrinsvis sterilisering med gammastråler og afoxideringsmidlet er fortrinsvis et, som er baseret på aktiveret jernoxid. Den medicinske indretning, hvortil den foreliggende opfindelse kan anvendes med fordel, indbefatter en blodbehandlingsindretning med hul fibre, især en blodbehandlingsindretning, som anvender en membran af celluloseacetathul fibre, som generelt anses for at være inkompatible med tør bestrålingssterilisering. Det oxygenimpermeable materiale er fortrinsvis et laminat af polyester, aluminium og polyætylen.

25 I henhold til den foreliggende opfindelse forsegles den medicinske indretning i en steril pose, som efter bestrålingssterilisering forsegles hermetisk i en indpakning af oxygenimpermeabelt materiale sammen med et afoxideringsmiddel. Af denne grund er der i det væsentlige ingen infiltration af oxygen fra omgivelserne og selv den oxygen, som er indespærret under emballeringen, absorberes af det indsluttede afoxideringsmiddel. Inden i indpakningen kan der derfor bibeholdes en iltfattig tilstand, således at dannelsen af lugt og ældning af styrken på den medicinske indretning med held kan forhindres.

35 Endvidere vil oxygenen og ozonen, som er til stede i den sterile pose, og oxygenen, som gradvis afgives fra den

medicinske indretning, bliver også absorberet.

Yderligere er indtrængning af oxygen fra omgivelserne forhindret næsten fuldstændigt, eftersom indpakningen er fremstillet af et oxygenimpermeabelt materiale og derfor kan en  
5 oxygenfri tilstand inden i indpakningen bibeholdes gennem et langt tidsrum.

En foretrukken udførelsesform i henhold til opfindelsen skal beskrives under henvisning til tegningen.

På fig. 1 omfatter den emballerede medicinske indretning ifølge opfindelsen en medicinsk indretning 1, såsom en  
10 hulfiberblodbehandlingsindretning forseglet i en steril pose 2 og yderligere hermetisk forseglet sammen med et afoxideringsmiddel 3 i en indpakning 4. Det vil sige, at den medicinske indretning 1 først forsegles i en steril pose 2 og derefter  
15 efter sterilisering med gammastråler forsegles hermetisk i en indpakning 4 sammen med afoxideringsmidlet 3.

Den sterile pose 2 er en gaspermeabel steril pose og indpakningen 4 er fremstillet af et oxygenimpermeabelt materiale. Grunden til anvendelsen af en sådan gaspermeabel pose som  
20 steril pose er at hvis der anvendtes en gasimpermeabel steril pose, så ville, selvom forseglingen blev udført under oxygenfri forhold, oxygenen i selve den medicinske indretning gradvist frigives og blive opsamlet inden i den sterile pose, og som det fremgår af erfaringen vil styrken af den medicinske  
25 indretning aftage, især ved høje temperaturer.

I henhold til opfindelsen forstås der med udtrykket "steril pose" en pose, som udsættes for steriliseringsbehandlingen i en tilstand, hvor den medicinske indretning findes  
30 deri og som har vægge, gennem hvilke bakterier ikke kan passere. Den sterile pose kan være gaspermeabel på hele dens overflade eller på dele deraf.

Eksempler på sterile poser omfatter følgende: (1) en pose, hvis to sider er fremstillet af en lamineret polyesterpolyætylenfilm og som har en eller flere gaspermeable dele,  
35 hvor en eller flere åbninger er fremstillet i den laminerede film og hvor åbningerne er overdækket med en polyætylenfiber-vlies eller med træfrit papir. (2) en pose, hvor den ene side er fremstillet af et træfrit papir eller en polyætylenfiber-vlies, og hvor den anden side er fremstillet af en lamineret

polyester-polyætylenfilm. (3) en pose, hvis to sider er fremstillet af træfrit papir eller en polyætylenfibervlies.

Grunden til anvendelsen af en indpakning fremstillet af oxygenimpermeabelt materiale er at forhindre indtrængning af oxygen fra de ydre omgivelser og følgelig at sikre en lang effektiv levetid af afoxideringsmidlet. Eksempler på indpakninger anvendt ifølge opfindelsen omfatter et laminat bestående af en ydre polyesterfilm, en mellemliggende aluminiumfolie (eller en aluminiumbelægning) og en indvendig polyætylenfilm, et laminat bestående af en ydre polyesterfilm, en mellemliggende polyætylenfilm, en mellemliggende aluminiumfolie (eller aluminiumbelægning) og en indvendig polyætylenfilm, et laminat bestående af en ydre biaksialt orienteret polypropylenfilm, en mellemliggende ætylenvinylalcohol-copolymerfilm og en indvendig polyætylenfilm, et laminat bestående af en ydre vinylonfilm med en polyvinylidenkloridbelægning på begge sider og en indvendig polyætylenfilm, et laminat bestående af en ydre biaksialt orienteret polyvinylalcoholfilm og en indvendig polyætylenfilm, et laminat bestående af en ydre polyvinylidenkloridbelagt orienteret polypropylenfilm, et laminat bestående af en udvendig polyvinylidenkloridbelagt polyesterfilm og en indvendig polyætylenfilm, et laminat bestående af en ydre polyvinylidenkloridbelagt orienteret nylonfilm og en indvendig polyætylenfilm, et laminat bestående af en ydre polyvinylidenkloridbelagt cellofan og en indvendig polyætylenfilm og et laminat bestående af en ydre lamineret højtrykspolystyrenpolyvinylidenkloridpolyætylenfilm og en indvendig uorienteret polypropylenfilm. Fra et omkostnings- og effektivitetssynspunkt er de mest foretrukne eksempler på oxygenimpermeable materialer et laminat bestående af en ydre polyesterfilm, en mellemliggende aluminiumfolie (eller aluminiumbelægning) og en indvendig polyætylenfilm og et laminat bestående af en udvendig polyesterfilm, en mellemliggende polyætylenfilm, en mellemliggende aluminiumfolie (eller aluminiumbelægning) og en indvendig polyætylenfilm.

Steriliseringsmåden kan være enhver bestrålingssterilisering inklusive anvendelsen af gammastråler og anvendelsen af elektronstråler. I forbindelse med den foreliggende opfin-

delse er det imidlertid mere effektivt med sterilisation ved hjælp af gammastråler, som har større indflydelse på styrken af den medicinske indretning, eftersom effekten af den foreliggende opfindelse, som omfatter forsegling af en medicinsk indretning i en oxygenimpermeabel indpakning sammen med et afoxideringsmiddel, er betydeligt forbedret specielt når problemet med reduceret styrke af den medicinske indretning på grund af strålingspåvirket oxygen tages i betragtning.

10 Den absorberede dosis anvendt i bestrålingssteriliseringen varierer på arten af den medicinske indretning og arten af bestrålingen. I tilfælde af sterilisering af hulfibreblodbehandlingsindretninger med gammastråler anvendes normalt en dosis på 1,8 - 2,5 Mrad.

15 Eftersom afoxideringsmidlet indesluttet sammen med en medicinsk indretning indeholdt i en gaspermeabel steril pose må det være ugiftigt. Endvidere er afoxideringsmidlet fortrinsvis et, som ikke afgiver gasser (hydrogen, kuldioxid, eller lignende) ved absorbering af oxygen. Af disse årsager er afoxideringsmidlet fortrinsvis et, som er baseret på et 20 aktivt metal eller en metalforbindelse og som har dets reaktivitet styret ved hjælp af en katalysator. Det aktive metal eller den aktive metalforbindelse kan fx være jern, zink, kobber eller tin eller oxider af et af disse metaller, men 25 blandt de for tiden tilgængelige afoxideringsmidler er de jernbaserede at foretrække. Blandt kommercielle afoxideringsmidler af denne type Ageless (et handelsnavn anvendt af Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.). Afoxideringsmidlet er indeholdt i en gaspermeabel pose eller beholder.

30 Ifølge den foreliggende opfindelse er det væsentligt, at posen, som indeholder den medicinske indretning, steriliseres og derefter indpakkes sammen med et afoxideringsmiddel i en oxygenimpermeabel indpakning. Dvs. det må undgås, at en medicinsk indretning forsegles sammen med et afoxideringsmiddel i en gasimpermeabel pose og derefter udsættes for bestrålingssterilisering i en tilstand, hvor afoxideringsmidlet 35 er til stede i posen. Grunden hertil er, at når posen, som

indeholder den medicinske indretning, udsættes for bestrålingssterilisation i en tilstand, hvor afoxideringsmidlet er til stede i posen, forøges D-værdien, som er lig med den absorberede dosis, i hvilken antallet af bakterier reduceres til 1/10 af værdien inden bestrålingen. Denne tendens er især mærkbar i tilfælde af medicinske indretninger, som anvender hul fibre af celluloseacetat, som vist i eksempel 4.

Denne tendens er også observeret i tilfælde af medicinske indretninger, som anvender hul fibre af silikonegummi.

Som en fremgangsmåde til fjernelse af lugte, som dannes inden i den sterile pose, kan det overvejes at forsegle aktivt kul som deodorant sammen med den medicinske indretning, men i betragtning af det forhold, at dette materiale optager mere end ti gange voluminet af et typisk afoxideringsmiddel, at dets deodoriseringseffekt er lille ved høje temperaturer og at det ikke forhindrer en reduktion i styrken med tiden, er anvendelsen af aktivt kul ikke egnet til formålet ifølge opfindelsen.

Med hensyn til de medicinske indretninger, som emballeres i henhold til opfindelsen, kan fremgangsmåden til forhindring af en reduktion af styrken ifølge opfindelsen, som omfatter forsegling af den medicinske indretning indholdt i en gaspermeabel, steril pose i en oxygenimpermeabel indpakning sammen med et afoxideringsmiddel efter bestrålingssterilisering, anvendes ved bestrålingssterilisering af enhver medicinsk indretning, som i princippet er fremstillet af plastmateriale. Fx er den foreliggende opfindelse selvfølgelig effektiv til medicinske indretninger, således at styrketabet vil blive holdt inden for et tolerabelt område selv uden anvendelse af specielle midler til forhindring af en sådan styrkereduktion. Set ud fra et omkostnings- og effektivitetsniveau kan opfindelsen imidlertid fortrinsvis anvendes ved hulfiberblodbehandlingsindretninger, især blodbehandlingsindretninger, som anvender hulfibermembraner af celluloseacetat. Et typisk eksempel på hulfiberblodbehandlingsindretninger omfatter en dialysator som kunstig nyre. Den foreliggende opfindelse kan også med fordel anvendes til kunstige lunger med hulfibermem-

braner af silikonegummi, samt til katetre fremstillet af silikonegummi.

Den foreliggende opfindelse skal beskrives nærmere i det følgende ved hjælp af eksempler. Det må forstås, at den foreliggende opfindelse ikke begrænses til eksemplerne og at forskellige ændringer og modifikationer kan gøres i opfindelsen uden at afvige fra dens ånd og formål.

#### Eksempel 1

10 En dialysator indeholdende et bundt på 8.800 hul fibre af celluloseacetat hver med en effektiv længde på 20 cm, en yderdiameter på 230  $\mu\text{m}$  og en indvendig diameter på 200  $\mu\text{m}$  blev placeret i en gaspermeabel, steril pose, hvis to sider var fremstillet af en lamineret polyester-polyætylenfilm og som havde en spalte på den ene side, hvor spalten var dækket med en polyætylenfibervlies, hvorefter posen blev forseglet. 15 Posen med dialysatoren blev steriliseret ved bestråling med gammastråler med en dosis på 2,5 Mrad. Den steriliserede pose blev indsat sammen med 10 g Ageless som afoxideringsmiddel i en indpakning i form af en pose, som var fremstillet af et laminat bestående af en polyesterfilm med en tykkelse på 12  $\mu\text{m}$ , en aluminiumfolie med en tykkelse på 9  $\mu\text{m}$  og en polyætylenfilm med en tykkelse på 40  $\mu\text{m}$ , hvilke lag var lamineret i nævnte orden, og indpakningen blev varmemeforseglet. 20

25 Deodoriseringseffekten blev bestemt med passende tidsintervaller. Resultaterne er vist i tabel 1. I tabel 1 repræsenterer 1W, 2W og 4W opbevaringsperioder på 1, 2 og 4 uger, respektive. Symbolerne i tabel 1 har følgende betydning:

30 ○ : Ingen mærkbar lugt  
X : Mærkbar lugt

#### Eksempel 2

De samme procedurer som ifølge eksempel 1 blev gentaget bortset fra, at laminatet bestod af en polyesterfilm med en tykkelse på 12  $\mu\text{m}$ , en polyætylenfilm med en tykkelse på 15  $\mu\text{m}$ , en aluminiumfolie med en tykkelse på 9  $\mu\text{m}$  og en polyætylenfilm med en tykkelse på 40  $\mu\text{m}$ , lamineret i den nævnte orden, 35

blev anvendt som indpakning.

Resultaterne er vist på tabel 1.

Sammenlignende eksempler 1 og 2

5 Samme fremgangsmåde som i eksempel blev gentaget bortset fra at der anvendtes 50 g aktivt kul i stedet for Ageless (sammenlignende eksempel 1) eller hverken Ageless eller aktivt kul blev anvendt (sammenlignende eksempel 2).

Resultaterne er vist i tabel 1.

10

15

20

25

30

35

Tabel 1

opbevaringsforhold		ubestrålet	Bestrålet (2.5 Mrad)			
Temp. (°C)	periode		Ex. 1	Ex. 2	Sammenl.Ex. 1 Sammenl.Ex. 2	
40	1 W	○	○	○	○	×
	2 W	○	○	○	○	×
	4 W	○	○	○	×	×
50	1 W	○	○	○	○	×
	2 W	○	○	○	○	×
	4 W	○	○	○	○	×
60	1 W	○	○	○	○	×
	2 W	○	○	○	○	×
	4 W	○	○	○	○	×

Resultaterne ifølge tabel 1 viser at anvendelsen af deodoriseringsmiddel frembringer en mærkbar deodoriserings-effekt.

5 Eksempel 3

Samme hul fibre, som er anvendt ifølge eksempel 1, blev steriliseret og indpakket på samme måde som i eksempel 1. Ældningen i styrken af hul fibre blev bestemt. Resultaterne er vist i tabel 2. I tabel 2 er hver styrkeværdi udtrykt som en gennemsnitsværdi  $\pm$  standardafvigelsen for ti hul fibre.

10

Sammenlignende eksempel 3

Samme procedurer som ifølge eksempel 3 blev gentaget bortset fra at der ikke blev anvendt afoxideringsmiddel. Resultaterne er vist i tabel 2.

15

20

25

30

35

Tabel 2

opbevarings- forhold		ubestrålet			bestrålet			(2.5 Mrad)		
					Ex. 3			sammenl. Ex. 3		
		Temp. (°C)	Periode	Trækspæn- ding ved brud (g/fiber)	Brudfor- længelse %	Trækspæn- ding ved brud (g/fiber)	Brudfor- længelse %	Trækspæn- ding ved brud (g/fiber)	Brudfor- længelse %	
40	1 W	76 ± 13	80 ± 11	76 ± 10	82 ± 13	75 ± 6	81 ± 12			
	2 W	78 ± 10	81 ± 10	77 ± 8	79 ± 8	61 ± 8	73 ± 10			
	4 W	77 ± 11	79 ± 12	77 ± 10	80 ± 10	55 ± 7	72 ± 14			
50	1 W	78 ± 12	80 ± 10	77 ± 8	80 ± 12	70 ± 5	75 ± 8			
	2 W	77 ± 11	79 ± 13	78 ± 6	81 ± 10	58 ± 7	72 ± 13			
	4 W	79 ± 10	79 ± 7	76 ± 10	79 ± 12	49 ± 8	70 ± 10			
60	1 W	78 ± 12	80 ± 10	76 ± 12	79 ± 9	58 ± 7	73 ± 8			
	2 W	76 ± 10	80 ± 6	76 ± 8	80 ± 12	42 ± 5	67 ± 10			
	4 W	77 ± 15	79 ± 11	75 ± 10	79 ± 8	31 ± 6	50 ± 12			

Resultaterne ifølge tabel 2 viser, at anvendelsen af et afoxideringsmiddel væsentligt bidrager til at forhindre en reduktion i styrken på grund af ældning af hulfibrene.

5 Eksempel 4

Samme dialysator som anvendt i eksempel 1 blev placeret i samme sterile pose som anvendtes ifølge eksempel 1 og blev bestrålet med gammastråler. D-værdien blev bestemt med hensyn til *Bacillus pumilus* ATCC 27142. Resultaterne er vist i tabel 3.

10 Samme procedurer som ovenfor blev gentaget med en dialysator, der anvendte hul fibre af polypropylen eller en kunstig lunge, som anvendte hul fibre af silikonegummi. Resultaterne er også vist i tabel 3.

15

Sammenlignende eksempel 4

Samme procedurer som ifølge eksempel 4 blev gentaget bortset fra at hver medicinsk indretning blev placeret sammen med Ageless i samme oxygen-impermeable indpakning som anvendes ifølge eksempel 1 og derefter udsat for bestråling med gammastråler. Resultatet er vist i tabel 3.

20

Tabel 3

25

Hulfiber- materiale	D-værdi (Mrad)	
	Ex. 4	Sammenl. Ex. 4
Celluloseacetat	0,213	0,405
Polypropylen	0,197	0,210
Silikonegummi	0,167	0,258

30

35

Resultaterne ifølge tabel 3 afslører, at bestrålingen med gammastråler med tilstedeværelse af et afoxideringsmiddel medfører en betydelig forøgelse i D-værdien, især ved celluloseacetathul fibre. Det er derfor ønskeligt, at bestrålingen med

gammastråler udføres uden tilstedeværelse af et afoxideringsmiddel.

5 Ud over elementerne og ingredienserne anvendt i eksemplerne kan andre elementer og ingredienser anvendes i eksemplerne som beskrevet i beskrivelsen til opnåelse af i det væsentlige de samme resultater.

10 Det fremgår af den ovenstående beskrivelse, at eftersom opfindelsen omfatter forsegling af en medicinsk indretning indeholdt i en gaspermeabel steril pose, som igen er indpakket i en oxygenimpermeabel indpakning sammen med et afoxideringsmiddel, vil oxygen blive elimineret såvel fra indpakningen som fra den sterile pose og gør det yderligere af med den oxygen, som gradvis afgives fra den medicinske indretning.

15 Endvidere er der i det væsentlige ingen indtrængning af ydre oxygen, eftersom indpakningen er fremstillet af oxygenimpermeabelt materiale, således at afoxideringsmidlet kan beholde dets funktion over et længere tidsrum.

20

25

30

35

## P a t e n t k r a v

-----

1. Emballeret medicinsk indretning omfattende en medicinsk indretning indeholdt i en steril pose og indesluttet i en indpakning fremstillet af oxygenimpermeabelt materiale, k e n d e t e g n e t ved, at posen, som er gaspermeabel og forsegllet, er bestrålingssteriliseret med sit indhold, samt indesluttet i indpakningen sammen med et afoxideringsmiddel.
2. Emballeret medicinsk indretning ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at bestrålingssteriliseringen er en tør proces i en gasformig atmosfære.
3. Emballeret medicinsk indretning ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at bestrålingssteriliseringen er foretaget med gammastråler.
4. Emballeret medicinsk indretning ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at afoxideringsmidlet er aktiveret jernoxid.
5. Emballeret indretning ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den medicinske indretning er en blodbehandlingsindretning med hule fibre.
6. Emballeret medicinsk indretning ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t ved, at blodbehandlingsindretningen er et dialyseapparat med en hulfibermembran af hule fibre.
7. Emballeret indretning ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t ved, at hulfiberblodbehandlingsindretningen er en kunstig lunge, der anvender hulfibre af silikonegummi.
8. Emballeret medicinsk indretning ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den oxygenimpermeable indpakning er et laminat af polyester, aluminium og polyætylen.
9. Emballeret indretning ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den oxygenimpermeable indpakning er et laminat af polyester, polyætylen, aluminium og polyætylen.

FIG. 1

