

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 803**

51 Int. Cl.:

A61J 1/05 (2006.01)

A61M 5/145 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.07.2012** **PCT/IB2012/053827**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.02.2013** **WO13021303**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.07.2012** **E 12758635 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017** **EP 2741726**

54 Título: **Recipiente para almacenar un medicamento tal como insulina**

30 Prioridad:

10.08.2011 EP 11177173

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

17.10.2017

73 Titular/es:

DEBIOTECH S.A. (100.0%)

Av. de Sévelin 28

1004 Lausanne, CH

72 Inventor/es:

BIANCHI, FRANÇOIS

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 637 803 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Recipiente para almacenar un medicamento tal como insulina

Campo de la invención

La invención se refiere a recipientes médicos, en particular, recipientes para almacenar insulina.

5 Estado de la Técnica

Actualmente hay disponibles varios dispositivos de infusión de insulina en el mercado. Se describe la primera generación de tubos y recipientes desechables de tipo jeringa, por ejemplo, en las Patentes de EE.UU n° 2.631.847, 3.771.694, 4.657.486 y 4.544.369. Generalmente, los recipientes de esos dispositivos son de forma simétrica, redonda y tubular, y tienen paredes rígidas para permitir el movimiento suave del pistón de bomba (émbolo) y para mantener un sellado apropiado.

Los dispositivos relativamente voluminosos deben cargarse en un bolsillo del paciente o sujetarse a la correa del paciente. Consecuentemente, el tubo de suministro de fluido es largo, normalmente más largo de 60 cm, para permitir la inserción de la aguja en lugares remotos del cuerpo. Esos dispositivos de suministro de fluido voluminosos incómodos con tubos largos no son populares entre la mayoría de los usuarios de insulina diabética, debido a que esos dispositivos interfieren con actividades normales, tales como dormir y ejercitarse. Adicionalmente, el efecto de la imagen proyectada en el cuerpo del adolescente es inaceptable entre adolescentes.

Para evitar limitaciones de entubado, se ha desarrollado una segunda generación de bombas. Esas bombas incluyen una carcasa que tiene una superficie inferior adaptada para acoplarse a la piel del usuario, un recipiente dispuesto dentro de la carcasa y una aguja de inyección adaptada para estar en comunicación de fluido con el recipiente. Esos dispositivos adheridos a la piel típicamente se desechan cada 2-3 días, similarmente a los conjuntos de infusión empleados con las bombas de la primera generación. Se describen tales dispositivos de segunda generación, por ejemplo, en las Patentes de EE.UU n° 4.498.843, 5.957.895, 6.589.229 y 6.740.059. Otras configuraciones de bombas sujetadas en la piel se describen, por ejemplo, en las Patentes de EE.UU n° 6.723.072 y 6.485.461. Los recipientes de tales dispositivos, como los recipientes usados en bombas de primera generación, normalmente son tubulares y similares a la jeringa, requiriendo de ese modo un espacio de ocupación relativamente grande y una carcasa gruesa.

Para satisfacer las restricciones de volumen y coste, se propone una tercera generación de bombas sujetadas en la piel como se describe, por ejemplo, en la Patente de EE.UU n° 7.935.104. En tal unidad dispensadora de parche -la unidad dispensadora de parche incluye dos partes, una parte desechable y una parte reusable. La parte reusable generalmente incluye componentes electrónicos y la parte de medición. La parte desechable generalmente incluye un orificio de entrada para llenar el recipiente para el fluido terapéutico, un filtro que protege un pequeño suministro de medicamento, así como el mecanismo de bombeo y un orificio de salida. Después de conectar las partes reusable y desechable, el dispositivo ensamblado tiene una dimensión muy delgada, haciendo todo el dispositivo barato, ligero y discreto.

Se conoce otro recipiente para almacenar líquidos médicos o farmacéuticos a partir de la Patente Europea EP 2 455 126.

Descripción general de la invención

La invención se refiere a un recipiente polimérico para almacenar insulina, que comprende una cubierta dura y una película flexible, en donde ambos elementos son hechos del mismo material.

40 Para la presente invención, un mismo material es un material que se obtiene a partir de la misma entidad química, el mismo polímero o monómero. Adicionalmente, incluso si el proceso usado para hacer dichos ambos elementos es diferente, dichos elementos tienen al menos una misma característica.

Como un ejemplo no limitativo, si un mismo monómero forma después de la polimerización una serie de cadenas, puede presentar diferentes propiedades mecánicas que el mismo monómero polimerizado que forma una red. En esta invención consideramos esos dos materiales como el mismo material.

Ventajosamente la cubierta dura está hecha de una sola capa.

La rigidez de la cubierta dura y la flexibilidad de la película pueden obtenerse de diferentes formas, en donde algunas se describen en el presente documento. Por ejemplo, la película flexible puede fabricarse según un proceso que consiste en la preparación de una mezcla de un material polimérico rígido con una formulación elastomérica del mismo material.

El recipiente, según la invención, puede usarse ventajosamente como una combinación de recipiente de fluido terapéutico con un dispositivo de infusión de parche cutáneo portátil para terapia de diabetes con ICIS. En una realización, el recipiente incluye una cubierta dura sobre la cual hay una película flexible termoformada que encaja

estrechamente en la cubierta dura, minimizando el volumen muerto y burbujas de aire durante el procedimiento de llenado realizado por el paciente. La cubierta dura y la película flexible son hechas de polímero de cicloolefina (COC) y garantiza la integridad de la solución del medicamento para el uso previsto.

- 5 Una característica original de este recipiente, en comparación con la tecnología similar existente, consiste en el hecho que la película flexible está compuesta de un material obtenido a partir del mismo polímero que la cubierta dura. Según la invención, para la película, se usa un elastómero de COC como un modificador para COC, para obtener una película flexible con mayor dureza y mayor sostenibilidad. La resistencia de la película se mejora mucho en formulaciones de COC que contienen 25% o menos del elastómero de COC.

En otra realización, el recipiente según la invención es transparente.

- 10 El recipiente preferiblemente tiene un orificio de entrada que permite el llenado y mantiene el sellado y puede llenarse mediante una jeringa, y un orificio de salida protegido por un filtro que se conecta al fluido de suministro de forma tal que evita la retención de burbujas de aire.

- 15 El material del recipiente puede obtenerse a partir de un material con un punto de fusión de baja temperatura permitiendo, de ese modo, la soldadura en caliente y puede resistir alta(s) temperatura(s) que incluyen temperatura(s) de soldadura. El recipiente puede ser suficientemente a prueba de humedad, a prueba de conservante (por ejemplo, fenol, m-cresol) para permitir el almacenamiento de un medicamento que contiene agua y conservantes (por ejemplo, fenol, m-cresol), sin cambios significativos en la potencia de medicamento para la duración total de uso (por ejemplo, 6 a 12 días). La estructura geométrica del recipiente puede permitir un llenado óptimo de fluido y vaciado completo o casi completo con volumen residual mínimo, si es que existe. El recipiente
20 semiflexible de material único se proporciona de forma tal que retiene fluidos y mantiene la estabilidad química de un medicamento y/o conservantes retenidos en el recipiente, y también evita materiales lixiviables. Adicionalmente, la pared delgada del recipiente se adapta para servir como una barrera contra vapor de fluido y es químicamente inerte a la absorción de constituyentes de fluido (por ejemplo, agua, m-cresol, fenol), como se indica por la velocidad de transmisión de vapor de humedad (VTVH) relativamente baja del material de pared. De ese modo, el espesor de las
25 paredes de recipiente debería ser suficiente para permitir una pérdida de fluido máxima de 1,5% por día.

- Por ejemplo, la película flexible puede ser conformada por termoformado y después soldada junto con la cubierta dura que se obtiene por moldeo por inyección, que contiene conjuntos de orificio de entrada y salida sin encolado. Dicha película puede ser conformada en una forma que encaje estrechamente en la forma de la cubierta dura (2) sobre la cual se puede hacer el contacto. La membrana flexible se monta en la cubierta dura durante la fabricación
30 para evitar la retención de burbujas de aire durante el llenado. Además el recipiente montable puede ser esterilizado, por ejemplo, por irradiación gamma y puede ser fabricado por un método de producción que mantiene su biocompatibilidad y que evita el uso de materiales adhesivos tales como cola. El recipiente puede ser soldado y los orificios de entrada y salida pueden conectarse por presión a un mecanismo de bombeo.

Lista de figuras

- 35 La Figura 1 es una vista de despiece de un recipiente.
- La Figura 2 muestra la película flexible (1) montada en la cubierta dura (2).
- La Figura 3 es una vista inferior de la cubierta dura (2) interconectada con el mecanismo de bombeo (7).
- La Figura 4 representa el procedimiento de pruebas descrito en el diagrama de flujo
- La Figura 5 muestra la potencia de insulina de la insulina Aspartato
- 40 La Figura 6 muestra niveles de conservante del m-cresol en insulina Aspartato.
- La Figura 7 muestra niveles de conservante de fenol en insulina Aspartato.
- La Figura 8 representa niveles proteicos de alto peso molecular del Aspartato.
- La Figura 9 muestra niveles de compuestos de Aspartato relacionados con B3Asp+A21 Asp+B3isoAsp.
- Figura 10 muestra el nivel de compuesto de Aspartato relacionado con B28isoAsp.
- 45 La Figura 11 representa la vigilancia de la evaporación para diferentes películas que tienen el mismo espesor y se montan en la cubierta dura.
- La Figura 12 muestra la presión en el recipiente según el volumen infundido.

Lista de elementos:

(1) película flexible,

(2) cubierta dura,

(3) filtro,

(4) orificio de entrada,

(5) orificio de salida,

5 (6) cubierta inferior,

(7) mecanismo de bombeo

Descripción detallada de la invención

La invención se entenderá mejor con los siguientes ejemplos no exclusivos, algunos de los cuales se ilustran.

10 La presente invención propone el uso de copolímeros de cicloolefina (COC) como una clase especial de materiales poliméricos con perfiles de propiedades que pueden variarse en un intervalo amplio durante la polimerización como el material base para producir un recipiente transparente, semiflexible, impermeable hecho de una película suave de una sola capa termoformada y montada en una cubierta dura, hecha con el mismo material, que podría incluir una o más de las siguientes propiedades:

1. Compatible con el ingrediente activo del medicamento (insulina)

15 2. Impenetrable o sustancialmente impenetrable por la pérdida de fluido, por ejemplo, agua y conservantes, por ejemplo, m-cresol, presentes en el fluido contenido;

3. VTVH y espesor adecuados;

4. Propiedades mecánicas que permiten flexibilidad y que sea montable.

5. Esterilizable (por ejemplo, irradiación gamma, vapor, óxido de etileno);

20 6. No lixiviable o sustancialmente no lixiviable;

7. Se puede soldar.

25 La alta transparencia de Topas COC en las regiones visible y cerca de la ultravioleta junto con un índice de refracción de 1,53 (Topas 5013) hace al polímero adecuado para aplicarlo donde la transparencia es necesaria. El Topas COC presenta una combinación única de propiedades - transparencia de vidrio claro, barrera de vapor de agua superior, baja absorción de agua y buena resistencia química a medios acuosos, ácidos y alcalinos y a orgánicos polares. De ese modo, junto con su excelente biocompatibilidad, esos materiales son de particular interés para el empaque primario de dispositivos farmacéuticos y médicos desechables de diagnóstico.

Diseño del recipiente

30 Un posible diseño del recipiente se describe en las figuras. El recipiente incluye un orificio de entrada para el llenado como septo, un filtro para proteger el camino de fluido posterior así como el mecanismo de bombeo que en este caso es un MEMS, y el orificio de salida del conector de cánula. La película flexible también está protegida del contacto mecánico por una cubierta inferior.

La Figura 1 es una vista de despiece de un recipiente que muestra los principales componentes (1) película flexible, (2) cubierta dura, (3) filtro, (4) orificio de entrada, (5) orificio de salida y (6) cubierta inferior.

35 La Figura 2 muestra la película flexible (1) montada en la cubierta dura (2).

Figura 3 es una vista inferior de la cubierta dura (2) interconectada con el mecanismo de bombeo (7) que forma el camino de fluido posterior protegido por el filtro (3) y conectado al orificio de salida (5).

40 En una realización, la película flexible (1) se envuelve en una cubierta dura adicional, en donde dicha cubierta dura adicional contiene aberturas para garantizar el equilibrio de presión entre el interior de dicha cubierta dura adicional y el exterior.

Compatibilidad e integridad del medicamento

El recipiente debería demostrar buena compatibilidad con soluciones de insulina (Aspartato) durante un periodo de 12 días, que representa un margen de seguridad de dos, en comparación con el uso previsto etiquetado (6 días). La compatibilidad del medicamento se evaluará a través de la estabilidad y apariencia.

45 El procedimiento de pruebas se describe en el diagrama de flujo representado en la Fig 4.

La estabilidad objetivo de este estudio es de 6 días, por razones de seguridad el estudio se ha ejecutado durante 13 días para simular el peor escenario a 37 °C. Para la insulina, se han seleccionado dos puntos de muestreo después de 6 y 13 días de incubación.

- 5 Los criterios de aceptación y la referencia para cada prueba para demostrar la integridad del medicamento se listan en la Tabla 1. Los métodos de análisis y tratamiento de datos se realizan usando un protocolo externo y un método validado.

Tabla 1 Criterios de aceptación para pruebas conducidas obtenidas de la Farmacopea Británica 2009 (BP) y del certificado de análisis (COA) del fabricante de insulina.

Estudio	Criterios de aceptación	Unidad
Apariencia*	Clara, líquido sin color, sin partículas	N/A
Contenido de insulina *	90-110	[%]
Contenido de m-cresol*	90-110	[%]
Contenido de fenol*	90-110	[%]
Contenido de HMWP*	≤1,5	[%]
Contenido de B3Asp+A21 Asp+B3isoAsp*	≤5	[%]
Contenido de B28isoAsp*	≤2,5	[%]
Otras impurezas*	≤3,5	[%]

- 10 Los resultados con respecto al contenido de insulina se presentan en la Fig 5, que muestra de forma más precisa la potencia de insulina de la insulina Aspartato. Los resultados para las tres muestras de Unidades Desechables se presentan como porcentajes relativos a una solución estándar; la barra de error es RSD (1,4%) del análisis HPLC. Las líneas de "Farmacopea" son los criterios de aceptación límite (90-110%), otra línea es el Control T a 5 °C (soluciones a granel CTRL0 de la ampolla de insulina) y otra línea es Control T a 37 °C (soluciones a granel CTRL37 de la ampolla de insulina), en donde la insulina se expuso a tensiones térmicas en su empaque original.

15 La solución análoga de insulina contiene conservantes antimicrobianos: Solución de Aspartato-m-cresol (1,72 mg/ml) y fenol (1,5 mg/ml) que podría mantenerse a un nivel suficiente para garantizar la eficiencia antimicrobiana, como se mencionó en la USP (Farmacopea de EE.UU. por sus siglas en inglés).

- 20 La Figura 6 muestra niveles de conservante del m-cresol en insulina Aspartato. Los resultados para las tres muestras de Unidades Desechables se presentan como porcentajes relativos a una solución estándar; la barra de error es RSD (0,8%) del análisis HPLC. Las líneas COA son los criterios de aceptación límite (90-110%), otra línea es el Control T a 5 °C (soluciones a granel CTRL0 de la ampolla de insulina) y otra línea es Control T a 37 °C (soluciones a granel CTRL37 de la ampolla de insulina), en donde la insulina se expuso a tensiones térmicas en su empaque original. La línea discontinua "Microbomba Solo" representa el nivel de m-cresol en la salida de la Microbomba Solo después de 6 días de incubación en condiciones experimentales similares y las líneas discontinuas "USP" representan el nivel de eficacia del m-cresol según el Estándar de USP.

- 25 La Figura 7 muestra niveles de conservante de fenol en insulina Aspartato. Los resultados para las tres muestras de Unidades Desechables se presentan como porcentajes relativos a una solución estándar; la barra de error es RSD (1,1%) del análisis HPLC. Las líneas COA son los criterios de aceptación límite (90-110%), otra línea es el Control T a 5 °C (soluciones a granel CTRL0 de la ampolla de insulina) y otra línea es Control T a 37 °C (soluciones a granel CTRL37 de la ampolla de insulina), en donde la insulina se expuso a tensiones térmicas en su empaque original. La línea discontinua "Microbomba Solo" representa el nivel de m-cresol en la salida de la Microbomba Solo después de 6 días de incubación en una condición experimental similar y las líneas discontinuas "USP" representan el nivel de eficacia del m-cresol según el Estándar de USP.

Valores proteicos de alto peso molecular se mantuvieron bajo el umbral de 1,50% durante 13 días

La Figura 8 representa niveles proteicos de alto peso molecular del Aspartato. Los resultados para las tres muestras de Unidades Desechables se presentan como porcentajes relativos del contenido de insulina (100%). La línea "Farmacopea" es el criterio de aceptación límite (1,5%), otra línea es el Control T a 5 °C (soluciones a granel CTRL0 de la ampollita de insulina) y otra línea es Control T a 37 °C (soluciones a granel CTRL37 de la ampollita de insulina), en donde la insulina se expuso a tensiones térmicas en su empaque original.

Sustancias relacionadas se mantuvieron bajo el umbral durante el día 13 de prueba en todas las muestras suministradas.

La Figura 9 muestra niveles de compuestos de Aspartato relacionados con B3Asp+A21 Asp+B3isoAsp. Los resultados para las tres muestras de bomba se presentan como porcentajes relativos del contenido de insulina (100%). La línea "Farmacopea" es el criterio de aceptación límite (5%), otra línea es el Control T a 5 °C (soluciones a granel CTRL0 de la ampollita de insulina) y otra línea es Control T a 37 °C (soluciones a granel CTRL37 de la ampollita de insulina), en donde la insulina se expuso a tensiones térmicas en su empaque original.

Figura 10 muestra el nivel de compuesto de Aspartato relacionado con B28isoAsp. Los resultados para las tres muestras de Unidades Desechables se presentan como porcentajes relativos del contenido de insulina (100%). Las líneas "Farmacopea" son los criterios de aceptación límite (2,5%), otra línea es el Control T a 5 °C (soluciones a granel CTRL0 de la ampollita de insulina) y otra línea es Control T a 37 °C (soluciones a granel CTRL37 de la ampollita de insulina), en donde la insulina se expuso a tensiones térmicas en su empaque original

No se detectaron otras sustancias relacionadas después de 13 días en la solución y el pH después de 6 días de incubación fue 7,73.

El estudio actual mostró compatibilidad de 13 días en condiciones extremas para Aspartato, con el recipiente descrito en este documento. Esos resultados son acordes con estudios anteriores que demostraron la compatibilidad de insulina analógica de insulina, tal como Aspartato con dispositivos de ICIS "parecidos a un localizador personal" para periodos de uso extendidos.

VTVH y espesor

Se realizó un estudio comparativo entre la película de tres capas (BK) y la película de una sola capa de COC montadas sobre la misma cubierta dura para demostrar la velocidad de evaporación de barrera. Los espesores relativos de las películas son 42 um y 51 um, para las películas BK y COC, respectivamente

La Figura 11 representa la vigilancia de la evaporación para diferentes películas que tienen el mismo espesor y se montan en la cubierta dura.

La película de COC demuestra, con un espesor similar, que la película de tres capas tiene una mejor barrera de evaporación. Esto garantiza mantener la integridad de la solución del medicamento como se presenta en la Tabla 1.

Propiedades mecánicas que permiten flexibilidad y que sea montable.

La película y su empalme en la cubierta dura podría ser hecha de modo tal que resista una posible sobrepresión debido a un sobrellenado del recipiente. Además la parte de polímero elastomérico añadida en la película flexible debería ser lo suficientemente baja para no inducir ninguna resistencia elástica residual en el recipiente durante el uso normal.

La Figura 12 muestra la presión en el recipiente según el volumen infundido.

El sistema de suministro puede ser sensible a elevadas sobrepresiones y subpresiones en el recipiente (riesgo de demasiada infusión en el primer caso y bloqueo de la Bomba en el segundo caso), en donde la película podría ser hecha para evitar una gran variación de presión debido a su deformación durante el vaciamiento del recipiente (fase 1).

Además, la membrana del recipiente puede garantizar la presión nula o ligeramente negativa en el recipiente durante el uso normal de la Bomba (fase 2).

Durante el agotamiento del recipiente (fase 3), la suavidad de la película garantiza una disminución lenta de la presión. Esto hace posible tener un gran volumen de reserva entre el tiempo en el que la alarma de agotamiento se activa y el tiempo en el que la bomba no puede infundir más líquido eficazmente.

En una realización preferida, la película flexible (1) puede ejercer una presión dentro de +/- 20 mbar durante el régimen en estado estacionario. (Nótese: por régimen en estado estacionario entendemos el denominado "uso normal" de la Figura 12, es decir, el periodo después de la fase de preparación - en donde la cantidad de líquido en el recipiente es superior al valor nominal de dicho recipiente - y la fase de agotamiento - en donde algunas partes de la película están en contacto con la cubierta dura del recipiente.)

Esterilizable y biocompatible

El uso de plásticos en el sector farmacéutico y de diagnósticos en muchos casos requiere la esterilización del material plástico. Se ha investigado el efecto de varios métodos de esterilización que usan alta radiación de energía (haz de rayos gama y electrones), ETO, aire caliente y vapor caliente para Topas. Las probetas de prueba estándar se sometieron a condiciones simulando una exposición de tiempo. Los Topas no deberían usarse en aplicaciones que requieren más de uno o dos ciclos de esterilización. Las probetas de prueba de Topas COC mantienen propiedades mecánicas después de la exposición a dosis de radiación gamma de 50 kGy. Al igual que muchos otros plásticos, los Topas COC muestran una decoloración dependiente de la dosis después de la exposición a radiación gamma. Pueden requerirse grados con estabilidad de color mejorada en irradiación gamma.

- 10 Los criterios para el uso de plásticos en el sector farmacéutico y de diagnósticos están especificados en las Farmacopeas nacionales

(EE.UU, EU y JP), y por las agencias normativas apropiadas. Las directrices del programa de pruebas de materiales están dadas por la FDA y la Organización Internacional para la Estandarización (ISO 10993). El programa de pruebas depende de la aplicación particular y la duración del contacto con el cuerpo humano. El muestreo de biocompatibilidad de material Topas COC fue realizado según las directrices dadas en el FDA Blue Book Memorandum y por la Organización Internacional para la Estandarización (ISO 10993). Un intervalo de grados de Topas fue sometido a este programa de prueba de biocompatibilidad de material. El protocolo incluyó lo siguiente: Toxicidad Aguda Sistémica e Intracutánea, Implantación de Músculo, pruebas Físico-Químicas, Compatibilidad Sanguínea (Hemólisis) y Citotoxicidad. Esos grados cumplen con la especificación de la XXIII Farmacopea de EE.UU - Clase VI. Los certificados correspondientes para los grados específicos están disponibles. La caracterización química y pruebas de extracción se han realizado exitosamente según los protocolos descritos en las Farmacopeas de EE.UU, EU y Japonesa. Esas pruebas se planean como una selección general de los materiales. La información aquí discutida sólo debería usarse como un punto de partida para que el fabricante del empaque/dispositivo considere el protocolo a ser usado para realizar pruebas específicamente en la aplicación particular. La presentación de esos resultados, de ese modo, no pretenden reemplazar las pruebas requeridas del fabricante del empaque o dispositivo. Tampoco debería considerarse una recomendación del material para ninguna aplicación en particular. Es responsabilidad del fabricante del empaque/dispositivo garantizar que los materiales usados para una aplicación particular son adecuados para el uso pretendido.

No lixivable o sustancialmente no lixivable

- 30 El recipiente debería demostrar resultados extraíbles aceptables en condiciones agresivas. En un principio, todos los compuestos orgánicos e inorgánicos que eluyen en condiciones forzadas tienen que ser vigilados. En la práctica, la detección de compuestos se limita a una concentración sobre el Umbral de Evaluación Analítico.

Resultados ICP-MS

- 35 Los análisis del extraíble por ICP-MS a través del microprocesador de bomba han mostrado los siguientes resultados:

La extracción ha presentado para los siguientes elementos una cantidad significativa de compuestos que resultan de la extracción del microprocesador de bomba para

- Boro en un intervalo de concentración de 500-1300 pig/l
- Sodio en un intervalo de concentración de 100-1100 pig/l
- 40 • Calcio en un intervalo de concentración de 16-20 pig/l

Todos esos elementos no son conocidos por tener efecto tóxico; sin embargo, esos resultados deberían ser revisados por un toxicólogo para una evaluación de seguridad

Resultados de GC-MS

- 45 Aquí se presentan los resultados de este análisis de compuestos semivolátiles. El único pico que resulta del elemento de prueba que tampoco estaba presente en el Placebo que fue usado como un control (que no hace contacto con el material de recipiente) se identificó tentativamente como ftalato con nitrógeno único. Sin embargo, un análisis semicuantitativo de este pico indica que el compuesto está presente en el intervalo entre 0,1 y 0,2 mg/L. Tomando un factor de seguridad de 10, esta cantidad permanece en el umbral límite para elementos genotóxicos.

- 50 Los resultados a partir de este estudio de extracción sugieren que incluso usando condiciones de extracción exageradas, el material del recipiente libera una cantidad limitada de compuestos y, por lo tanto, sustancialmente no lixiviable.

Se puede soldar

Varios métodos de soldadura, excepto por la soldadura de alta frecuencia, pueden usarse para unir partes moldeadas hechas de resina Topas COC. La mayoría de métodos de soldadura adecuados dependerán principalmente de la parte específica.

REIVINDICACIONES

1. Un recipiente polimérico para almacenar insulina, que comprende una cubierta dura (2) y una película flexible (1), en donde la cubierta dura (2) se obtiene a partir de un primer material, siendo el primer material un material de copolímero de cicloolefina (COC), y la película flexible (1) se obtiene a partir de una mezcla del primer material con un segundo material; en donde el segundo material es una formulación elastomérica del primer material.
2. Recipiente según la reivindicación 1, en donde dicha cubierta dura (2) está hecha de una sola capa.
3. Recipiente según una de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha parte de segundo material es inferior al 25%.
4. Recipiente según la reivindicación 1, en donde el espesor de la película flexible (1) está comprendido entre 5 y 100 μm .
5. Recipiente según la reivindicación 1, en donde la película flexible (1) se dispone para ejercer una presión sobre un fluido contenido en el recipiente dentro de +20 mbar y -20 mbar en relación con la presión externa durante un régimen de flujo estacionario.
6. Recipiente según una de las anteriores reivindicaciones, en donde dicha película flexible (1) es una monocapa.
7. Recipiente según una de las anteriores reivindicaciones, en donde dicha película es termoformada y conformada en una forma que encaje estrechamente en la forma de la cubierta dura (2) sobre la cual puede hacer contacto.
8. Recipiente según una de las anteriores reivindicaciones, en donde dicho recipiente es transparente.
9. Recipiente según una de las anteriores reivindicaciones, en donde la película flexible (1) se envuelve en una cubierta dura adicional, en donde dicha cubierta dura adicional contiene aberturas para garantizar el equilibrio de presión entre el interior de dicha cubierta dura adicional y el exterior.
10. Recipiente según una de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho recipiente se conecta a un mecanismo de bombeo (7) configurado para infundir el contenido de dicho recipiente en un paciente.

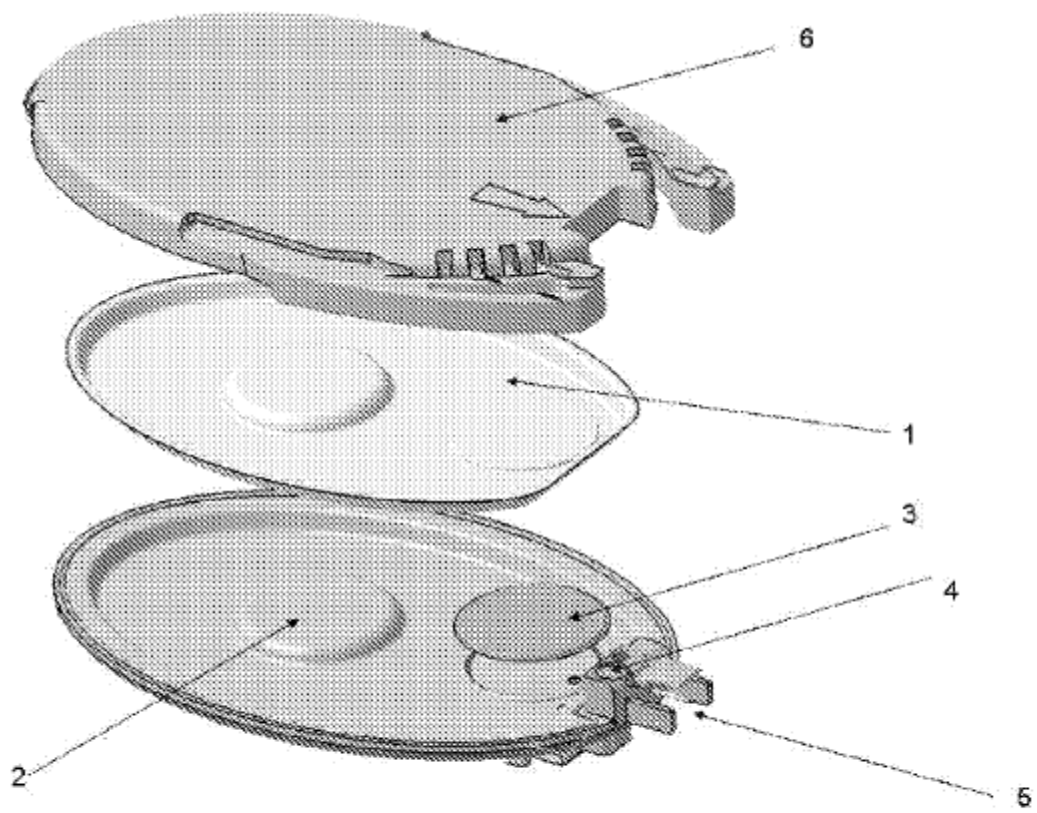


FIG. 1

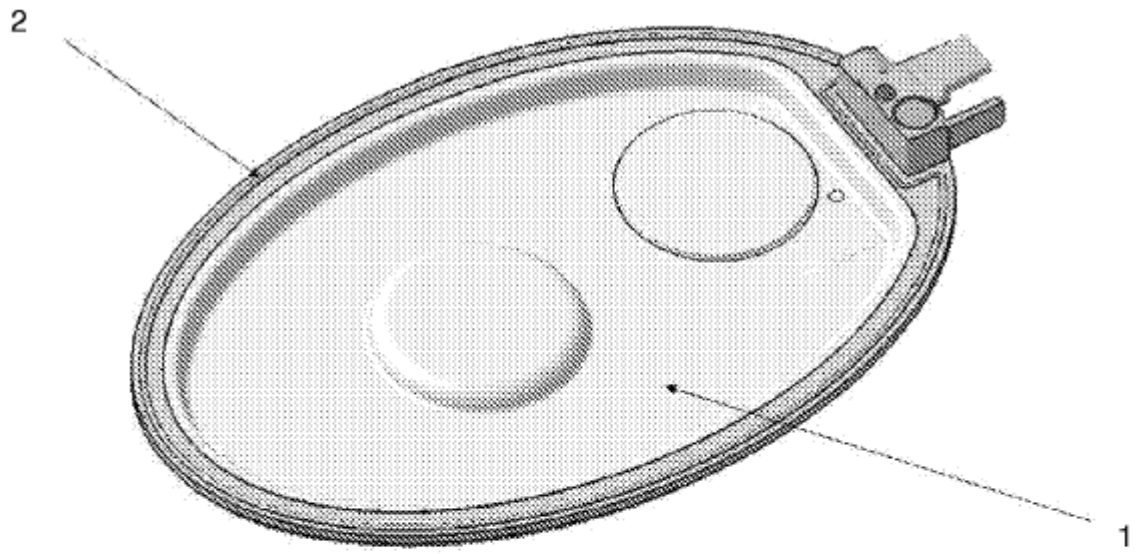


FIG. 2

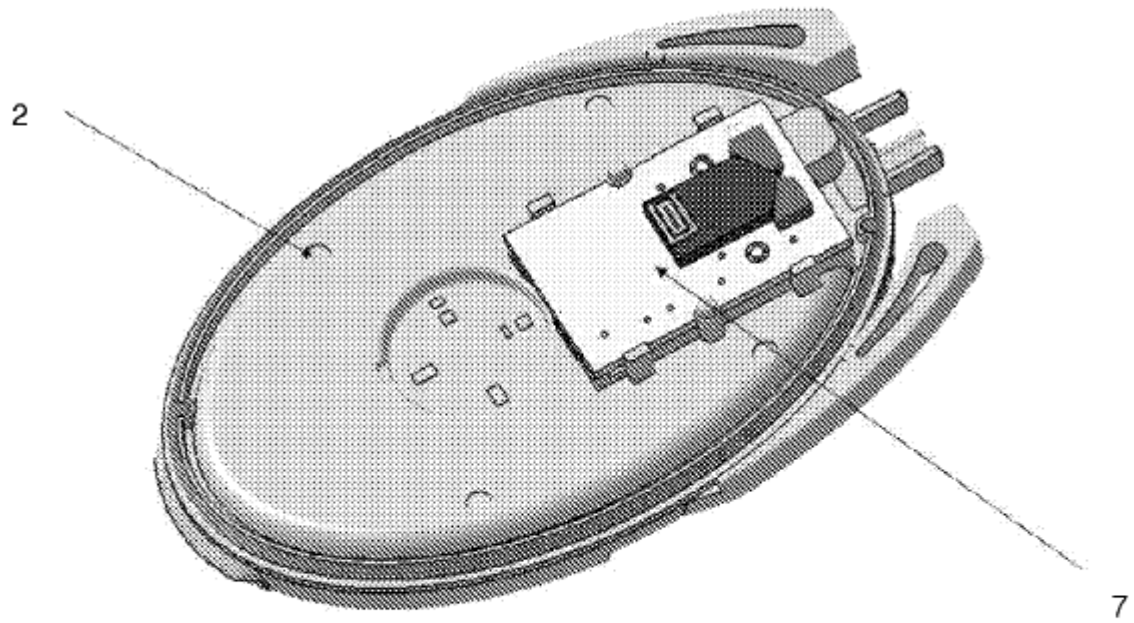


FIG. 3

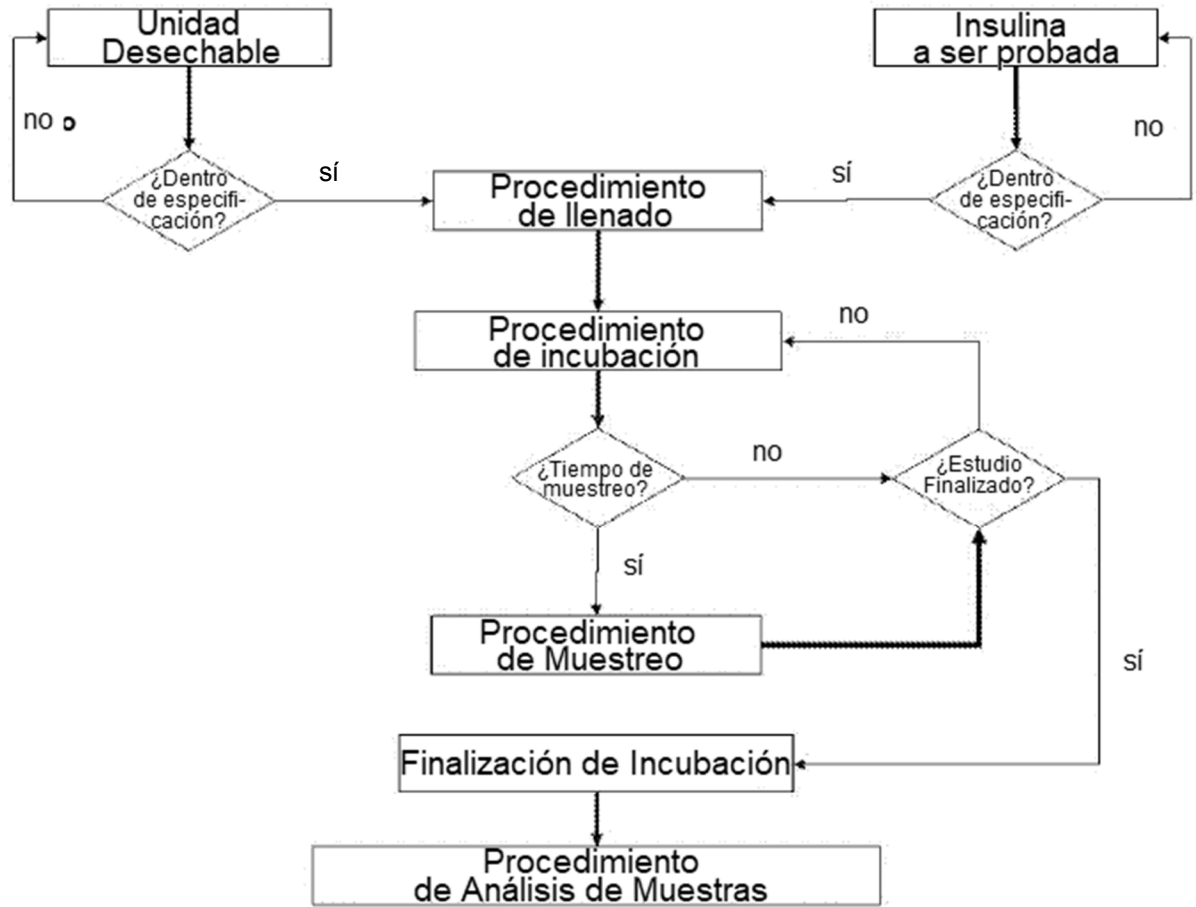


FIG. 4

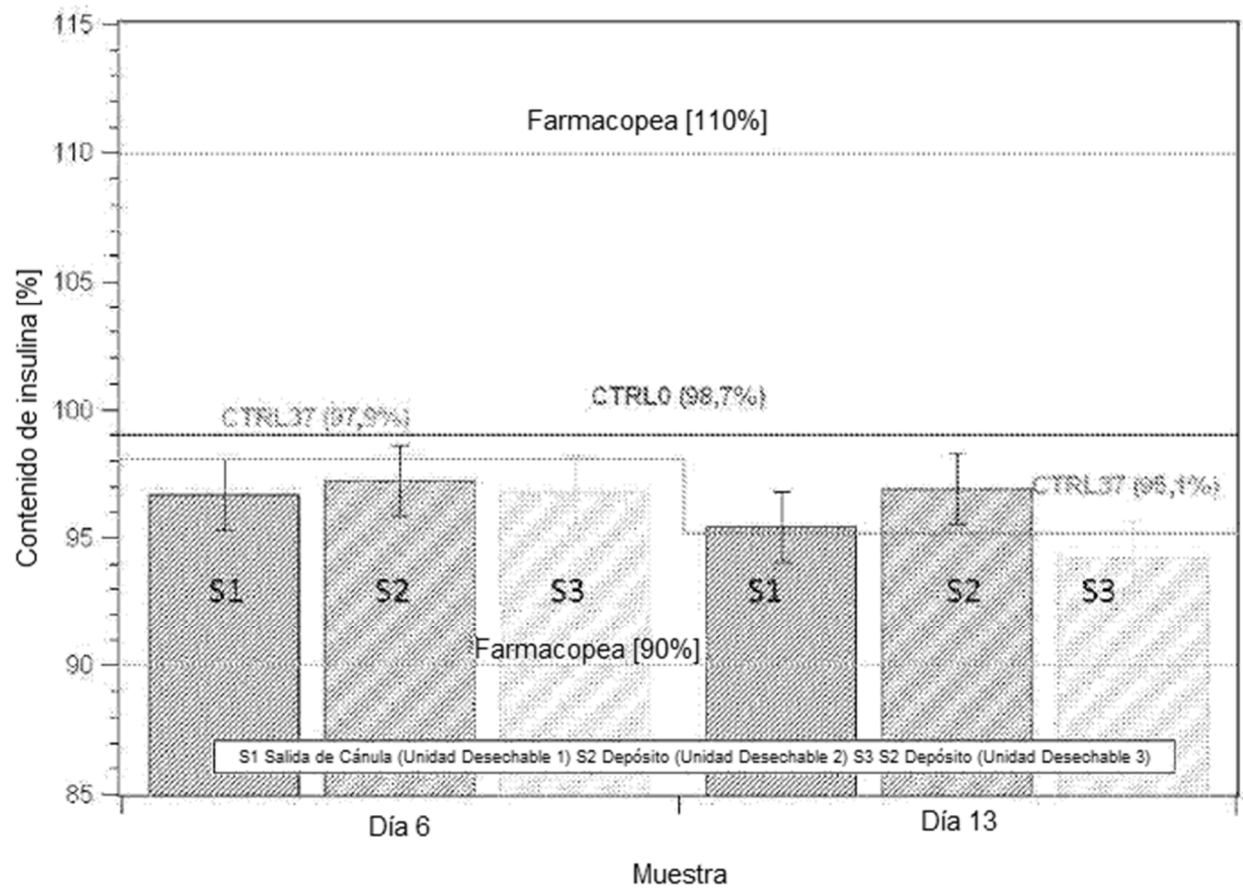


FIG. 5

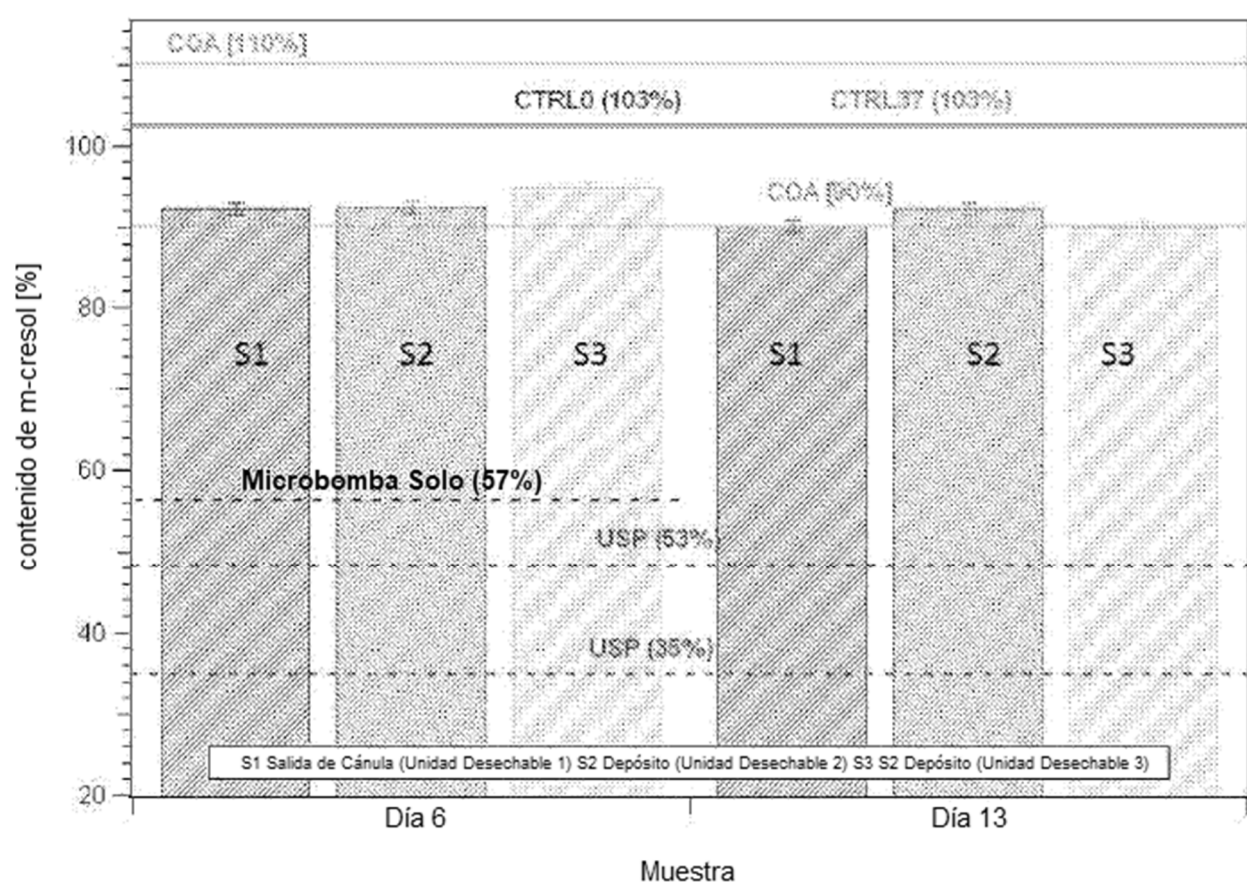


FIG. 6

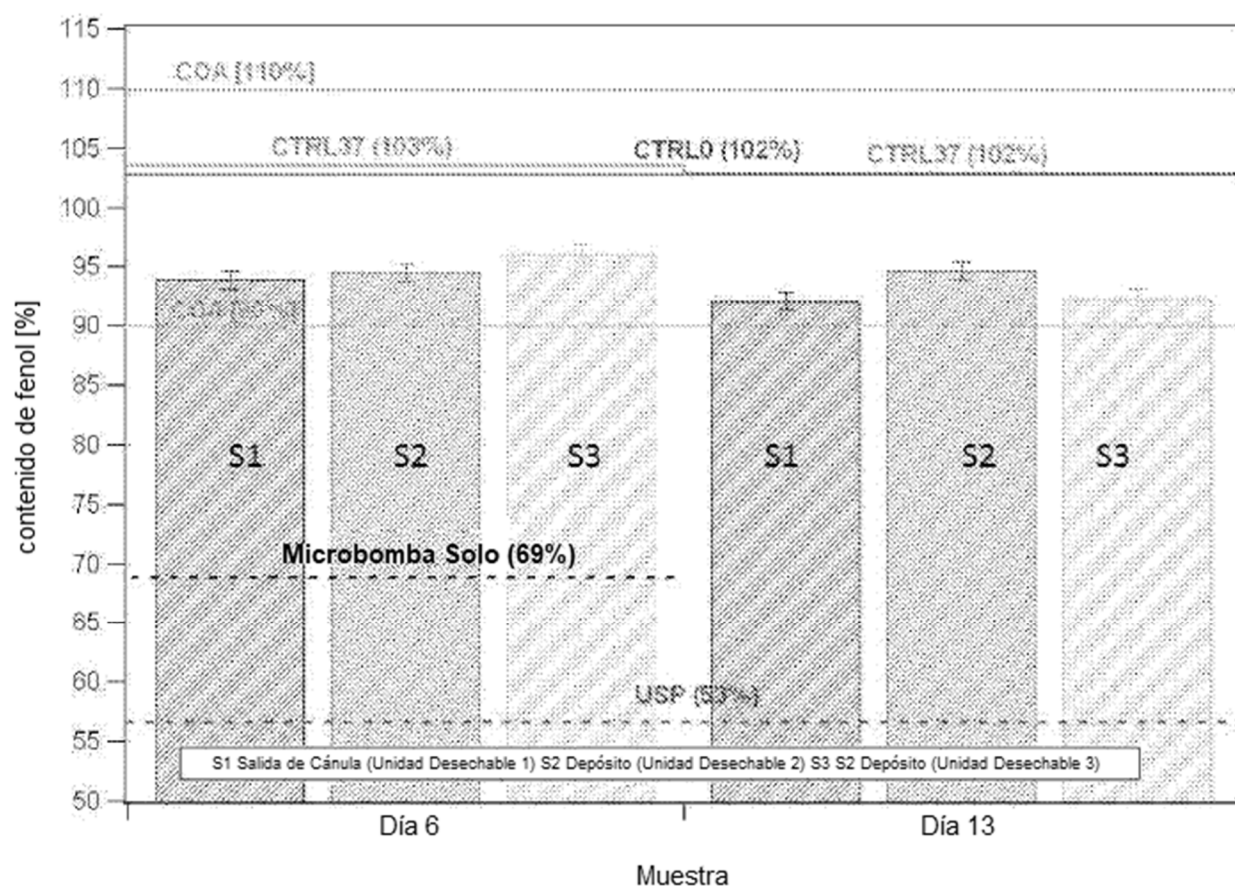


FIG. 7

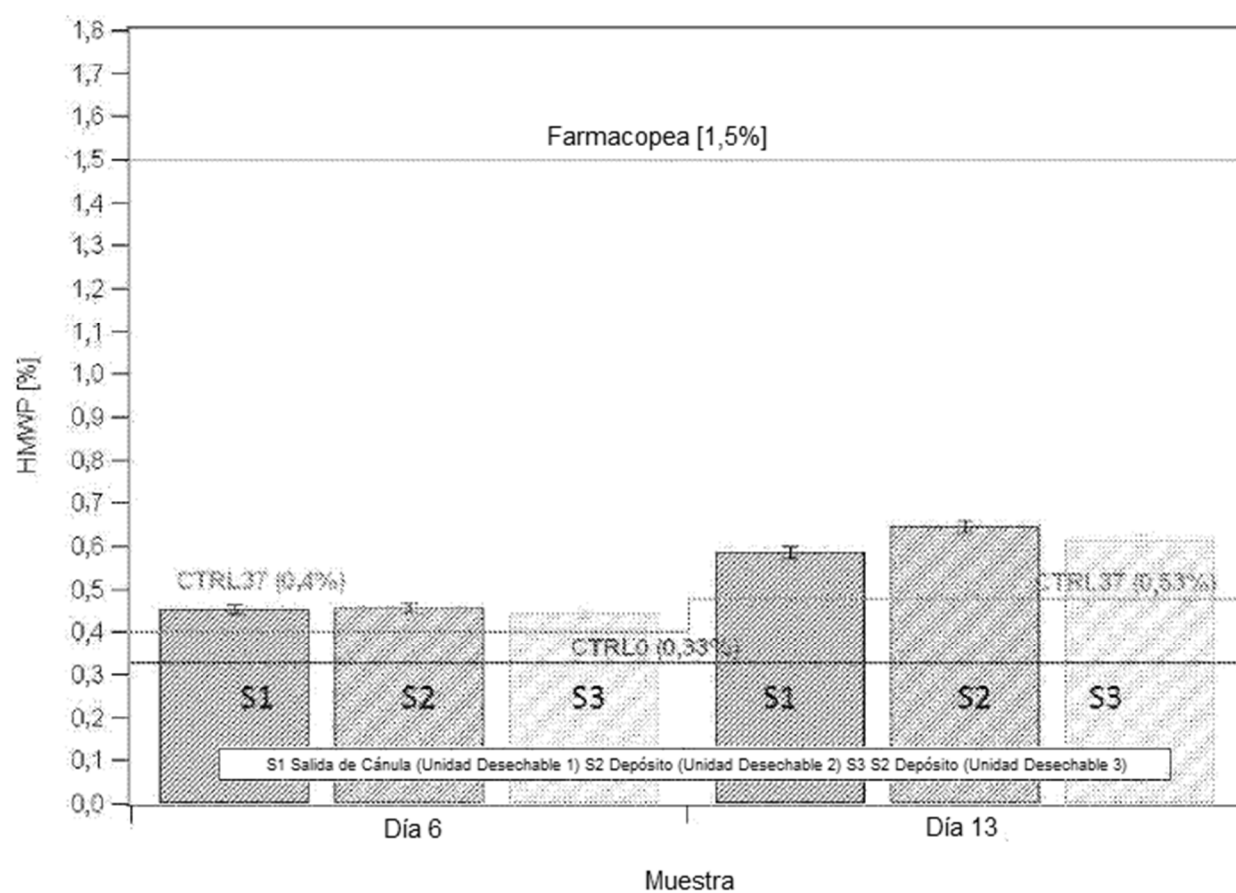


FIG. 8

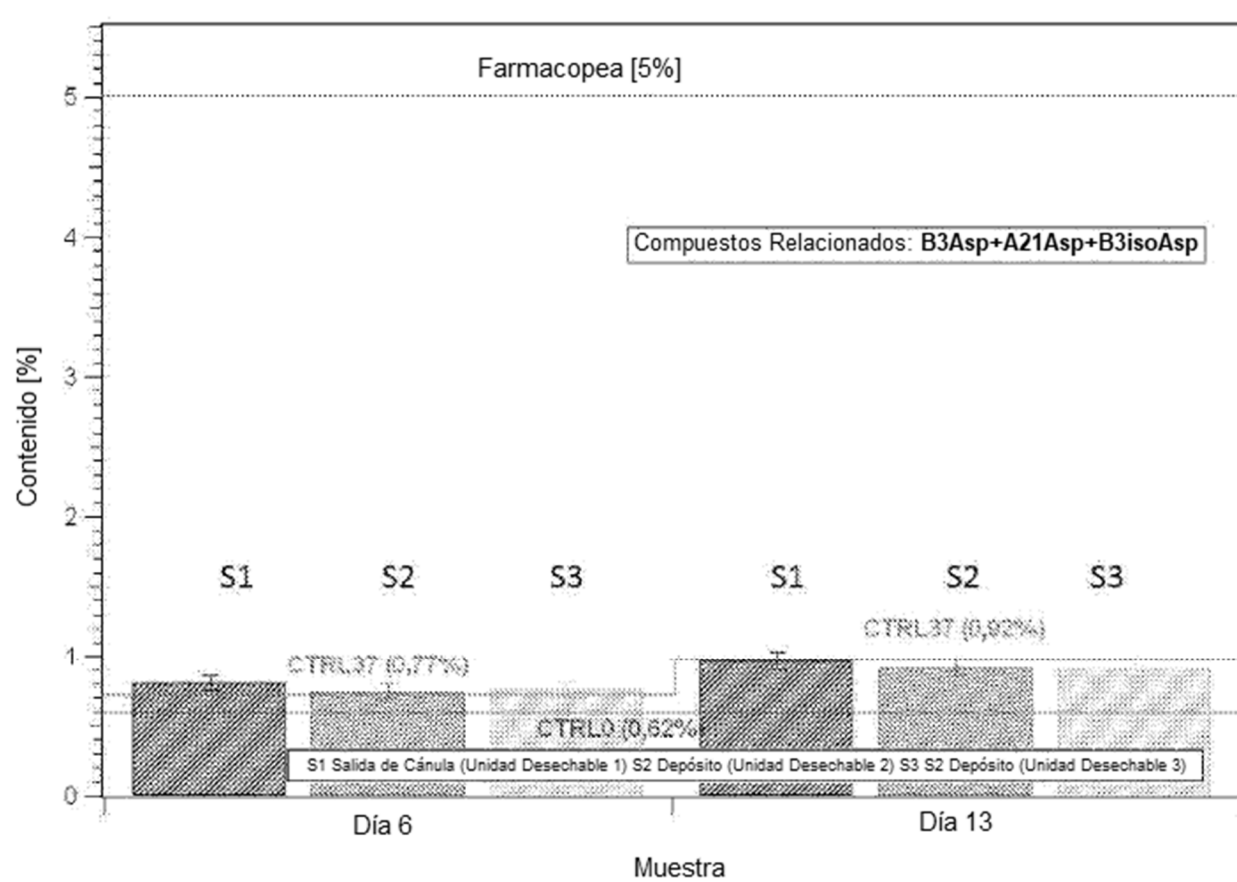


FIG. 9

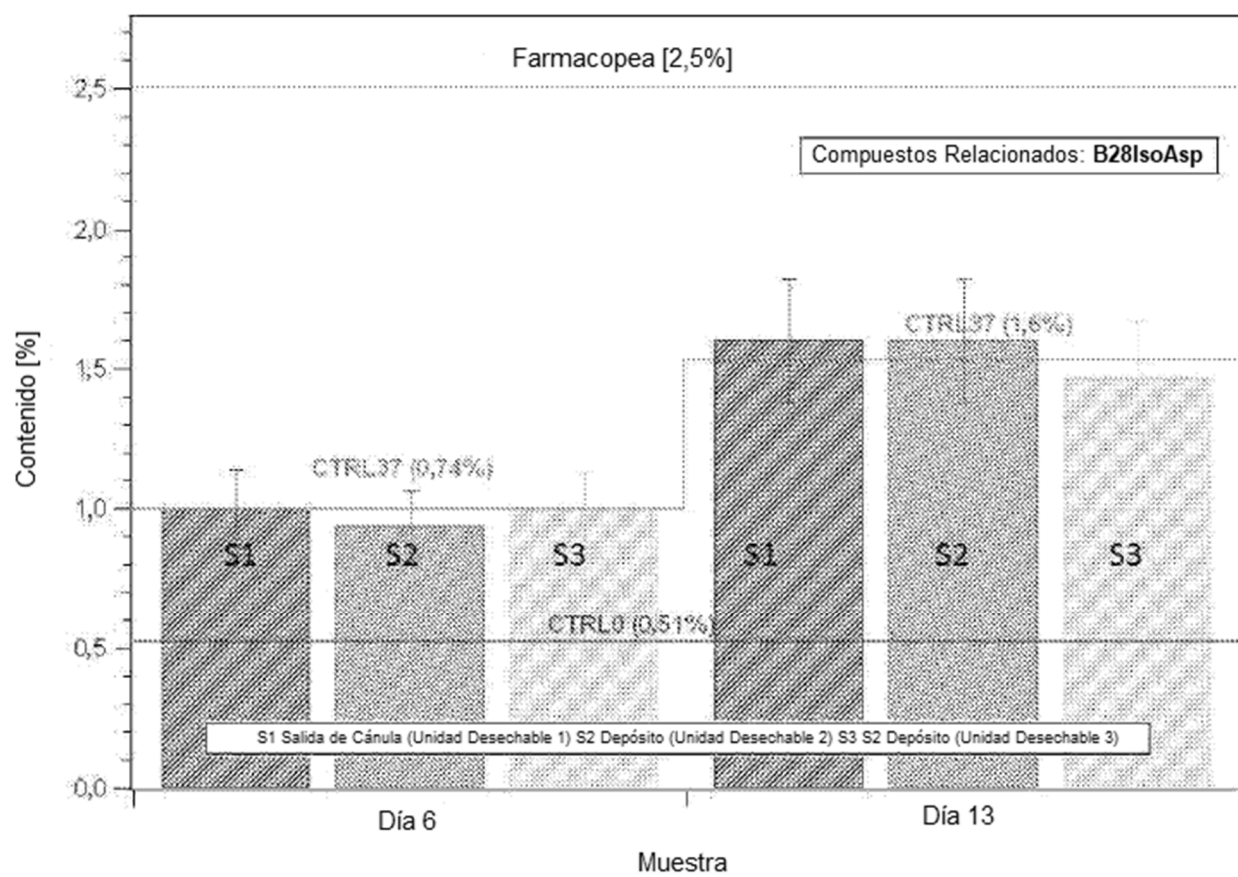


FIG. 10

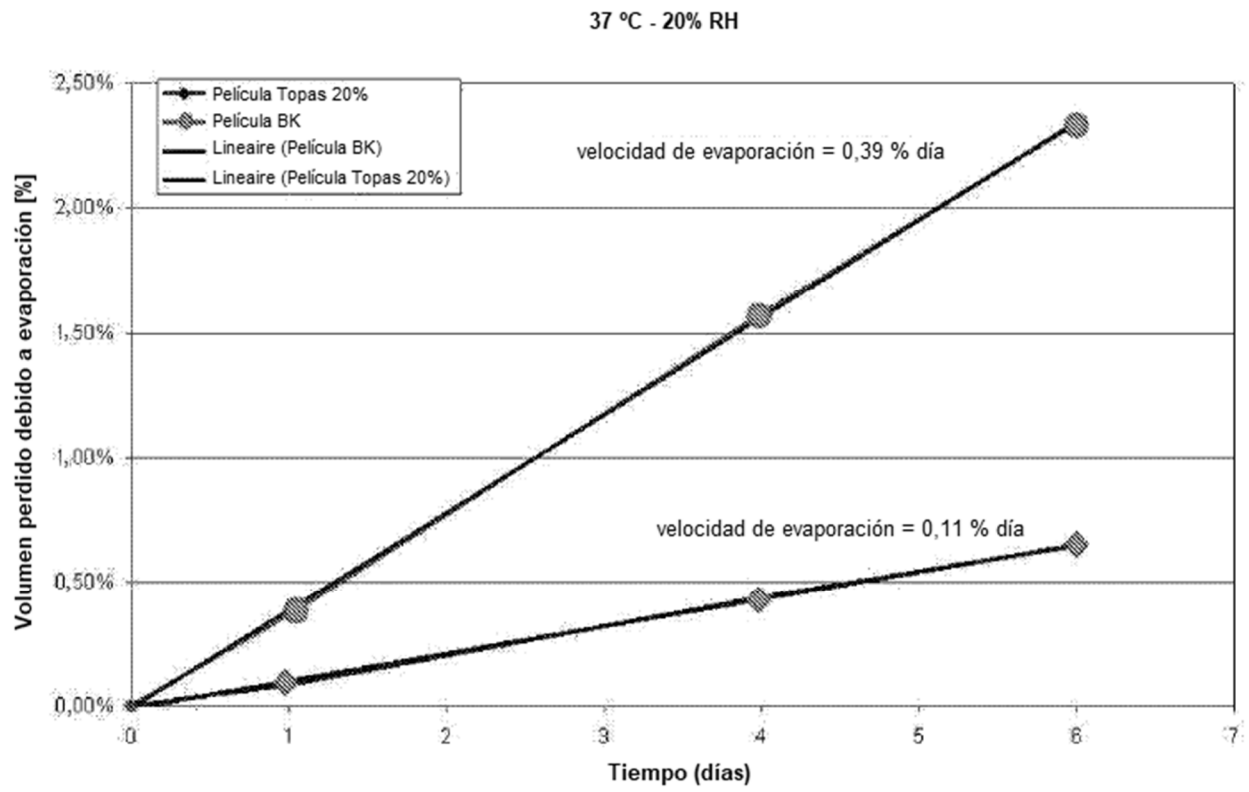


FIG. 11

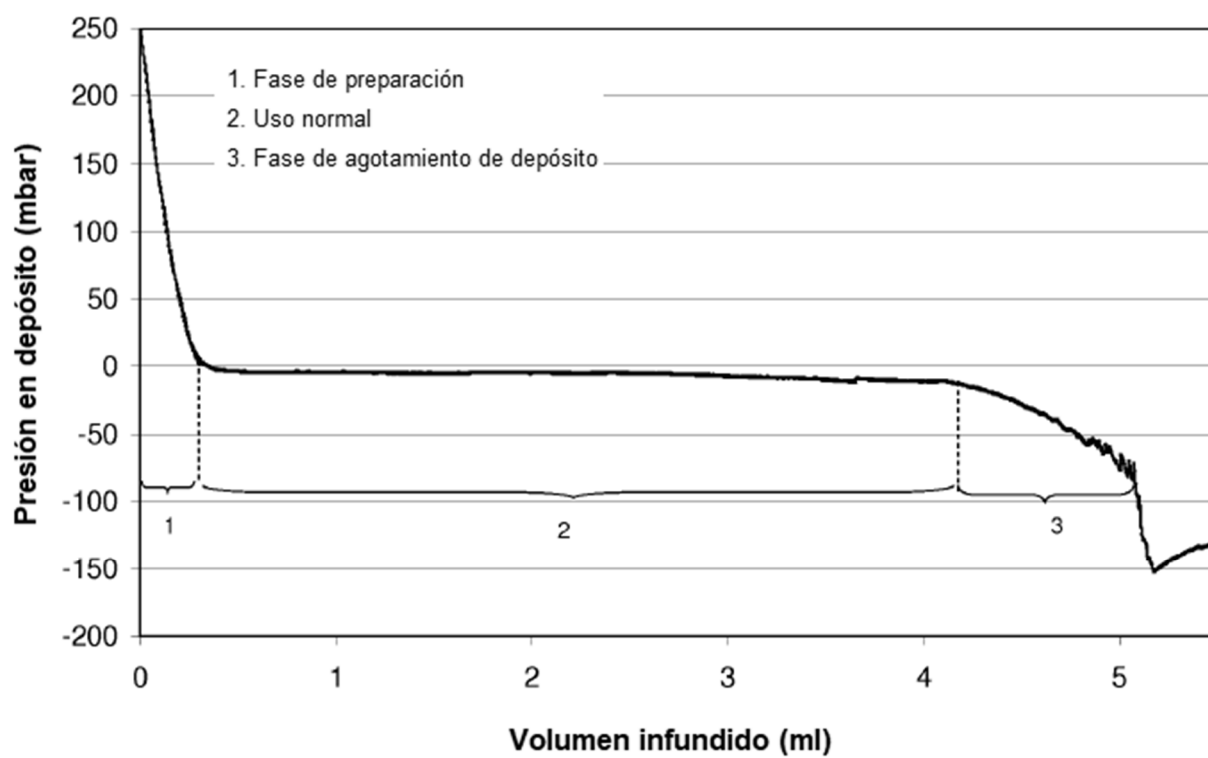


FIG. 12